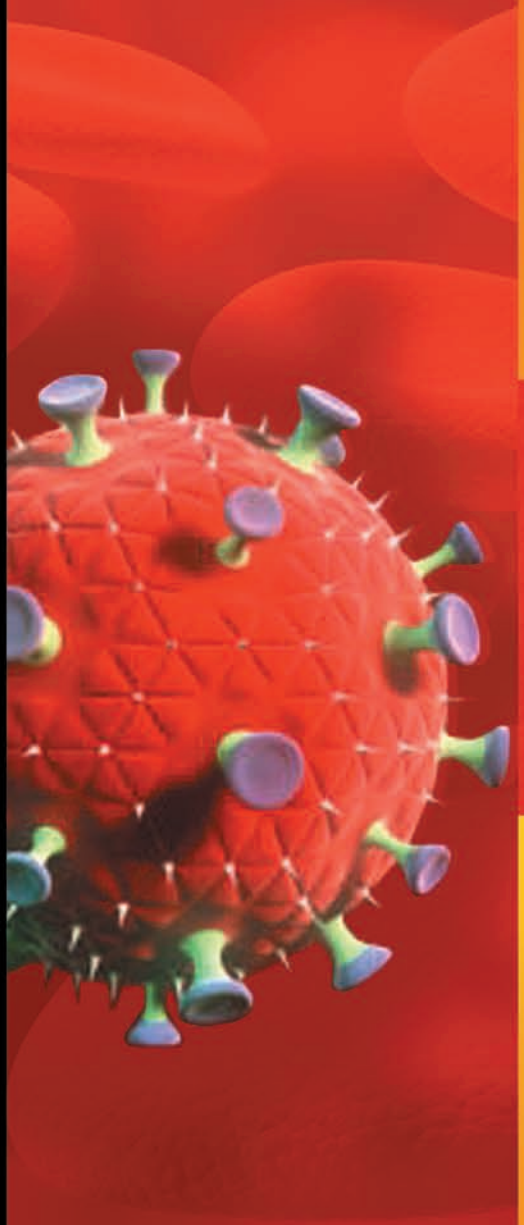


2012

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

ДЖОН БАРТЛЕТТ
ДЖОЭЛ ГАЛЛАНТ
ПОЛ ФАМ

Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса

Москва, 2012

2012 Клинические аспекты ВИЧ-инфекции
Джон Бартлетт
Джоэл Галлант
Пол Фам

При поддержке
MSD Pharmaceuticals (МСД Фармасьютикалс)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Клинические аспекты ВИЧ-инфекции

2012

Джон Бартлетт, доктор медицины,

профессор кафедры инфекционных болезней
факультета клинической медицины
Медицинской школы Университета Джонса Хопкинса,
директор Информационной службы Джонса Хопкинса
по вопросам ВИЧ-инфекции и СПИДа

Джоэл Галлант, доктор медицины,

магистр общественного здравоохранения,
профессор медицины и эпидемиологии
кафедры инфекционных болезней
факультета клинической медицины
Медицинской школы Университета Джонса Хопкинса,
заместитель директора Информационной службы Джонса Хопкинса
по вопросам ВИЧ-инфекции и СПИДа

Пол Фам, фармаколог,

научный сотрудник
кафедры инфекционных болезней
факультета клинической медицины
Медицинской школы Университета Джонса Хопкинса

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ББК 55.148

Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам
Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2012. —М.: Р.Валент, 2012. — стр. 528
ISBN 978-5-93439-409-8

Информация, касающаяся доз, показаний к применению и способов применения лекарственных препаратов, содержащаяся в этой книге, может отличаться от общепринятых рекомендаций или рекомендаций, утвержденных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США). Поэтому перед назначением любого препарата следует внимательно ознакомиться с вложенной в упаковку аннотацией, составленной производителем препарата.

© **2012 Джон Бартлетт.** Все права сохраняются.
Издано компанией Knowledge Source Solutions, LLC.

Авторские права на все материалы в этой книге принадлежат автору. Перепечатка материалов из этой книги возможна только с письменного разрешения автора. Просьбы о разрешении на переиздание или перепечатку материала из этой книги следует отсылать доктору медицины, профессору Джону Бартлетту, в Университет Джонса Хопкинса на кафедру инфекционных болезней, по номеру факса 410-614-8488 или по адресу электронной почты reprint@mmhiv.org.

Адрес издателя: 2011 MMHIV
Knowledge Source Solutions
762 9th Street #624
Durham, NC 27705-4803
(Дарем, Северная Каролина, США)

www.knowledgesourcesolutions.com
info@knowledgesourcesolutions.com

Данный документ переведен и адаптирован Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ) при поддержке агентства США по международному развитию (АМР США).

Настоящий документ 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.

Дополнительные 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 обращайтесь к координатору проекта по адресу vstanilevskiy@aiha.com

Перевод выполнен Еленой Жуковой, компания EnRus (www.enrus.ru)
Москва, 2012 г.

Компьютерная верстка выполнена издательством «Р.Валент» ООО «Р.Валент». www.rvalent.ru.
Подписано в печать 4.07.2012. Формат 70x100 1/16. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Объём 33,0 у.п.л. Тираж 2000 экз. Заказ №
Отпечатано в ГУП ИПК "Чувашия",
428019, г. Чебоксары, пр. И.Яковлева, 13.

Благодарности

Авторы выражают благодарность своим коллегам из Объединения учреждений здравоохранения Джонса Хопкинса за советы по содержанию книги и работу по научному редактированию:

Ричарду Амбиндеру, доктору медицины, сотруднику кафедры и клиники онкологии, за консультации по вопросам, связанным с онкологическими заболеваниями у ВИЧ-инфицированных;

Джин Андерсон, сотруднику кафедры и клиники акушерства и гинекологии, за консультации по вопросам, связанным с беременностью на фоне ВИЧ-инфекции и забором мазков по Папаниколау;

Ричарду Чейссону, сотруднику Исследовательского центра туберкулеза Джонса Хопкинса, за консультации по вопросам, связанным с микобактериальными инфекциями у ВИЧ-инфицированных;

Джозефу Кофранческо мл., сотруднику Информационной службы по вопросам ВИЧ-инфекции и СПИДа Джонса Хопкинса, за консультации по вопросам, связанным с истощением и липодистрофиями у ВИЧ-инфицированных;

Грегори Лукасу, сотруднику кафедры и клиники инфекционных болезней факультета клинической медицины;

Сиро Мартинсу, сотруднику кафедры и клиники дерматологии, за консультации по вопросам в области кожных болезней у ВИЧ-инфицированных;

Джастину Мак–Артуру, бакалавру медицины, бакалавру хирургии, магистру общественного здравоохранения, сотруднику кафедры и клиники неврологии, за консультации по вопросам, связанным с периферическими нейропатиями и заболеваниями ЦНС у ВИЧ-инфицированных;

Марку Сулковски, сотруднику Центра гепатитов Джона Хопкинса, за консультации по вопросам, связанным с выявлением и лечением гепатитов B и C у ВИЧ-инфицированных;

Гленну Трейсману, доктору медицины, и Эндрю Анджелино, сотрудникам кафедры и клиники психиатрии, за консультации по вопросам в области психических расстройств у ВИЧ-инфицированных.

Директор проекта: Дэвид Хэдден
Главный редактор: Джанет Ландэй
Составление указателя: Гленн Пирс
Дизайн обложки: Infodreamz
Дизайн страниц книги: Гленн Пирс

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Аннотация

Эта книга предназначена для врачей и других специалистов здравоохранения. Она посвящена оказанию помощи ВИЧ-инфицированным и их лечению. Были приложены все усилия для обеспечения точности и надежности сведений, включенных в эту книгу, однако рекомендации по оказанию помощи и лечению быстро меняются, и по некоторым вопросам могут сформироваться разные точки зрения. Поэтому мы настоятельно рекомендуем врачам и другим специалистам сверять информацию, содержащуюся в этой книге, с другими источниками. Автор, рецензенты и редакция не несут ответственности за ошибки, пропуски и неточности, допущенные в данной книге, а также любой ущерб, понесенный ее читателями. Оказывая помощь и назначая лечение пациенту, лечащий врач или специалист соответствующего медицинского профиля не должен опираться только на рекомендации конкретного справочника, но должен задействовать весь свой практический опыт и профессиональные знания, поскольку ни один справочник не может заменить специального медицинского образования и опыта.

Ни Университет Джонса Хопкинса, ни Объединение учреждений здравоохранения Джонса Хопкинса, ни авторы или рецензенты не несут ответственности за недостаточную или неточную информацию или ущерб, понесенный в результате допущенных в книге ошибок. Упоминание в этой книге каких-либо конкретных препаратов или изделий не означает, что их применение одобряется авторами, кафедрой инфекционных болезней Университета Джонса Хопкинса или Медицинской Школой Джонса Хопкинса. Прежде чем назначать пациентам лекарственные препараты или рекомендовать применение каких-либо изделий, врачам рекомендуется обращаться к источникам информации, которыми они обычно пользуются в своей работе.

Электронная версия этой книги (на английском языке) размещена на сайте **www.mmhiv.com**. Обновления в электронную версию будут внесены раньше, чем появится следующее печатное издание книги в 2013 году.

Дополнительную информацию можно получить на сайтах кафедры инфекционных болезней Университета Джонса Хопкинса:

Информационная служба Джонса Хопкинса по вопросам ВИЧ-инфекции и СПИДа:

http://www.hopkins-hivguide.org

Справочный сайт по применению антибиотиков (ABX-Guide) Университета Джонса Хопкинса:
http://www.hopkins-abxguide.org

Исследовательский центр туберкулеза Джонса Хопкинса:

www.jhsph.edu/dept/IH/research/TB_Research.html

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Положение о постдипломном медицинском образовании (CME)

Эта программа проводится Медицинской школой Университета Джонса Хопкинса.

Эта программа финансируется грантами на обучение, предоставленными фармацевтическими компаниями «Гилеад» (Gilead), «Тиботек» (Tibotec) и «Пфайзер» (Pfizer).

Дата начала программы: 1 января 2012 г.

Дата окончания программы: 1 января 2013 г.

Примерное время обучения: 20 часов

Положение об аккредитации: Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса аккредитована Советом по аккредитации учреждений постдипломного медицинского образования с получением права предоставления врачам возможностей постдипломного медицинского образования.

Положение о начислении кредитов: Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса присваивает за учебную деятельность в рамках этой программы не более 20 «кредитов» 1-й категории согласно стандартам "Physician's Recognition Award" Американской медицинской ассоциации (AMA PRA Category 1 Credit(s)™). Количество «кредитов» зависит от продолжительности участия врача в этой учебной программе.

Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса несет ответственность за содержание и качество учебной программы постдипломного образования, а также за научную достоверность предоставляемой информации.

Положение о необходимости данной учебной программы: в книге «Клинические аспекты ВИЧ-инфекции» редакции 2011–2012 года отражены существенные изменения в лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, произошедшие с момента публикации предыдущего издания в 2009 году. Работа над данной редакцией была завершена в октябре 2011 года, поэтому в нее не вошли изменения, внесенные в стандарты лечения после указанного срока. Обновления будут размещаться на сайте Информационной службы Джонса Хопкинса по вопросам ВИЧ-инфекции и СПИДа: www.hopkins-aids.edu.

Издание 2009–2010 года получили примерно 40 000 читателей из более чем 60 стран, кроме того, более 10 000 человек ознакомилось с электронной версией книги. Книга была переведена на португальский, китайский и русский языки.

Это издание содержит 214 таблиц и более 900 ссылок на публикации и доклады 2010–2011 гг., что отражает попытки авторов быть в курсе всех новейших научных достижений и открытий посредством посещения основных научных конференций и систематического просмотра 42 тематических научных журналов. Приведенные в книге рекомендации основываются большей частью на федеральных стандартах США по антиретровирусной терапии для взрослых, ведению беременности, профилактике и лечению оппортунистических инфекций, постконтактной профилактике у медицинских работников, лечению ВИЧ-инфицированных с туберкулезом, гепатитом B и (или) гепатитом C, профилактике, диагностике и лечению инфекций, передающихся половым путем. В соответствии с последними научными достижениями существенно дополнены и исправлены разделы, в которых говорится о побочных эффектах препаратов и о возможностях лечения после вирусологической неэффективности антиретровирусной терапии. Рекомендации авторов основываются на существующих научных данных и личном профессиональном опыте, с учетом сведений, содержащихся в руководствах и стандартах, составленных официальными и другими надежными источниками.

Целевая аудитория: врачи и другие работники здравоохранения, оказывающие помощь ВИЧ-инфицированным и больным СПИДом.

Особые требования: к участникам программы не предъявляется никаких особых требований.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Цели обучения: участники программы научатся:

- применять действующие стандарты помощи ВИЧ-инфицированным;
- назначать антиретровирусную терапию; в числе прочего слушатели ознакомятся с показаниями к началу АРТ, правилами выбора начальной схемы АРТ, показаниями к замене АРТ и правилами выбора схемы АРТ на замену;
- распознавать токсические эффекты антиретровирусных препаратов и принимать адекватные меры по их устранению;
- лечить ВИЧ-ассоциированные оппортунистические инфекции.

Способ участия: после изучения каждого раздела заходить на страницу сайта www.hopkinscme.net/ofp/hiv.htm, чтобы в режиме онлайн заполнить опросник контроля знаний в рамках постдипломного медицинского образования (CME). Для получения кредитов за участие в программе необходимо набирать не менее 70% от максимального количества баллов, предусмотренных за опрос. Участники, успешно ответившие на контрольные опросы по всем разделам, смогут сразу же распечатать свой сертификат CME.

Политика раскрытия всей информации, имеющей отношение к деятельности в рамках постдипломного медицинского образования (CME): Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса, будучи одним из учреждений, аккредитованных Советом по аккредитации учреждений постдипломного медицинского образования (Accreditation Council for Continuing Medical Education, ACCME), требует от своих преподавателей и других сотрудников предоставления полной информации о финансовой заинтересованности или любых других отношениях с фирмами–производителями любых коммерческих продуктов, упоминаемых в процессе обучения. Далее приведена информация, которая была предоставлена нашими преподавателями.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Джон Бартлетт, доктор медицины,
профессор медицины и эпидемиологии
кафедры инфекционных болезней
факультета клинической медицины
Медицинской школы Университета Джонса Хопкинса,
директор Информационной службы Джонса Хопкинса
по вопросам ВИЧ-инфекции и СПИДа,
Балтимор, Мэриленд

Профессор Бартлетт сообщил, что его деятельность не была связана с конфликтом интересов.

Джоэл Галлант, доктор медицины,
магистр общественного здравоохранения,
профессор медицины и эпидемиологии
кафедры инфекционных болезней
факультета клинической медицины
Медицинской школы Университета Джонса Хопкинса,
заместитель директора Информационной службы Джонса Хопкинса
по вопросам ВИЧ-инфекции и СПИДа,
Балтимор, Мэриленд

В течение последнего года профессор Галлант получал оплату за консультационные услуги от компаний «Бристол-Майерс Сквибб» (Bristol-Myers Squibb), «Гилеад Сайенсиз» (Gilead Sciences), «ГлаксоСмитКляйн» (GlaxoSmithKline), «Мерк» (Merck & Company), «РАПИД Фармасьютикалс» (RAPID Pharmaceuticals), «Сангамо Биосайенсиз» (Sangamo Biosciences) и «Янссен Терапьютикс» (Janssen Therapeutics). Кроме того, Университет Джонса Хопкинса получил финансовую поддержку от компании «Гилеад Сайенсиз» (Gilead Sciences) для проведения клинического исследования под руководством профессора Галланта.

Пол Фам, фармаколог,
научный сотрудник
кафедры инфекционных болезней
факультета клинической медицины
Медицинской школы Университета Джонса Хопкинса,
Балтимор, Мэриленд

Пол Фам сообщил о получении гранта на научные исследования от компании «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim) и о членстве в Консультативном совете (Advisory Board) компании «Тиботек» (Tibotec).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Уведомление о несанкционированном применении: никто из преподавателей не указал, что в его лекции будет включена информация о применении препаратов или медицинских изделий, которая не соответствует содержанию аннотаций к медицинским препаратам или инструкций по применению медицинских изделий, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США).

Заявление об ограничении ответственности: любые мнения и рекомендации высказываются преподавателями и другими специалистами, участвующими в проведении этой учебной программы, только от своего имени. Этот базовый материал подготовлен исключительно для учебных целей. Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса контролирует только организацию учебного процесса и применяемые подходы к обучению слушателей. Настоятельно рекомендуем перед назначением любых лекарственных препаратов изучить полные аннотации к каждому препарату или к комбинациям препаратов, включая показания и противопоказания, предостережения и побочные эффекты.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

СОДЕРЖАНИЕ

1. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ 13

2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА 18

Типы и подтипы ВИЧ 18
Серологическое тестирование на ВИЧ 20
Обнаружение вируса 30
Количество лимфоцитов CD4 37
Определение резистентных свойств вируса 42
Определение тропизма вируса 57
Скрининговые лабораторные методы исследования 58

3. ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ: СРЕДСТВА АНТИМИКРОБНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ВАКЦИНЫ 73

Антимикробная профилактика и вакцинопрофилактика 73
Профилактика заражения возбудителями инфекционных заболеваний 84

4. АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ 85

Рекомендации по антиретровирусной терапии 86
Побочные эффекты антиретровирусных препаратов 131
Рекомендации по проведению антиретровирусной терапии во время беременности 152
Постконтактная профилактика 165

5. ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ 174

6. ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 389

7. ПОРАЖЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ 448

Болезни сердца 448
Болезни кожи 449
Болезни желудочно-кишечного тракта 453
Болезни слизистой оболочки полости рта 454
Болезни печени и поджелудочной железы 460
Болезни крови 474
Воспалительный синдром восстановления иммунной системы 478
Злокачественные новообразования 483
Неврологические осложнения 490

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Болезни глаз....503
Остеопороз....504
Психические расстройства....505
Болезни органов дыхания....509
Болезни почек....517

8. СОКРАЩЕНИЯ....522

9. ИНФОРМАЦИОННЫЕ РЕСУРСЫ....528

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

1. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

При отсутствии антиретровирусной терапии можно выделить следующие стадии течения ВИЧ-инфекции:

Инфицирование —2–3 нед.→ острый ретровирусный синдром —2–3 нед.→ исчезновение клинических симптомов + сероконверсия —2–4 нед.→ бессимптомная хроническая ВИЧ-инфекция —в среднем 8 лет→ симптоматическая ВИЧ-инфекция/СПИД —в среднем 1,3 года→ смерть

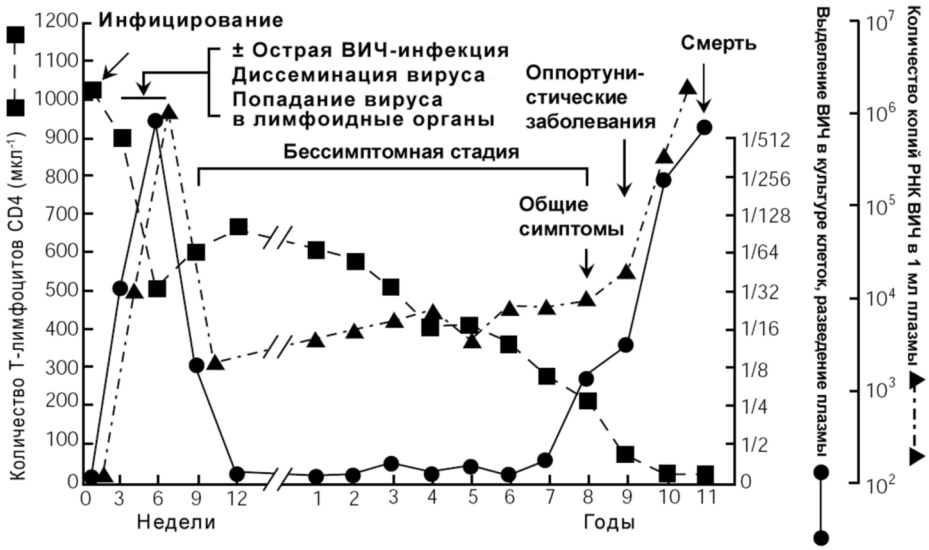


Рис. 1.1. Средняя продолжительность стадий ВИЧ-инфекции в отсутствие антиретровирусного лечения от момента инфицирования до наступления смерти через 10–11 лет

Жизненный цикл вируса иммунодефицита человека и клиническое течение ВИЧ-инфекции в отсутствие антиретровирусного лечения. Наружный оболочечный гликопротеин gp120 присоединяется к CD4-рецептору клетки-мишени. Это позволяет gp120 связаться с корецепторами (CCR5 и CXCR4) на поверхности клетки-мишени. После этого происходит внедрение гликопротеина gp41 в мембрану клетки CD4, что приводит к слиянию оболочки вируса и клеточной мембраны с образованием поры, через которую сердцевина вируса переносится в цитоплазму клетки (*Lancet* 2006; 368:489). Затем с помощью обратной транскриптазы синтезируется ДНК-копия РНК-генома вируса. Провирусная ДНК переносится в ядро клетки и встраивается в ДНК инфицированной клетки при помощи вирусного фермента интегразы. Наконец, происходит процессинг транслированных вирусных белков вирусными протеазами с последующей сборкой новых вирионов, которые высвобождаются из клетки и инфицируют новые клетки-мишени, завершая жизненный цикл вируса.

Сразу после инфицирования вирус проникает в лимфоидную ткань ЖКТ (gut-associated lymphoid tissue, GALT), т. е. лимфатическую ткань тонкого кишечника, и сохраняется там. На ранней стадии инфекции происходит размножение вируса в лимфоидной ткани ЖКТ с подъемом вирусной нагрузки до высоких значений (10^6–10^7 копий/мл), что часто сопровождается клиническими симптомами «острого ретровирусного синдрома» и резким уменьшением количества активированных иммунных клеток и клеток памяти большей частью в лимфоидной ткани ЖКТ (*J Exp Med* 2004; 200:761). Избирательное снижение количества клеток CD4 в лимфоидной ткани ЖКТ сохраняется несмотря на проведение антиретровирусной терапии, на фоне которой количество клеток CD4 в периферической крови часто возвращается к норме. Репликация ВИЧ происходит постоянно, хотя в течение боль-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

шей части периода хронической инфекции, исчисляемой годами, клинические симптомы отсутствуют (рис. 1.1). Период полужизни вируса составляет около 30 минут; по оценкам, за сутки образуется около 10^{10} новых вирионов, при этом происходит увеличение скорости пролиферации и созревания новых лимфоцитов взамен разрушенных ВИЧ. Это характерно для виремии на ранних стадиях инфекции, поддерживается при активации иммунной системы во время хронической стадии инфекции и, по-видимому, определяет скорость прогрессирования заболевания (*J Immun* 2003; 170:2479; *JAMA* 2006; 296:1498). В первое время после инфицирования образующиеся вирионы ВИЧ практически идентичны между собой, однако благодаря ошибкам, допускаемым ферментом обратной транскриптазой, со временем образуется множество псевдовидов (quasi-species), что позволяет вирусу «ускользать» от иммунного ответа организма и воздействия антиретровирусных препаратов. Усредненные данные наблюдений за пациентами приведены в таблице 1.1.

Таблица 1.1. Клиническое течение ВИЧ-инфекции без антиретровирусного лечения (*Lancet* 2006; 368:489)

	Острая инфекция Недели 0–6	Хроническая инфекция Годы 1–10	Поздняя стадия После 10 лет
Симптомы	Разные	Бессимптомная	Оппортунистические инфекции (см. таблицу 1.2)
Виремия (копий/мл)	10^6–10^7 копий/мл	10^5–10^6 копий/мл	10^5–10^7 копий/мл
Риск передачи ВИЧ	++++	++	+++
Цитотоксические Т-лимфоциты и антитела	0	++	++
Кол-во лимфоцитов CD4 (мкл$^{-1}$)	>600	300–500	<200
Истощение лимфоидной ткани ЖКТ (GALT)	Выраженное	Выраженное	Выраженное
Разнообразие штаммов ВИЧ	Нет	Умеренное	Огромное

Определения стадий ВИЧ-инфекции и течение ВИЧ-инфекции

Первичная ВИЧ-инфекция: обнаружение маркеров ВИЧ-инфекции (РНК ВИЧ или антигена p24) до сероконверсии (появления антител к ВИЧ) (см. далее).

Хроническая ВИЧ-инфекция:

- Хронические прогрессоры: «типичное» прогрессирование болезни, показанное на рис. 1.1. Характерны вирусная нагрузка >10 000 копий/мл и снижение количества лимфоцитов CD4 на 50–100 мкл$^{-1}$ в год.
- Хронические непрогрессоры (или «длительные непрогрессоры»): отсутствие оппортунистических заболеваний и количество лимфоцитов CD4 >500 мкл$^{-1}$ в течение более 10 лет с момента инфицирования. Эта группа включает также подгруппы «медленных прогрессоров», у которых наблюдается медленное снижение количества лимфоцитов CD4, как правило, на фоне вирусной нагрузки 1000–10 000 копий/мл (*PLoS Med* 2009; 4:e5474; *PNAS* 2000; 97:2709) и «элитных контролеров», у которых вирусная нагрузка сохраняется на уровне менее 50 копий/мл в отсутствие терапии (см. стр. 17 и 33). Тем не менее, не все элитные контролеры являются непрогрессорами; у небольшой доли таких пациентов отмечается прогрессирование инфекции, проявляющееся снижением количества лимфоцитов CD4.
- СПИД: диагноз устанавливается на основании наличия СПИД-индикаторного заболевания или количества лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ (см. таблицы 1.3 и 1.4).

Первичная ВИЧ-инфекция

Острая ВИЧ-инфекция — это период времени от инфицирования ВИЧ до сероконверсии. При лабораторном обследовании выявляется РНК ВИЧ при отсутствии антител к ВИЧ.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 1.2. Ожидаемые осложнения в зависимости от количества лимфоцитов CD4 (см. *Arch Intern Med* 1995; 155:1537)

Кол-во лимфоцитов CD4*	Инфекционные осложнения	Неинфекционные† осложнения
>500 мкл$^{-1}$	▪ Острый ретровирусный синдром ▪ Кандидозный вагинит	▪ Персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ) ▪ Синдром Гийена-Барре ▪ Миопатия ▪ Асептический менингит
200–500 мкл$^{-1}$	▪ Пневмококковая и другие бактериальные пневмонии ▪ Туберкулез легких ▪ Опоясывающий лишай ▪ Кандидозный стоматит, кандидозный фарингит (молочница) ▪ Криптоспоридиоз; диарея проходит без лечения ▪ Саркома Капоши† ▪ Волосатая лейкоплакия полости рта	▪ Дисплазия эпителия шейки матки и анального канала† ▪Рак шейки матки и рак анального канала† ▪В-клеточная лимфома ▪ Анемия ▪ Множественный мононеврит ▪ Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура ▪ Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) ▪ Лимфоидная интерстициальная пневмония
<200 мкл$^{-1}$	▪ Пневмоцистная пневмония ▪ Диссеминированный гистоплазмоз и диссеминированный кокцидиоидомикоз ▪ Милиарный, внелегочный туберкулез ▪ Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)	▪ Истощение, кахексия ▪ Периферическая нейропатия ▪ ВИЧ-ассоциированная деменция ▪ Кардиомиопатия ▪ Вакуолярная миелопатия ▪ Прогрессирующая полирадикулопатия ▪ Неходжкинские лимфомы
<100 мкл$^{-1}$	▪ Диссеминированная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса ▪ Токсоплазмоз ▪ Криптококкоз ▪ Криптоспоридиоз, хронический ▪ Микроспоридиоз ▪ Кандидозный эзофагит	
<50 мкл$^{-1}$	▪ Диссеминированная цитомегаловирусная инфекция ▪ Диссеминированная МАК-инфекция (вызванная комплексом *Mycobacterium avium*)	▪ Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛ ЦНС)

* Вероятность развития большинства осложнений возрастает со снижением количества лимфоцитов CD4.

† Некоторые заболевания, отнесенные в группу «неинфекционных», возможно, имеют инфекционную природу, например, лимфома (вирус Эпштейна-Барр [ВЭБ]), рак анального канала и рак шейки матки (вирус папилломы человека [ВПЧ]).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 1.3. Патологические состояния и заболевания, включенные в диагностические критерии СПИДа у взрослых пациентов – 1997 г.*

Кандидозное поражение пищевода, трахеи, бронхов или легких – 3846 (16%)* [12,6 → 5,2]§
Рак шейки матки, инвазивный† ‡ – 144 (0,6%)* [3,5 → 3,5]§
Кокцидиоидомикоз, внелегочный† – 74 (0,3%)* [–]
Криптококкоз, внелегочный – 1168 (5%)* [2,6 → 0,8]§
Криптоспоридиоз с диареей, продолжающейся более одного месяца – 314 (1,3%)* [7,3 → 0,8]§
ЦМВ инфекция с поражением любого органа, кроме печени, селезенки и лимфоузлов; поражение глаз – 1638 (7%)* [33,0 → 1,8]§
Инфекция вирусом простого герпеса: хронические язвы на коже и слизистых более одного месяца или бронхит, пневмонит, эзофагит – 1250 (5%)* [1,6 → 1,0]§
Гистоплазмоз, внелегочный† – 208 (0.9%)* [–]
ВИЧ-ассоциированная деменция†: нарушение когнитивной функции и/или другие психические нарушения, препятствующие профессиональной или повседневной деятельности – 1196 (5%)* [5,4 → 1,4]§
Истощение, обусловленное ВИЧ-инфекцией†: немотивированная потеря веса >10% от исходного плюс хроническая диарея (жидкий стул 2 раз в сутки 30 суток) или хроническая слабость и лихорадка неясного генеза (подтвержденная регулярными измерениями) 30 суток – 4212 (18%)* [–]
Изоспороз с диареей >1 мес† – 22 (0,1%)* [–]
Саркома Капоши у пациентов младше 60 лет (или старше 60 лет)† – 1500 (7%)* [16,4 → 1,2]§
Лимфомы: Беркитта – 162 (0,7%), иммунобластная – 518 (2,3%), первичная лимфома ЦНС – 170 (0,7%)* [5,5 → 1,6]§
Инфекция, вызванная M. kansasii или комплексом Mycobacterium avium, диссеминированная или внелегочная – 1124 (5%)* [26,9 → 2,5]§
Инфекция *Mycobacterium tuberculosis*: туберкулез легких – 1621 (7%), внелегочный туберкулез – 491 (2%)* [5,0 → 0,8]§
Пневмоцистная пневмония – 9145 (38%)* [29,9 → 3,9]§
Бактериальная пневмония, рецидивирующая (2 эпизодов за 12 месяцев)† ‡ – 1347 (5%)* [–]
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия – 213 (1%)* [2,7 → 0,7]§
Сальмонеллезная септицемия (вызванная нетифоидными видами Salmonella), рецидивирующая† – 68 (0,3%)* [ ]
Токсоплазмоз внутренних органов – 1073 (4%)* [4,1 → 0,7]§

* В таблице приведены показатели распространенности СПИД-индикаторных заболеваний и состояний среди 23 527 взрослых пациентов, которым был установлен диагноз СПИДа на основании наличия определенного патологического состояния (на 1997 год). Еще 36 643 пациентам (61% от общего числа зарегистрированных случаев, всего 60 161 пациент) диагноз СПИДа был установлен на основании низкого показателя уровня CD4 лимфоцитов. Числа перед скобками — общее число точных и предположительных диагнозов. Числа в скобках — процентная доля от всех пациентов, у которых было выявлено СПИД-индикаторное заболевание. Поскольку у некоторых пациентов было обнаружено несколько СПИД-индикаторных заболеваний, сумма процентных долей больше 100%. 1997 год был последним годом систематического сбора данных о СПИД-индикаторных заболеваниях, проводившегося CDC, и это опыт, накопленный до начала применения ВААРТ.

§ Данные, полученные в исследовании HOPS (HIV Outpatient Study — «Исследование с участием ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих лечение амбулаторно»), проспективном когортном исследовании с участием 7155 пациентов, лечившихся амбулаторно в 10 клиниках США. Числа в квадратных скобках — показатели распространенности СПИД-индикаторного заболевания на 1000 человеко-лет в 1994–1997 годах (до начала применения ВААРТ) и в 2003–2007 (в эпоху ВААРТ). [–] означает отсутствие данных по этому заболеванию (AIDS 2008; 22:1345).

† При наличии положительного результата серологического обследования на ВИЧ.

‡ Добавлено в пересмотренное диагностическое определение случая СПИДа в 1993 году.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 1.4. Пересмотренное CDC диагностическое определение стадий ВИЧ-инфекции у взрослых* (*MMWR* 2008; RR10:1-8)

Кол-во лимфоцитов CD4			
Стадия	Абсолютное количество	Процентное содержание	Клинические проявления
1	≥500	≥29	Отсутствие СПИД-индикаторных заболеваний
2	200–499	14–28	Отсутствие СПИД-индикаторных заболеваний
3	<200	14	или диагностированное когда-либо СПИД-индикаторное заболевание, информация о котором содержится в медицинских документах
Неопределенная	Нет данных		Нет данных

* У пациентов старше 13 лет.

Лабораторные критерии: 1) Положительный результат скринингового теста (ИФА), подтвержденный результатами а) вестерн блота, б) непрямого иммунофлюоресцентного анализа или в) дополнительного анализа на антитела к ВИЧ *или* 2) выявление маркеров ВИЧ-инфекции в количестве, превышающем установленные уровни определения: а) ДНК или РНК ВИЧ, б) антигена p24 (с применением нейтрализующих антител) или в) выделение культуры ВИЧ (*PNAS* 2008; 105:75552; *JID* 2010; 202 Suppl 2:S270). Важно выявлять ВИЧ-инфекцию на ранней стадии, поскольку она характеризуется высоким риском передачи ВИЧ (*JID* 2004; 189:1785; *JID* 2007; 195:951); в это время стандартные серологические анализы на антитела к ВИЧ дают обманчиво отрицательные результаты и выявление ВИЧ-инфекции может объяснить появление непонятных клинических симптомов. Диагностика ВИЧ-инфекции на этой стадии стала проще с появлением тестов на ВИЧ «четвертого поколения», способных обнаруживать не только антитела к ВИЧ, но и антиген ВИЧ (см. часть 2) (*JAIDS* 2009; 52:121; *JCM* 2009; 47:2639).

См. стр. 25 и 29.

Элитные контролеры

Стандартное определение: 1) положительный результат анализа на антитела к ВИЧ; 2) отсутствие оппортунистических заболеваний; 3) вирусная нагрузка ВИЧ <50 копий/ мл в отсутствие АРТ (*JAMA* 2010; 302:194; *AIDS* 2008; 22:541). Элитные контролеры составляют <0,5% от всей популяции ВИЧ-инфицированных (*CID* 2005; 41:1053; *JID* 1999; 180:526; *Top HIV Med* 2007; 15:134; *CID* 2010; 50:1187). У «медленных прогрессоров», в отличие от элитных контролеров, вирусная нагрузка, как правило, составляет 1000–10 000 копий/мл, количество лимфоцитов CD4 снижается со временем и постепенно развиваются оппортунистические заболевания (*Blood* 1997; 90:1133; *Immunity* 2008; 29:1009). При наблюдении в течение 13 лет (медиана) за 14 элитными контролерами с подтвержденной ВИЧ-инфекцией медианная величина количества лимфоцитов CD4 составила 812 мкл$^{-1}$, при этом у всех пациентов вирусная нагрузка была <50 копий/мл. У девяти (64%) пациентов вирусная нагрузка была <1 копии/мл, а медиана вирусной нагрузки у остальных 6 пациентов составляла 26 копий/мл (*CID* 2008; 47:102). Колебания вирусной нагрузки у этих пациентов были существенно более выражены, чем у пациентов с полным подавлением репликации вируса на фоне АРТ. У элитных контролеров вирус сохраняет способность к репликации, и при секвенировании нуклеотидных последовательностей обнаруживаются эволюционные изменения популяции вируса (*CID* 2009; 49:1763). Контроль над репликацией вируса у элитных контролеров, возможно, обусловлен генетическими особенностями иммунной системы, учитывая тот факт, что среди них широко распространено носительство аллеля HLA-B*57 (*PNAS* 2000; 97:2709). Любопытно, что АРТ у элитных контролеров со стабильно низкой вирусной нагрузкой и высоким количеством лимфоцитов CD4 способствует снижению уровней маркеров активации иммунной системы (*CID* 2009; 49:1763).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Перечни лабораторных исследований, рекомендуемые для оценки состояния пациента при первичном обращении и при последующих осмотрах, приведены в таблице 2.17.

ТИПЫ И ПОДТИПЫ ВИЧ

ВИЧ-1

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливается при обнаружении антител к вирусу, вирусных антигенов, вирусной РНК или ДНК или при выделении культуры вируса (*Lancet* 1996; 348:176). Стандартом диагностики служит анализ крови на антитела к ВИЧ. Выделяют 2 типа ВИЧ: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, аминокислотные последовательности которых гомологичны на 40–60%. Почти все случаи ВИЧ-инфекции вызваны ВИЧ-1, за исключением незначительного количества случаев, вызванных штаммами ВИЧ-2, происходящими из Западной Африки. ВИЧ-1 делится на подтипы, обозначаемые буквами от A до K (A, B, C, D, F, G, H, J, K, которые объединяются в группу M), 15 циркулирующих рекомбинантных форм [CRF]) и подтип (группу) O (*AIDS* 2000; 14:S31). Циркулирующие рекомбинантные формы ВИЧ включают CRF01_AE (геном представляет собой мозаику из нуклеотидных последовательностей подтипов A и E) и CRF02_AG. У вирусов подтипа O и группы M аминокислотные последовательности гомологичны на 55–70%. Большинство случаев ВИЧ-инфекции приходится на долю шести разновидностей ВИЧ: четырех подтипов (A, B, C, D) и двух циркулирующих рекомбинантных форм — CRF01_AE и CRF02_AG (см. таблицу 2.1). В 1998 году была открыта еще одна группа вирусов, обозначенная буквой «N» («new», «новые») (*Nat Med* 1998; 4:1032; *Science* 2000; 287:607). В настоящее время высказываются предположения, что вирусы групп O и N произошли в результате дивергентной эволюции или обмена генетическим материалом между разными видами вирусов. Вирусы группы O некоторое время были распространены в Камеруне, а ВИЧ-2 преобладал в Западной Африке в середине 90-х годов, однако оба эти вируса были в значительной степени вытеснены ВИЧ-1. Более 98% случаев ВИЧ-1-инфекции в США вызваны вирусом подтипа B; при обнаружении у пациента другого подтипа вируса в большинстве случаев выясняется, что заражение произошло за пределами США (*JID* 2000; 181:470); относительно редкие подтипы O и N продолжают обнаруживаться преимущественно в Западной Африке. По результатам исследования, проведенного в 2005 году в Нью-Йорке, среди 196 ВИЧ-инфицированных иммигрантов у 111 человек (55%) был ВИЧ подтипа B, у 54 человек (27%) был ВИЧ подтипа A, и у 8 человек (4%) был ВИЧ подтипа C (JID 2006; 41:399).

Таблица 2.1. Географическое распространение различных подтипов ВИЧ (*Lancet* 2007; 368:489)

Регионы	Общее кол-во инфицированных	Подтипы ВИЧ
Северная Америка	1 200 000	B
Карибский бассейн	300 000	B
Латинская Америка	1 800 000	B, BF
Западная Европа	720 000	B
Северная Африка, Ближний Восток	510 000	B, C
Африка южнее Сахары	25 800 000	A, C, D, F, G, H, J, K, CRF
Восточная Европа, Центральная Азия	1 600 000	A, B
Восточная Азия	870 000	B, C, BC, CRF01
Юго-Восточная Азия	7 400 000	B, AE

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ВИЧ-2

ВИЧ-2 — еще один ретровирус человека, вызывающий иммунодефицит вследствие снижения количества лимфоцитов CD4. Он распространен преимущественно в Западной Африке.*

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-2-ИНФЕКЦИИ. ВИЧ-2 менее контагиозен, чем ВИЧ-1 (при половом и вертикальном путях передачи). По сравнению с ВИЧ-1-инфекцией, для ВИЧ-2-инфекции характерны низкая вирусная нагрузка и медленное клиническое прогрессирование заболевания. Кроме того, ВИЧ-2 обладает природной резистентностью к ННИОТ, поэтому рекомендации по лечению инфекций, вызванных ВИЧ-1 и ВИЧ-2, различаются (*JAIDS* 2004; 37:1543; *Retrovirology* 2010; 7:46; *AIDS* 2003; 17:2591; *AIDS Res Ther* 2008; 5:18; *AIDS* 2008; 22:2069; *Lancet* 1994; 344:1380; *AIDS* 1994; 8 [suppl 1]:585; *JID* 1999; 180:1116; *JAIDS* 2000; 24:257; *Arch Intern Med* 2000; 160:3286; *AIDS* 2000; 14:441; *JID* 2002; 185:905; *AIDS* 2008; 22:211; *CID* 2010; 51:1334). Несмотря на медленное прогрессирование ВИЧ-2-инфекции, показатели смертности среди ВИЧ-1- и ВИЧ-2-инфицированных лиц с одинаковой вирусной нагрузкой оказались сопоставимыми (*JAIDS* 2005; 38:335). У ВИЧ-2 и ВИЧ-1 аминокислотные последовательности менее гомологичны, чем у разных подтипов ВИЧ-1 между собой (*Nature* 1987; 328:543), и в 20–30% случаев (в зависимости от применяемой методики иммуноферментного анализа) у больных ВИЧ-2-инфекцией получают отрицательный результат серологического тестирования. Некоторые одобренные FDA тест-системы для экспресс-диагностики ВИЧ-инфекции выявляют ВИЧ-2 (см. далее). Среди 40 300 случаев ВИЧ-инфекции в Нью-Йорке за период с 2000 по 2008 год было выявлено 62 (0,15%) случая ВИЧ-2-инфекции. Из этих 62 человек шестьдесят родились за пределами США (58 родом из Африки, двое — из Центральной Америки), один принадлежал к европеоидной расе, у 11 (18%) была стадия СПИДа согласно диагностическому определению CDC, у 33 (62%) количество лимфоцитов CD4 было меньше 500 мкл$^{-1}$, у 40 (65%) сначала ошибочно была выявлена ВИЧ-1-инфекция, но ни у кого из них не было сочетанной инфекции ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (*CID* 2010; 51:1334). ВИЧ-2-инфекцию следует исключать в следующих случаях: 1) у пациентов родом из стран Восточной Африки; 2) у пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой в отсутствие антиретровирусной терапии; 3) у пациентов, которые могли заразиться ВИЧ-2 по данным эпидемиологического анамнеза; 4) у пациентов, у которых результаты вестерн блота на ВИЧ-1 отрицательны, сомнительны или атипичны. В таких случаях следует провести лабораторное обследование на ВИЧ-2-инфекцию (см. далее). У ВИЧ-2- и ВИЧ-1-инфицированных с одинаковой вирусной нагрузкой уровни активации иммунной системы сопоставимы (*JID* 2010; 201:114). Рекомендаций по лечению ВИЧ-2-инфекции, основанных на результатах сравнительных исследований, не существует. В целом, рекомендуется применять схемы АРТ с ингибиторами протеазы (*AIDS* 2009; 23:1171; *BMC Infect Dis* 2008; 8:21). См. стр. 98.

Оказание медицинской помощи лицам, инфицированным ВИЧ-2, сопряжено с определенными трудностями, перечисленными ниже.

1) Многие пациенты инфицированы и ВИЧ-1, и ВИЧ-2 (*AIDS* 2002; 16:1775).
2) Для удвоения количества вирусных частиц ВИЧ-2 требуется в 6 раз больше времени, чем для ВИЧ-1, поэтому для ВИЧ-2-инфекции характерна меньшая вирусная нагрузка, меньшая контагиозность (т. е. вероятность передачи вируса) и более длительный период бессимптомного течения (*JAMA* 1993; 270:2083).
3) Подтвердить диагноз ВИЧ-2-инфекции лабораторными методами бывает довольно трудно (см. далее).
4) В продаже отсутствуют тест-системы для измерения вирусной нагрузки ВИЧ-2 и определения резистентных свойств ВИЧ-2 (*Arch Intern Med* 2000; 160:3286); такие исследования выполняются только в отдельных специализированных лабораториях (*J Virol Methods* 2000; 88:81; *CID* 2004; 38:1771; *JAIDS* 2000; 24:257). В одной публикации бы описан случай измерения вирусной нагрузки ВИЧ-2 методом ОТ-ПЦР (*AIDS Res Ther* 2008; 5:18).
5) Антретровирусная терапия ВИЧ-2-инфекции: см. стр. 98.

СЕРОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ-2. Тест-система для выявления ВИЧ-2 методом ИФА была лицензирована FDA в 1990 году, а в 1992 году анализ на ВИЧ-2 был включен в перечень

* Эндемичные территории Западной Африки – Бенин, Буркина-Фасо, Кабо-Верде, Кот-д'Ивуар, Гамбия, Гана, Гвинея, Гвинея-Бисау, Либерия, Мали, Мавритания, Нигер, Нигерия, Сан-Томе, Сенегал, Сьерра-Леоне, Того; другие африкан-ские страны — Ангола и Мозамбик (*MMWR* 1992; 41[RR-12]:1).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

обязательных скрининговых анализов донорской крови. При подозрении на наличие ВИЧ-2-инфекции необходимо выполнить соответствующие анализы. Лаборатории системы общественного здравоохранения города Нью-Йорка и большинство частных лабораторий рекомендуют проводить скрининговое обследование на ВИЧ-1, ВИЧ-2 и ВИЧ группы О. ВИЧ-2-инфекцию следует заподозрить при получении отрицательного, сомнительного или атипичного результата вестерн блота на ВИЧ-1. Дополнительное обследование на ВИЧ-2 включает ИФА с применением одобренных FDA тест-систем, способных отличить антитела к ВИЧ-1 от антител к ВИЧ-2, а также качественную ПЦР на ДНК ВИЧ-2 (*CID* 2010; 51:1334; *JCM* 2010; 48:2902). Диагностические алгоритмы выявления «двойной» инфекции ВИЧ-1 и ВИЧ-2 пока не стандартизованы, однако ВИЧ-2-инфекцию можно заподозрить при обнаружении «сомнительного» сочетания полосок вестерн блота, свидетельствующего о наличии антител к gag-белкам (p66, p51, p32) и в то же время об отсутствии антител к env-белкам (gp160, gp120, gp41). Из всех одобренных FDA тест-систем для экспресс-диагностики ВИЧ-инфекции только *OraQuick*, *Multispot*, *VITROS* и *Clearview* выявляют как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2. *Reveal G2* и *Uni-Gold Recombigen* лицензированы только для обнаружения ВИЧ-1. Более подробную информацию см. в таблице 2.3. Недавно был обнаружен новый штамм ВИЧ-2, который не выявляется с помощью ПЦР, разработанной для обнаружения эндемичного ВИЧ-2 (*Retrovirology* 2008; 5:103).

СЕРОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ

ПОКАЗАНИЯ. Рекомендации по проведению тестирования на ВИЧ в США были изменены в 2006 году (*MMWR* 2006; 55: RR14) в сторону широкого применения стратегии «opt-out» (проведения тестирования на ВИЧ всем обращающимся за медицинской помощью за исключением тех, кто отказывается от него). В пользу этого были приведены следующие аргументы: 1) существенные успехи в области лечения ВИЧ-инфекции, которые позволили перевести ВИЧ-инфекцию в категорию болезней, поддающихся лечению, и способствовали уменьшению социального отторжения ВИЧ-инфицированных; 2) неэффективность тестирования на ВИЧ только пациентов, принадлежащих к группам риска, поскольку, по оценкам, около 210 000 ВИЧ-инфицированных жителей США не знают о том, что инфицированы; 3) у большинства пациентов на момент выявления ВИЧ-инфекции количество лимфоцитов CD4 служит показанием к началу АРТ (*CID* 2010; 50:1512); 4) выявление ВИЧ-инфекции на поздних стадиях влечет за собой позднее начало лечения (проблема отдельных ВИЧ-инфицированных лиц) и увеличение вероятности распространения инфекции, поскольку лица, не знающие о своем заболевании, не соблюдают необходимые меры предосторожности (проблема общественного здравоохранения) (*MMWR* 2006; 55:1269; *MMWR* 2010; 59:1550; *CID* 2010; 50:1512). По оценкам, если 210 000 жителей Америки с недиагностированной ВИЧ-инфекцией узнают о том, что инфицированы ВИЧ, количество новых случаев инфицирования снизится более чем на 30% (*AIDS* 2006; 20:1447).

Согласно пересмотренным рекомендациям CDC:

- Тестирование на ВИЧ должно проводиться всем пациентам в возрасте 13–64 лет.
- Тестирование на ВИЧ должно проводиться во всех медицинских учреждениях, в том числе в отделениях неотложной помощи, поликлиниках, приемных покоях больниц, женских консультациях, венерологических клиниках и т. д.
- Для проведения тестирования на ВИЧ не требуется заполнения формы информированного согласия, также не требуется проводить дотестовое и послетестовое консультирование. (Консультирование должно проводиться так же, как и при обнаружении любого другого инфекционного заболевания, а согласие на получение медицинской помощи подразумевает согласие в том числе на тестирование на ВИЧ).
- Пациентов следует предупреждать о том, что обследование будет включать тестирование на ВИЧ, и давать возможность отказаться от него (пациент вправе отказаться от этого вида обследования, равно как и от любого другого). Отказ от тестирования на ВИЧ должен быть зафиксирован в медицинской карте.
- О положительном результате тестирования на ВИЧ следует сообщать вместе с другими значимыми результатами лабораторных анализов. Таких пациентов следует направлять в медицинское учреждение, специализирующееся на лечении ВИЧ-инфекции.
- Частота проведения тестирования на ВИЧ: 1) пациентов из групп высокого риска следует проверять на ВИЧ по крайней мере ежегодно; 2) пациентов с низким риском инфицирования проверяют

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

на ВИЧ однократно, а повторное тестирование на ВИЧ проводят только при обнаружении нового фактора риска, например, после смены полового партнера; 3) в регионах с распространенностью ВИЧ-инфекции <0,1% следует вернуться к проверке на ВИЧ исходя из риска инфицирования, поскольку при таких показателях распространенности всеобщее тестирование на ВИЧ экономически невыгодно (*NEJM* 2005; 353:570). (Распространенность ВИЧ-инфекции в США составляет приблизительно 0,3%.)

- Законодательство штатов США: к 2011 году во всех штатах, за исключением четырех, законодательство было изменено в соответствии с пересмотренными рекомендациями CDC 2006 года по проведению тестирования на ВИЧ. Законы всех штатов в отношении тестирования на ВИЧ размещены на сайте www.mmhiv.com/link/State-HIV-Testing-Laws.

Стандартный протокол серологического тестирования

Стандартный протокол серологического тестирования на ВИЧ включает скрининговый иммуноферментный анализ (ИФА), который проводится в лаборатории с образцом цельной крови. Эта методика лежит в основе большинства использующихся в США скрининговых тест-систем для быстрой проверки на ВИЧ, которые применяются «на месте оказания помощи» и требуют взятия капли крови из подушечки пальца (или получения образца слюны). ИФА — это скрининговый анализ, и его положительный результат необходимо подтвердить с помощью вестерн блота. Тест-системы четвертого поколения одновременно обнаруживают как антитела к ВИЧ, так и антиген p24, тем самым уменьшая период «окна». Положительный результат скринингового ИФА на антитела к ВИЧ необходимо подтвердить «реактивным» результатом повторного ИФА, который служит показанием для проведения вестерн блота. Вестерн блот позволяет обнаружить антитела к белкам ВИЧ-1, в том числе белкам сердцевины вируса (p17, p24, p55), гликопротеинам оболочки (gp41, gp120, gp160) и ферментам (p31, p51, p66). Положительный результат скринингового ИФА всегда следует подтверждать при помощи вестерн блота, поскольку ИФА дает 2% ложноположительных результатов. Результаты вестерн блота интерпретируются следующим образом (*Am J Med* 2000; 109:568):

- **отрицательный:** отсутствие полос;
- **положительный:** не менее двух полос, указывающих на наличие антител к gp120/160, gp41, p24;
- **неопределенный (сомнительный):** наличие любых полос, сочетание которых не удовлетворяет критериям положительного результата.

ТОЧНОСТЬ. У пациентов с установившейся ВИЧ-инфекцией (>3 месяцев после инфицирования) чувствительность стандартного протокола серологического тестирования (ИФА + вестерн блот или иммунофлюоресцентный анализ) составляет 99,5% (ДИ 98–99,9%), а специфичность — 99,994% (*N Engl J Med* 2005; 352:570; *JAMA* 1991; 266:2861; *Am J Med* 2000; 109:568). При получении положительных результатов следует подтвердить диагноз посредством повторных анализов на ВИЧ или клиническими или лабораторными данными.

ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ. Ложноотрицательные результаты обычно получают в случае обследования в так называемый период «окна». Вероятность получения ложноотрицательного результата колеблется от 0,3% в популяциях с высокой распространенностью (*J Infect Dis* 1993; 168:327) до <0,001% в популяциях с низкой распространенностью ВИЧ-инфекции (*N Engl J Med* 1991; 325:593). Самое крупное исследование случаев ВИЧ-инфекции с необъяснимо постоянными отрицательными результатами анализов на антитела к ВИЧ включало 25 пациентов (медианный возраст 30 лет), у которых ВИЧ-инфекция была выявлена, как правило, на поздней стадии: количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ (20 пациентов), СПИД-индикаторное заболевание на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции (14 пациентов), высокая вирусная нагрузка (медиана 600 000 копий/мл) и вирус подтипа B (11/17) (AIDS 2010; 1407). Исследователи предположили, что отсутствие формирования иммунного ответа способствовало быстрому прогрессированию болезни.

Возможные причины получения ложноотрицательного результата:

- **Период «окна».** Промежуток времени от момента инфицирования до обнаружения антител к ВИЧ методом ИФА составляет в среднем 3–4 недели (см. рис. 1 и таблицу 1.1). У некоторых пациентов серонегативный период может затягиваться до 3–12 недель и дольше (*J Med Virol* 2000; 60:43; *NEJM* 1997; 336:919); описаны случаи задержки сероконверсии до 3–8 месяцев (*Internat J STD & AIDS* 2009; 20:205), однако почти у всех ВИЧ-инфицированных сероконверсия происходит

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

в течение 6 месяцев после заражения (*Am J Med* 2000; 109:568). Современные тест-системы четвертого поколения, помимо антител к ВИЧ, обнаруживают РНК ВИЧ и позволяют выявить ВИЧ-инфекцию даже в этом периоде, хотя во многих лабораториях все еще применяются тест-системы третьего поколения. По данным одной клиники, у 3% пациентов с отрицательными результатами скринингового анализа на антитела к ВИЧ выявлялся антиген p24 (*J Med Virol* 2007; 9:S23).

- **Сероревeрсия.** Сероревeрсия наблюдается редко: в одном исследовании, включавшем 2,5 миллионов ВИЧ-инфицированных, не было выявлено ни одного случая сероревeрсии (*JAMA* 1993; 269:2876). Тем не менее, официально зарегистрировано по крайней мере 24 случая сероревeрсии. По мнению авторов публикаций о случаях сероревeрсии, она чаще всего наблюдается у детей до года, у пациентов, получавших АРТ до сероконверсии, и у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (*AIDS* 2010; 24:2760; *STD* 2007; 34:627; *AIDS* 2006; 20:1460; *CID* 2005; 40:368; *CID* 2006; 42:700; *AIDS* 2004; 18:1607; *JAMA* 1993; 269:2786; *Path Onc Res* 1997; 3:224; *JAMA* 1993;269: 2786; *Ann Intern Med* 1988; 108:785; *J Med Virol* 2008; 80:1515; *Ann Intern Med* 2008; 149:71). При этом важно различать исчезновение материнских антител у детей, которые никогда не были инфицированы ВИЧ (что наблюдается достаточно часто) и исчезновение антител к ВИЧ у ВИЧ-инфицированных детей (истинная сероревeрсия, наблюдается очень редко).
- **«Необъяснимый» или «атипичный» ответ.** Зарегистрировано несколько достоверно подтвержденных случаев ВИЧ-1-инфекции, протекающей с отрицательными результатами стандартного серологического тестирования, в том числе описан один пациент со СПИДом, у которого было получено 35 отрицательных результатов ИФА на ВИЧ за четырехлетний период (*CID* 1997; 25:98). Всего сообщалось о 16 пациентах с необъяснимо ложноотрицательными результатами стандартного серологического тестирования, полученными вне периода «окна» (*AIDS* 1995; 9:95; *Vox Sang* 1994; 67:410; *AIDS* 1999; 13:89; *JID* 1997; 175:1352; *JID* 1997; 175:955; *CID* 2008; 46:785; *JID* 2010; 201:341).
- **«Атипичный иммунный ответ»** служит причиной редких случаев ложноотрицательных результатов серологического тестирования, и в большинстве случаев ему не удается найти приемлемого объяснения (*AIDS* 1995; 9:95; *MMWR* 1996; 45:181; *CID* 1997; 25:98; *JID* 1997; 175:955; *AIDS* 1999; 13:89; *CID* 2008; 46:785). Диагноз ВИЧ-инфекции в таких случаях устанавливается при помощи определения вирусной нагрузки ВИЧ, однако при этом следует учитывать, что результат <10 000 копий/мл может быть ложноположительным (*Ann Intern Med* 2001; 134:25).
- **Неспособность организма к формированию иммунного ответа**. Наиболее часто встречается у пациентов с агаммаглобулинемией (*NEJM* 2005; 353:1074), однако могут быть и другие причины (*JID* 1999; 180:1033). В редких случаях у пациентов с ложноотрицательными результатами серологического тестирования на поздних стадиях ВИЧ-инфекции после начала АРТ на фоне восстановления иммунной системы происходит сероревeрсия (*JID* 2010; 201:341; *AIDS* 2010; 24:327; *CID* 2009; 48:229; *JID* 1999; 180:1033). Диагноз ВИЧ-инфекции при неспособности формирования иммунного ответа следует подтверждать при помощи определения вирусной нагрузки ВИЧ.
- **Штаммы подтипов N и O или ВИЧ-2.** Стандартные серологические тест-системы выявляют антитела к подтипам группы M (подтипам A–K) ВИЧ-1; некоторые из них выявляют антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2, отдельные тест-системы обнаруживают даже антитела к вирусу подтипа O. Тем не менее, большинство тест-систем не способны обнаружить антитела к вирусу подтипа O, и ни одна тест-система не выявляет антитела к подтипу N (*Lancet* 1994; 343:1393; *Lancet* 1994; 344:1333; *MMWR* 1996; 5:561; *JCM* 2006; 44:1856; *JCM* 2006; 44:662; *JCM* 2008; 6:2453; *CID* 2008; 46:1936; *JCM* 2009; 47:2906). На март 2000 года в США зарегистрировано только 2 человека с ВИЧ-инфекцией, вызванной вирусом подтипа O (*MMWR* 1996; 45:561; *Emerg Infect Dis* 1996; 2:209; *AIDS* 2002; 18:269). Ложноотрицательный результат ИФА может наблюдаться при ВИЧ-инфекции вирусом подтипа N, другим редким подтипом ВИЧ-1, но в этом случае результат вестерн блота может оказаться положительным (*Nat Med* 1998; 4:1032). На март 2000 года в США не выявлено ни одного случая инфекции ВИЧ подтипа N (*J Infect Dis* 2000; 181:470). Сообщалось об одном случае серонегативной ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа, вызванной ВИЧ-1 подтипа A2 (*AIDS* 2004; 18:1071). Чаще всего ложноотрицательные результаты наблюдаются при ВИЧ-2-инфекции, для диагностики которой требуются специальные тест-системы и которая составляет 0,15% всех случаев ВИЧ-инфекции в городе Нью-Йорке (*CID* 2010; 51:1334), причем выявляется практически только среди выходцев из стран Западной Африки (см. стр. 19). Некоторые тест-системы для скрининговой диагностики ВИЧ выявляют как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2 (см. таблицу 2.3).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Экспресс-тесты на ВИЧ.** В отдельных случаях ложноотрицательные результаты получают при применении тест-систем для экспресс-диагностики ВИЧ-инфекции, тогда как стандартное серологическое тестирование дает положительный результат, но такие случаи наблюдаются редко (*Ann Intern Med* 2008; 149:71; *JCM* 2003; 41:2153).
- **Техническая или канцелярская ошибка.** В одном исследовании анализировались результаты тестирования военнослужащих на ВИЧ из базы данных армии США по ВИЧ-инфекции (US Army HIV Data System). Среди 4911 военнослужащих с положительными результатами тестирования на ВИЧ было обнаружено 6 случаев «сероревертсии». При тщательном рассмотрении этих шести случаев было установлено, что в пяти случаях лаборанты допустили ошибку либо на этапе проверки образцов в лаборатории, либо на этапе заполнения бланков с результатом анализа, в результате которой была перепутана принадлежность образцов крови (*JAMA* 1993; 269:2876).

ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ. Частота получения ложноположительного результата стандартного серологического тестирования на ВИЧ (ИФА с последующим вестерн блотом) находится в диапазоне от 0,0004% до 0,0007% (*JAMA* 1998; 280:1080; *Arch Intern Med* 2003; 163:1857; *Arch Intern Med* 2000; 160:2386). Значение 0,0004% было получено на основании данных Красного Креста, согласно которым за период с 1991 по 1995 год при проверке 5,02 миллионов доз донорской крови на ВИЧ было выявлено 20 ложноположительных результатов или 1/251 000 (*JAMA* 1998; 280:1081). Из этих 20 доноров у 18 (90%) при вестерн блоте обнаруживалась только одна полоса к белку оболочки ВИЧ (env) +/- одна дополнительная полоса. Ложноположительный результат можно заподозрить, если у пациента отсутствуют факторы риска инфицирования ВИЧ, не определяется вирусная нагрузка и показатели количества лимфоцитов CD4 в пределах нормы (*Arch Intern Med* 2003; 163:1857). Если у пациента отсутствуют другие лабораторные маркеры ВИЧ-инфекции, серологическое тестирование следует выполнить повторно. Особенно важно сделать анализ на вирусную нагрузку.

Возможные причины получения ложноположительного результата:

- **Аутоантитела.** В литературе было опубликовано единственное сообщение о случае ложноположительного результата серологического тестирования на ВИЧ, который сначала был объяснен наличием аутоантител (*N Engl J Med* 1993; 328:1281). Однако впоследствии диагноз ВИЧ-инфекции у этого пациента подтвердился выделением культуры вируса (*N Engl J Med* 1994; 331:881).
- **Вакцины против ВИЧ.** Введение экспериментальных вакцин против ВИЧ — самая распространенная причина ложноположительных результатов серологического тестирования на ВИЧ. Анализ данных 2176 участников исследований 25 вакцин против ВИЧ показал, что у 908 (42%) участников исследований после вакцинации были зарегистрированы положительные результаты серологического обследования; эти результаты были получены с помощью трех распространенных тест-систем для скрининговой диагностики на основе ИФА (*JAMA* 2010; 304:275). Результаты вестерн блота у вакцинированных с положительными результатами ИФА были положительными в 10% случаях, сомнительными в 66% случаев и отрицательными в 24% случаев. Анализ на вирусную нагрузку и вестерн блот помогают убедиться в отсутствии активной ВИЧ-инфекции.
- **Ложноположительный результат теста *OraQuick* с транссудатом слизистой ротовой полости.** Сообщалось о случаях получения ложноположительных результатов этого теста, иногда в достаточно большом количестве (*PLoS One* 2007; 2:e185; *MMWR* 2008; 57:660; *Ann Intern Med* 2008; 149:153; *AIDS* 2006; 20:1661). В большинстве случаев ложноположительные результаты были отсеяны отрицательными результатами вестерн-блота, экспресс-теста *OraQuick* с каплей капиллярной крови или анализа на ВИЧ, проведенного с помощью тест-системы другого производителя. См. стр. 28-29.
- **Предоставление ложных сведений о ВИЧ-инфекции**. Пациенты могут сообщать о не соответствующих действительности положительных результатах обследования на ВИЧ в прошлом, либо по недоразумению, либо намеренно обманывая врача (*Ann Intern Med* 1994; 121:763). Важно подтверждать результаты анонимного тестирования и повторять исследования, результаты которых невозможно проверить, обратившись в проводившую их лабораторию. Таким пациентам следует либо повторно провести серологическое тестирование, либо определить вирусную нагрузку. Следует помнить, что от 2% до 9% тестов на вирусную нагрузку дают ложноположительный результат, обычно показывая низкую концентрацию вируса (*Ann Intern Med* 1999; 130:37).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Вакцинация против гриппа.** Вакцинация против гриппа вакциной любого производителя может быть причиной ложноположительного результата скринингового тестирования на ВИЧ-1, предположительно вследствие наличия гомологичных аминокислотных последовательностей у оболочечных белков этих вирусов (*Am J Epidemiol* 1995; 141:1089; *N Engl J Med* 2006; 354:1422; *Cell* 1997; 89:263). Подтверждающие тесты дают отрицательные результаты.
- **Ложноположительные результаты экспресс-тестов для скрининговой диагностики ВИЧ-инфекции.** Причину получения ложноположительного результата обычно установить не удается, однако в некоторых случаях такой результат получают у пациентов с другими инфекциями, особенно паразитарными (малярия, лихорадка денге, трипаносомоз, шистосомоз), возможно, вследствие поликлональной активации В-лимфоцитов (*JCM* 2010; 48: 2836; *JCM* 2010; 48;1570; *JCM* 2006; 44:3024; *CID* 2007; 45:139; *CID* 2000; 30:819; *JAIDS* 2010; 54:641). Частота получения однократного положительного результата экспресс-теста, который не был подтвержден результатами повторного теста и вестерн блота («ложноположительный результат скринингового теста») в одном исследовании составила 6/17304 (0,03%) (*CID* 2011; 52:257), однако прогностическая ценность положительного результата зависит от распространенности ВИЧ-инфекции в популяции, к которой принадлежит пациент (см. таблицу 2.4). Очень важно проводить подтверждающие тесты.
- **Техническая или канцелярская ошибка** (*Ann Intern Med* 2003; 163:1857).

СОМНИТЕЛЬНЫЙ (НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ) РЕЗУЛЬТАТ. Сомнительный результат вестерн блота получают в 4–20% всех случаев выявления полос, соответствующих белкам ВИЧ-1. При получении такого результата тестирование на ВИЧ следует повторить через месяц или позже (*MMWR* 2001; 50 RR-19:1).

Возможные причины получения сомнительного результата:

- **Серологическое обследование проводилось в периоде сероконверсии**; обычно первыми появляются антитела к p24.
- **Поздние стадии ВИЧ-инфекции**, когда обычно исчезают антитела к белкам сердцевины вируса.
- **Наличие перекрестно реагирующих неспецифических антител**, которые появляются при коллагенозах, васкулитах, других аутоиммунных заболеваниях, лимфомах, заболеваниях печени, инъекционном употреблении наркотиков, рассеянном склерозе, во время беременности и после недавней вакцинации. В одном исследовании «сомнительный» результат вестерн блота отмечался у 23 из 46 находящихся на диализе пациентов с ложноположительными результатами скринингового ИФА (*Am J Kidney Dis* 1999; 34:146; *Pediatr Nephrol* 2004; 19:547).
- **Инфекция штаммом О или ВИЧ-2**.
- **Вакцинация против ВИЧ** (см. выше).
- **Беременность.** У беременных положительный результат скринингового ИФА в сочетании с отрицательным или сомнительным результатом встречается особенно часто; после родов сомнительный результат вестерн блота обычно становится отрицательным, поэтому предполагается, что причиной появления сомнительного результата вестерн блота служит беременность (*Am J Perinatol* 2011; 28:467).
- **Техническая или канцелярская ошибка.** При получении сомнительного результата наиболее важно оценить риск инфицирования и определить вирусную нагрузку. Пациенты из групп низкого риска с сомнительными результатами тестирования почти никогда не инфицированы ни ВИЧ-1, ни ВИЧ-2, при этом повторные обследования часто продолжают давать сомнительные результаты, причину которых удается установить достаточно редко (*N Engl J Med* 1990; 322:217). Поэтому таким пациентам следует сообщать, что вероятность ВИЧ-инфекции у них крайне мала, однако для абсолютной уверенности в ее отсутствии рекомендуется определить вирусную нагрузку и через 1–3 месяца провести повторное серологическое тестирование (*MMWR* 2001; 50 RR-19:1). У пациентов с сомнительным результатом вестерн блота, проведенного до завершения сероконверсии, как правило, очень высокая вирусная нагрузка, а положительный результат вестерн блота можно получить уже через месяц (*J Gen Intern Med* 1992; 7:640; *J Infect Dis* 1991; 164:656; *Arch Intern Med* 2000; 160:2386; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 17:376).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ОСТРАЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ. Острая ВИЧ-инфекция — это период от заражения ВИЧ до сероконверсии. Выявление ВИЧ-инфекции на этой ранней стадии очень важно, поскольку: 1) острая ВИЧ-инфекция может протекать с клиническими симптомами, которые не удается объяснить; 2) назначение АРТ на этой стадии способствует уменьшению симптомов и, возможно, замедляет дальнейшее прогрессирование болезни (хотя это не доказано); 3) лица с недиагностированной ВИЧ-инфекцией в острой стадии чаще заражают других людей, поскольку продолжают вести образ жизни, связанный с риском передачи ВИЧ, на фоне высокого уровня вирусной нагрузки, характерного для этой стадии заболевания (*JID* 2005; 191:1403; *JID* 2004; 189:1785).

Возможности применения разных диагностических методик на ранней стадии ВИЧ-инфекции определяются особенностями естественного течения ВИЧ-инфекции. В исследованиях на макаках было установлено, что инфицирование можно выявить через трое суток с момента проникновения ВИЧ в организм (*Science* 1999; 286:1353); гомологичность нуклеотидных последовательностей вирусов свидетельствует о заражении одним вирионом (*PNAS* 2008; 105:7552); Затем ВИЧ распространяется по организму в течение 8–10 суток («скрытый период»), после чего ВИЧ-инфекция проходит 6 стадий, описанных Фибигом (Fiebig) (*AIDS* 2003; 17:1871) и проиллюстрированных в статье Cohen M и соавт., (рисунок 1, *JID* 2010; 202 Suppl 2: S270). Каждая из выделенных 6 стадий ВИЧ-инфекции соответствует периоду времени, в течение которого определенные диагностические тесты на ВИЧ дают положительный результат.

Острый ретровирусный синдром характеризуется высокой вирусной нагрузкой и отрицательными или сомнительными результатами серологических тестов. Этот синдром следует заподозрить у пациентов с типичными клиническими симптомами (лихорадка, фарингит, лимфаденопатия, сыпь и т. д.), появившимися не позднее чем через 3-4 недели после контакта с высоким риском заражения ВИЧ, впрочем, пациент может не вспомнить о таком контакте или не захотеть признаться в нем (*NEJM* 2005; 352:1873). Рекомендуется применять тест-системы, выявляющие компоненты ВИЧ, в том числе экспресс-тест на антитела и антиген ВИЧ.

Таблица 2.2. Сроки обнаружения ВИЧ после инфицирования с помощью разных методов*

Стадия по Фибигу (Fiebig)	Метод	Количество дней, которое должно пройти от момента инфицирования, чтобы получить положительный результат†
1	Вирусная нагрузка	17 (13–28)
2	Антиген p24	22 (18–34)
3	Положительный результат ИФА	25 (22–37)
4	Положительный или отрицательный результат вестерн блота	31 (27–43)
5	Положительный результат вестерн блота, отрицательный результат теста на антиген p31	101 (71–154)
6	Положительный результат вестерн блота, положительный результат теста на антиген p31	—

* На основании классификации Fiebig и соавт. (*AIDS* 2003; 17:1871), приведенной по публикации Cohen и соавт. (*JID* 2010; 202 [Suppl 2]:S271) с изменениями.
† Количество суток, среднее (диапазон)

Альтернативные методы серологического тестирования на ВИЧ

ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ. Это еще один метод обнаружения антител к ВИЧ, альтернативный вестерн блоту и применяющийся для подтверждения положительного результата скринингового теста (экспресс-теста или ИФА). Иммунофлюоресцентный анализ по сравнению с вестерн блотом обладает некоторыми преимуществами: его проще выполнить, он дешевле и быстрее дает результат (*Internat J Infect Dis* 2010; 14:e10930). В основном этот метод применяется в регионах с ограниченными ресурсами.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

НАБОРЫ ДЛЯ ЗАБОРА КРОВИ НА ДОМУ. Набор для забора образца крови на дому для тестирования на ВИЧ (Home Access Health Corp., Hoffman Estates, III; 800-HIV-TEST) продается в розничных аптеках, также его можно заказать по телефону (1-800-448-8378) и онлайн (www.HomeAccess.com). Стоимость тестирования составляет 60 долларов при получении ответа через 5 дней и 66 долларов при получении ответа на следующий день. Капля крови берется из пальца при помощи скарификатора и наносится на полоску фильтровальной бумаги, которая затем отправляется почтой в защищенном конверте с анонимным кодом. Тестирование *Home Access* включает двукратный ИФА с подтверждением с помощью иммунофлюоресцентного анализа. Чувствительность и специфичность данного протокола приближаются к 100%. В отношении результатов тестирования соблюдается конфиденциальность. В случае положительного результата проводится консультирование по телефону, во время которого прошедшему тестирование рекомендуется обратиться в ближайшие к месту его проживания учреждения и службы, предоставляющие медицинскую и другие виды помощи ВИЧ-инфицированным. Из 174 316 домашних тестов, проведенных в 1996–1997 годах, 0,9% были положительными, и 97% клиентов позвонили в лабораторию, чтобы узнать результаты анализа (*JAMA* 1998; 280:1699). Преимущества и недостатки такого вида «домашнего» тестирования служат предметом активных обсуждений (*N Engl J Med* 1995; 332:1296), однако в последнее время он завоевывает все большее одобрение и популярность (*N Engl J Med* 2006; 354:437). Недавно на рассмотрение FDA был представлен другой набор для тестирования на ВИЧ на дому, результаты которого интерпретируются пользователем. Появление этого теста сделает проверку на ВИЧ в домашних условиях такой же доступной и простой, как тестирование на беременность. Предварительные результаты экспертизы были положительными (*J Clin Microbiol* 2006; 44:3472).

ЭКСПРЕСС-ТЕСТЫ. FDA утвердило к применению восемь тест-систем для проведения серологических экспресс-анализов на ВИЧ (см. таблицу 2.3), для которых требуется разный биологический материал и которые относятся к разным категориям CLIA (www.mmhiv.com/link/CDC-Rapid-HIV-Testing).

Проведение экспресс-тестов регулируется CLIA (Поправкой к Закону, направленной на улучшение качества работы лабораторной службы) 1988 года. Экспресс-тесты относятся к двум категориям CLIA: «простым» и «средней сложности». *OraQuick*, *Clearview* и *Uni-Gold* относятся к простым тест-системам; это означает, что для их применения не требуется наличия специального образования, контроля качества выполнения тестов и контроля профессиональной подготовки персонала. Эти тест-системы могут применяться в лабораториях, клиниках, машинах медицинских служб, кабинетах врачей и т. п. Для использования этих тест-систем необходимо получить специальный «Отказной сертификат» (Certificate of Waiver) и строго следовать инструкциям фирмы-изготовителя (см. веб-страницу (www.mmhiv.com/link/CDC-CLIAWaiver). *ARCHITECT Ag/Ab Combo*, *Reveal*, *VITROS Anti-HIV-1 & -2* и *Multispot HIV-1/HIV-2* относятся к категории лабораторных тест-систем «средней сложности»; для получения права на работу с этими тест-системами лаборатория должна пройти специальную процедуру регистрации и отвечать стандартам CLIA, касающимся профессиональной подготовки работников лаборатории, системы оценки качества проведения исследований, контроля профессиональных знаний и навыков работников лаборатории, регулярных инспекционных проверок. Розничная стоимость одной тест-системы составляет 15–25 долларов; в финансируемых CDC учреждениях расширенного доступа — 8–9 долларов, однако продажная цена может быть намного выше. Для проведения тестов *Reveal*, *VITROS* и *Multispot* требуются образцы плазмы или сыворотки, поэтому необходимо центрифугирование крови. При использовании любой тест-системы следует помнить о том, что

- прогностическая ценность положительного результата зависит от распространенности ВИЧ в популяции, к которой принадлежит пациент (см. таблицу 2.4);
- все пациенты, проходящие тестирование, получают специальный информационный буклет;
- отрицательный результат тестирования свидетельствует об отсутствии антител к ВИЧ и не нуждается в подтверждении другими тестами, если тестирование не попадает на период «окна» (первые 3 месяца после заражения ВИЧ), когда антитела к ВИЧ еще не обнаруживаются;
- положительный результат тестирования рассматривается как предварительный и должен быть подтвержден с помощью вестерн-блота или иммунофлюоресцентного анализа;
- при получении неопределенного результата тестирование следует повторить через месяц;
- существует множество тест-систем для обнаружения ВИЧ, различающихся по чувствительности, специфичности, цене и доступности (см. таблицу 2.5);
- экономическая эффективность применения тест-систем для экспресс-диагностики ВИЧ чуть

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

выше по сравнению с применением стандартных тест-систем (*Public Health Reports* 2008; Supple 3, 123:51);

- вплоть до 35–50% людей с положительными результатами экспресс-теста на ВИЧ никогда не приходят за результатами подтверждающего теста (*Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8:631);
- в условиях ограниченных ресурсов положительный результат экспресс-теста подтверждают с помощью экспресс-теста другого производителя, выявляющего антитела к другому антигену ВИЧ; это позволяет получить окончательный результат проверки на ВИЧ в течение одного посещения;
- тест-система *UniGold* выявляет не только IgG, но и IgM, поэтому с помощью нее можно выявить больше пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ОДНОКРАТНОГО ЭКСПРЕСС-ТЕСТА НА ВИЧ. В исследовании, в котором 6282 образца проверялись с помощью шести тест-систем для экспресс-диагностики ВИЧ-инфекции, было показано, что чувствительность экспресс-тестов составляет 97,2–100%, а специфичность — 94,5–99,4% (*CID* 2011; 52:257). Прогностическая ценность положительного результата зависит от распространенности ВИЧ-инфекции в конкретной популяции; данные, свидетельствующие о необходимости проведения подтверждающих анализов, приведены в таблице 2.4.

Таблица 2.3. Тест-системы для экспресс-диагностики ВИЧ-инфекции, одобренные FDA

Тест-система	Производитель	Биологическая жидкость*	CLIA†	Чувствит.,%‡	Специфичн.,%‡	Примечания
OraQuick	OraSure Technologies www.orasure.com	Кровь	Простые (не требуют сертификации)	100	99,8	ВИЧ-1 и 2 20 мин
		Транссудат слизистой ротовой полости		99,6	99,7	20–40 мин
Uni-Gold Recombigen	Trinity Biotech www.unigoldhiv.com	Кровь	Простые (не требуют сертификации)	100	99,7	ВИЧ-1 10 мин
		Плазма		100	99,8	
		Сыворотка		100	99,8	
Clearview	Inverness Medical www.inverness-medicalpd.com	Кровь	Простые (не требуют сертификации)	99,7	99,9	ВИЧ-1 и 2 15–20 мин
Reveal G_2	MedMira Inc. www.reveal-hiv.com	Плазма	Средней сложности	99,8		ВИЧ-1 5 мин
		Сыворотка		99,8	98,6	
Multispot HIV-1/HIV-2	Bio-Rad Labs 1-800-224-6723 www.bio-rad.com	Сыворотка	Средней сложности	100	99,9	ВИЧ-1 и 2 15 мин
Multispot HIV-2		Сыворотка		100		
VITROS Anti-HIV-1&-2	Ortho Clinical Diagnostics www.orthoclinical.com	Сыворотка	Средней сложности	100	99,5	ВИЧ-1 и 2 50 мин
Architect Ag/Ab Combo	Abbott Diagnostics www.abbott.com	Сыворотка	Высокой сложности	99,7	98,5	ВИЧ-1 и 2 29 мин Антитела и антиген
Insti HIV-1 Test	bioLytical Labs www.biolytical.com	Кровь	Средней сложности	99,8	99,5	60 секунд

* При исследовании образца цельной крови не требуется проводить центрифугирование или использовать другое лабораторное оборудование.

† Требования CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendment — Поправка к Закону, направленная на улучшение качества работы лабораторной службы) включают аккредитацию лаборатории и соблюдение установленных CLIA стандартов проведения лабораторных анализов, стандартов проверки работы лаборатории и т. д.

‡ Чувствительность и специфичность антигена (см. листок-вкладыш в упаковку)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.4. Прогностическая ценность положительного результата однократного тестирования на ВИЧ*

Распространенность ВИЧ	Прогностическая ценность положительного результата		
	Ora-Quick	Uni-Gold	Однократный ИФА
10%	99%	97%	98%
2%	95%	87%	91%
1%	91%	77%	83%
0,5%	83%	63%	71%
0,1%	50%	25%	33%
Специфичность	99,9%	99,7%	99,8%

* Branson B, www.mmhiv.com/link/CDC-Rapid-HIV-Testing

Примечание. Распространенность ВИЧ-инфекции в США составляет около 0,3%. В популяции с распространенностью ВИЧ-инфекции 0,1% на каждую тысячу результатов тестов на ВИЧ приходится один ложноположительный и 2 ложноотрицательных результата (Branson).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Тест-системы для экспресс-диагностики ВИЧ-инфекции рекомендованы для проведения скрининговых проверок на ВИЧ в качестве альтернативы ИФА, но наибольшую пользу они приносят в ситуациях, когда очень важно быстро узнать результат тестирования, например, после контакта с ВИЧ на рабочем месте, при определении ВИЧ-статуса необследованных рожениц, во время выездной работы с группами риска (*MMWR* 2006; 55:673), а также при обследовании пациентов, которые с малой вероятностью придут за результатами тестирования, в том числе посетителей венерологических клиник и пациентов, которым оказывается неотложная помощь. При применении «простых» (по классификации CLIA) тест-систем на месте оказания помощи от забора материала до считывания результата теста проходит в среднем 45 минут, но для проведения некоторых тестов достаточно всего 10 минут (www.mmhiv.com/link/CDC-Rapid-HIV-Testing; см. табл. 2.2).

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕСС-ТЕСТОВ В УСЛОВИЯХ ОГРАНИЧЕННЫХ РЕСУРСОВ. ВОЗ рекомендует выполнять скрининговую проверку на ВИЧ с помощью экспресс-тестов с последующим подтверждением положительных результатов с помощью экспресс-теста другого производителя (и выявляющего антитела к другому антигену ВИЧ). По данным Рабочей группы по оценке качества тест-систем для экспресс-диагностики ВИЧ (Rapid HIV Test Evaluation Work Group), в которую вошли специалисты ВОЗ и CDC, медианная специфичность тест-систем *Determine*, *OraQuick*, *Uni-Gold* и 6 других имеющихся в продаже тест-систем составляет 100% при использовании в лаборатории (*AIDS Res Hum Retrovir* 2007; 23:1491). При внелабораторном тестировании 735 000 пациентов с серопревалентностью 28% частота совпадения результатов (конкордантности) составила 96,8–99,3% для «серопозитивных» образцов и 98,1–99,7% для «серонегативных» образцов. Впоследствии путем сравнения результатов 10 819 тестов на ВИЧ у взрослых, проведенных с помощью двух тест-систем для экспресс-диагностики вне лаборатории (тестирование на ВИЧ в домашних условиях), с лабораторными результатами было установлено, что чувствительность экспресс-тестов составляет 99,6%, а специфичность — 100% (*JAIDS* 2010; 55:245).

АНАЛИЗ СЛЮНЫ на ВИЧ. *OraSure* (OraSure Technologies, Inc.; Бетлехем, Пенсильвания; 800-672-7873; www.orasure.com) — одобренная FDA тест-система со специально обработанным впитывающим тампоном для забора слюны, в котором накапливается высокая концентрация IgG для последующего исследования методом ИФА на антитела к ВИЧ. Для проверки на ВИЧ тампон сначала прикладывают к десне для пропитывания слюной, а затем помещают в пробирку с буферным раствором на 20 минут. Результат считывают через 20–40 минут. Количество IgG, получаемое таким образом из слюны, гораздо выше, чем в плазме, и превышает уровень 0,5 мг/л, необходимый для обнаружения антител к ВИЧ. Согласно результатам тестирования на ВИЧ 26 066 пациентов, чувствительность исследования на ВИЧ образцов слюны составила 99,24%, а специфичность — 99,89% по сравнению с исследованиями на ВИЧ образцов крови; всего было 56 (0,22%) дискордантных ре-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

зультатов (*AIDS* 2006; 20:1661). Опубликовано несколько сообщений о случаях получения ложноположительных результатов, нередко групповых; ошибку выявляют путем проведения альтернативного скринингового анализа на антитела к ВИЧ (в том числе с помощью тест-системы *OraQuick* для исследования крови на ВИЧ), вестерн блота или анализа на вирусную нагрузку (см. стр. 23). Предполагаемые преимущества этого анализа по сравнению со стандартным серологическим тестированием включают использование образца слюны вместо образца крови, что удобнее для пациентов, уменьшение риска контакта с ВИЧ на рабочем месте, возможность проведения тестирования на ВИЧ в условиях, в которых забор крови невозможен. Однако если у пациента все равно берут кровь, то пользоваться этим методом нецелесообразно, учитывая большую частоту ложноположительных результатов. Вообще, рекомендуется сначала проводить тест с кровью из пальца или подтверждать положительный результат анализа слюны на ВИЧ с помощью экспресс-тестирования крови или стандартного серологического тестирования. Однако это рекомендовалось еще до того, как FDA разрешило безрецептурную продажу теста на ВИЧ для использования в домашних условиях, результаты которого оцениваются пользователем таким же образом, как результаты теста на беременность (*NEJM* 2006; 354:437). Он отличается от продающегося сейчас теста на ВИЧ в домашних условиях (*Home Access*, см. выше), позволяющего лишь взять образец крови на ВИЧ и отослать в лабораторию для анализа с последующим получением результата по телефону и, в случае положительного результата, консультированием и направлением в близлежащие специализированные медицинские учреждения.

Тестирование на ВИЧ методом АНК (NAAT). Метод амплификации нуклеиновых кислот (АНК) применяется для выявления ВИЧ и может использоваться для диагностики острой ВИЧ-инфекции, поскольку дает положительный результат на 11 дней раньше, чем ИФА-тест-системы третьего поколения, и на 6 дней раньше, чем ИФА-тест-системы четвертого поколения (*AIDS* 2003; 17:1871). Этот метод часто применяется для проверки пулов (смесей) ИФА-отрицательных образцов крови для более эффективного выявления острой ВИЧ-инфекции. Предел обнаружения РНК ВИЧ в образце, взятом из смеси 16 образцов крови, по оценкам, составляет 30 копий/мл (*Arch Intern Med* 2010; 170:60). В 14 венерологических клиниках с помощью этого метода было перепроверено в общей сложности 54 948 образцов крови, в которых не было обнаружено антител к ВИЧ при применении различных тест-систем третьего поколения для экспресс-диагностики, и выявлено 27 дополнительных случаев ВИЧ-инфекции (1,4%). При анализе этих 27 образцов крови с помощью тест-системы *ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo* (четвертого поколения) производства компании Эбботт положительный результат был получен в 23 (85%) случаев (*Arch Intern Med* 2010; 170:66). Из 14 005 образцов крови, взятых у лиц, принадлежащих к популяции с высокой заболеваемостью ВИЧ (МСМ), в 328 (2,3%) образцах были обнаружены антитела к ВИЧ, и еще 36 (0,3%) из 13 677 серонегативных образцов оказались положительными при исследовании методом АНК (*CID* 2009; 49:444). Медианная вирусная нагрузка в этой популяции составляла более 1 000 000 копий/мл. Во всех образцах с положительными результатами проверки на ВИЧ методом АНК также были выявлены антитела к ВИЧ и (или) антиген ВИЧ при применении тест-системы *ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo* производства компании Эбботт.

ТЕСТ-СИСТЕМА ЧЕТВЕРТОГО ПОКОЛЕНИЯ *ARCHITECT AG/AB COMBO* ПРОИЗВОДСТВА КОМПАНИИ ЭББОТТ. Тест-системы на основе иммуноферментного анализа для выявления ВИЧ постоянно совершенствуются, и сейчас появились тест-системы четвертого поколения. Тест-системы первого и второго поколения выявляли только антитела класса IgG к ВИЧ; они больше не применяются. Тест-системы третьего поколения основаны на методе «сэндвич»-ИФА, который позволяет выявлять антитела к ВИЧ классов IgM и IgG и является стандартом диагностики ВИЧ-инфекции в большинстве лабораторий. Преимущество тест-систем третьего поколения в том, что они позволяют выявлять ВИЧ-инфекцию на более ранней стадии. Тест-система четвертого поколения *Combo* выявляет на только антитела к ВИЧ, но и антиген p24, тем самым позволяя выявить ВИЧ-инфекцию в острой стадии и сократить период «окна» на 8–10 дней по сравнению с тест-системами третьего поколения. Эта тест-система способна выявить острую ВИЧ-инфекцию в 80% случаев (*Expert Rev Anti- Infect Ther* 2010; 8:63). См. стр. 25. Она отнесена FDA к категории «высокой сложности», т. е. к работе с ней допускаются только сертифицированные CLIA лаборанты. Эта тест-система обнаруживает как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2. Получение результата занимает 29 минут. Применение этой тест-системы в популяциях с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (ЮАР, проживающие в США МСМ, пациенты венерологических клиник) позволило выявить ВИЧ в 0,08–0,3% серонегативных образцов (*JCM* 2010; 48:3407; *JAIDS* 2009; 52:121; *CID* 2009; 49:444; *MMWR* 2009; 58:1296). Доля обнаружения антигена p24 в образцах с положительным результатом исследования методом

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

АНК составляет 84–100% (*Expert Rev Anti-Infect Ther* 2010; 8:631). С помощью тест-системы *ARCHITECT* были выявлены антитела к ВИЧ у 13/21 (62%) пациентов с острой сероконверсией, у которых результаты скринингового серологического тестирования на ВИЧ были отрицательными; у пациентов с ложноотрицательными результатами серологического тестирования уровень вирусной нагрузки составлял 700–15 000 копий/мл (*JAIDS* 2009; 52:121).

60-СЕКУНДНЫЙ ТЕСТ (BIOLYTICAL LABORATORIES). Эта тест-система одобрена FDA и похожа на другие одобренные FDA тест-системы для диагностики ВИЧ-инфекции «на месте оказания помощи», однако позволяет получить результат уже через 60 секунд. Чувствительность при исследовании капиллярной крови из подушечки пальца составляет 99,9%. Положительный результат теста необходимо подтверждать результатами вестерн блота. Эта тест-система относится к категории «умеренной сложности», поэтому к работе с ней допускаются только сертифицированные CLIA лаборанты.

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ НА РНК ВИЧ. Диагностический набор для качественного определения РНК ВИЧ-1 *Aptima* (GenProbe, Сан-Диего, Калифорния) обнаруживает РНК ВИЧ-1 в плазме крови, поэтому им можно пользоваться для диагностики острой ВИЧ-инфекции или для подтверждения результата стандартного серологического тестирования на ВИЧ. Тест-система *Aptima* была одобрена FDA в октябре 2006 года. Это единственная тест-система, одобренная FDA для выявления острой ВИЧ-инфекции (*JCM* 2008; 46:1588). Однако большинство специалистов указывают на то, что для этой цели можно определять вирусную нагрузку ВИЧ при помощи стандартных методик, опыт применения которых намного больше, к тому же это не требует дополнительных затрат. Предлагается применять эту тест-систему для выявления ВИЧ в пулах образцов крови с целью диагностики случаев острой ВИЧ-инфекции (*JCM* 2010; 48:3343; *JAIDS* 2009; 52:121) (хотя она одобрена FDA только для исследования индивидуальных образцов крови).

ОБНАРУЖЕНИЕ ВИРУСА

Другие методы диагностики ВИЧ-инфекции включают выявление провирусной ДНК ВИЧ-1 методом ПЦР или РНК ВИЧ-1 методами рДНК или ОТ-ПЦР (см. таблицу 2.5). Самым чувствительным методом является ПЦР на ДНК ВИЧ-1, с его помощью можно обнаружить от 1 до 10 копий провирусной ДНК ВИЧ, однако реактивы для данного метода пока должным образом не стандартизованы и не утверждены FDA. Ни одна из этих методик не дает более точных результатов, чем стандартный протокол серологического тестирования, но они могут быть полезны для уточнения сомнительных результатов серологических анализов, а также для диагностики ВИЧ-инфекции в случаях, когда серологическое тестирование может со значительной вероятностью давать ошибочный результат, например, у пациентов с агаммаглобулинемией, острой ретровирусной инфекцией, у новорожденных и у пациентов в периоде «окна» после инфицирования. В большинстве случаев положительные результаты серологического анализа достаточно подтвердить с помощью повторного серологического анализа или анализа на вирусную нагрузку.

Количественное определение РНК ВИЧ в плазме (вирусная нагрузка)

МЕТОДЫ (см. таблицу 2.5)

- **ПЦР на РНК ВИЧ** (*Amplicor HIV-1 Monitor Test 1.5* и *COBAS TagMan HIV-1 test* производства компании Roche; 800-526-1247)
- **Метод разветвленной ДНК (рДНК)** (*Versant HIV-1 RNA 3.0 Assay* производства компании Siemens Diagnostics (ранее Bayer); 800-434-2447)
- **Изотермальная реакция амплификации последовательностей нуклеиновых кислот** (NASBA) (*NucliSens* HIV-1 QT производства компании bioMérieux, 800-682-2666)

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ. Как показано в таблице 2.5, у каждой тест-системы свой нижний порог чувствительности и динамический диапазон (*J Clin Microbiol* 1996; 34:3016; *J Med Virol* 1996; 50:293; *J Clin Microbiol* 1996; 34:1058; *J Clin Microbiol* 1998; 36:3392). Два стандартных отклонения (95% доверительный интервал) для результатов анализов составляют 0,5 lg (т. е. ре-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

зультаты могут отличаться в 3 раза) (*JID* 1997; 175:247; *AIDS* 1999; 13:2269). Это значит, что 95% доверительный интервал для значения 10 000 копий/мл составляет от 3 100 до 32 000 копий/мл. Значения вирусной нагрузки, полученные при использовании тест-системы *Amplicor 1.5* (Roche) и методом рДНК (*Versant 3.0)*, близки, за исключением нижнего участка линейного диапазона (<1500 копий/мл) (*J Clin Microbiol* 2000; 38:2837; *J Clin Microbiol* 2000; 38:1113). Сравнение результатов, полученных при использовании *NucliSens* (bioMérieux), с результатами, полученными при использовании других методик, было проведено в меньшем объеме, но полученные величины были сопоставимы (*J Clin Microbiol* 2000; 38:3882; *J Clin Microbiol* 2000; 38:2837). Тест-система *COBAS TagMan HIV-1* похожа на тест-систему *HIV-1 Monitor*, но выявляет консервативный участок гена *gag* ВИЧ-1 с помощью ОТ-ПЦР, обладает более широким динамическим диапазоном (40–10^7 копий/мл), а сравнение полученных с ее помощью результатов с результатами тест-системы *HIV-1 Monitor* выявило высокую степень корреляции (коэффициент корреляции R^2=0,99) с наибольшими отклонениями вблизи верхней и нижней границ линейного диапазона (*J Clin Virol* 2007; 38:304; *JCM* 2007; 45:3436). Чувствительность этой тест-системы впоследствии была повышена путем добавления второй «цели»: теперь она выявляет не только участок гена gag, но и длинный концевой повтор (5'-LTR, U5). Речь идет о версии 2.0 с нижним порогом определения, равным 20 копиям/мл (*J Clin Virol* 2010; 49:41). К сожалению, эта тест-система, по-видимому, не обеспечивает достаточную точность при выявлении случаев неэффективности терапии (уровня вирусной нагрузки, постоянно превышающего 50 копий/мл), поскольку у выявленных пациентов результаты секвенирования вируса не подтверждали неэффективность терапии, а по результатам двукратного анализа с помощью тест-системы *Amplicor monitor* (*HIV Clin Trials* 2008; 9:283) вирусная нагрузка составляла менее 50 копий/мл. Поэтому пока неясно, что следует делать в случае выявления низкоуровневой виремии при помощи этой тест-системы — повторять анализ или же менять схему АРТ.

ПОДТИПЫ ВИЧ. При определении вирусной нагрузки не-В-подтипов ВИЧ наблюдается значительно больший разброс показателей. Метод разветвленной ДНК (*Versant* 3.0) несколько превосходит остальные методики в отношении определения вирусной нагрузки ВИЧ подтипов A–D, F, G, CRF01_AE и CRF01_AG (межподтиповых рекомбинантных форм) и O; при использовании этого метода 83% результатов различались не более чем на 0,5 lg. При использовании *Amplicor Monitor* 1.5 этот показатель был 74%, а для *NucliSens* — 61% (*J Clin Microbiol* 2005; 43:3860). Результаты других исследований подтверждают эти данные (*J Med Virol* 2006; 78:883; *JAIDS* 2002; 29:330).

СТОИМОСТЬ. От 100 до 150 долл. за один анализ (Medicare возмещает от 111 до 130 долларов).

Показания к определению вирусной нагрузки

- **Цель лечения.** Главная цель АРТ — снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл. В связи с вариабельностью результатов анализов неэффективность лечения в клинической практике рекомендовано диагностировать при обнаружении достоверного повышения вирусной нагрузки до уровня >200 копий/мл. Такое решение позволяет избежать финансовых потерь и других проблем, связанных с повторными посещениями клиники и ненужными исследованиями резистентности вирусов, назначенных из-за лабораторных ошибок. Эта новая рекомендация содержится в руководстве ACTG и клинических стандартах DHHS 2011 года (*CID* 2009; 48:260; *JAIDS* 2010; 54:42).
- **Диагностика первичной ВИЧ-инфекции.** У пациентов с сомнительными результатами серологического тестирования диагноз ВИЧ-инфекции можно установить с помощью анализа на вирусную нагрузку (см. стр. 25). В большинстве случаев на стадии острой инфекции определяется высокая концентрация вируса в крови (10^5–10^6 копий/мл). Необходимо помнить, что у 2–9% людей, не инфицированных ВИЧ, исследование дает ложноположительные результаты, практически всегда показывая низкую концентрацию РНК ВИЧ (<10 000 копий/мл) (*Ann Intern Med* 1999; 130:37; *JCM* 2000; 38:2837; *Ann Intern Med* 2001; 134:25).
- **Прогноз.** Вирусная нагрузка коррелирует со скоростью снижения количества лимфоцитов CD4 (*JID* 2002; 185:908), однако эта зависимость не такая сильная, как считалось ранее (*JAMA* 2006; 296:1523). Зависимость течения заболевания от вирусной нагрузки наиболее всесторонне изучалась в ходе исследования сохраненных образцов сывороток крови участников Многоцентрового когортного исследования СПИДа (MACS), в котором была установлена стойкая зависимость между «равновесной точкой» вирусной нагрузки и скоростью клинического прогрессирования

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ВИЧ-инфекции, при этом последняя не зависела от исходного количества лимфоцитов CD4 (*Ann Intern Med* 1995; 122:573; *Science* 1996; 272:1167; *JID* 1996; 174:696; *JID* 1996; 174:704; *AIDS* 1999; 13:1305; *NEJM* 2001; 349:720; *AIDS* 2002; 16:2455; *Lancet* 2003; 362:679; *JAIDS* 2005; 38:289). В эпоху АРТ эта зависимость потеряла актуальность, поскольку сейчас исход заболевания определяется главным образом эффективностью проводимой терапии и значительно меньше зависит от величины исходной вирусной нагрузки (*AIDS* 2006; 20:1197; *CID* 2006; 42:136; *JID* 2004; 190:280). Даже в отсутствие АРТ скорость снижения количества лимфоцитов CD4, по-видимому, зависит от других факторов, влияющих на активацию иммунной системы (*Nat Med* 2006; 12:1365). Наличие зависимости подтверждается быстрым снижением количества лимфоцитов CD4 на фоне стремительного возвращения концентрации вируса в крови к исходному уровню (до лечения) после прекращения АРТ (*NEJM* 2003; 349:837) и стабильно нормальным уровнем лимфоцитов CD4 у большинства «элитных контролеров» (*JID* 2008; 197:563).

- **Кумулятивная вирусная нагрузка.** Это площадь под кривой «вирусная нагрузка–время (в годах)» с момента инфицирования ВИЧ (копий-лет/мл). В одном исследовании было показано, что каждый раз, когда кумулятивная вирусная нагрузка увеличивается на 1 lg, риск развития СПИДа или наступления смерти возрастает в 1,7 раз (*Am J Epid* 2010; 171:198). Кроме того, отмечалась связь между величиной кумулятивной вирусной нагрузки и вероятностью возникновения ВИЧ-ассоциированной лимфомы (*JID* 2009; 200:79). Также было сделано предположение о корреляции этого показателя с уровнем активации иммунной системы и ее последствиями. В настоящее время изучается целесообразность включения кумулятивной вирусной нагрузки в протокол наблюдения за состоянием пациентов.
- **Риск развития оппортунистических инфекций.** Оказалось, что у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ величина вирусной нагрузки позволяет прогнозировать риск оппортунистических инфекций независимо от количества лимфоцитов CD4 (*JAMA* 1996; 276:105; *AIDS* 1999; 13:341; *AIDS* 1999; 13:1035; *JAIDS* 2001; 27:44; *JID* 2006; 194:633). ACTG 722 было единственным крупным проспективным исследованием этой зависимости, и в нем было показано, что если у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <150 мкл$^{-1}$ не удается снизить вирусную нагрузку на ≥1 lg/мл, риск оппортунистических инфекций возрастает в 15 раз (*JAIDS* 2002; 30:154). Ретроспективный анализ историй болезни более чем 12 000 пациентов показал, что количество лимфоцитов CD4 — лучший прогностический показатель риска возникновения СПИД-индикаторных состояний и заболеваний (*Lancet* 2002; 360:119). См.таблицу 1.2.
- **Вероятность передачи ВИЧ.** Вероятность передачи ВИЧ при практически любом виде опасного контакта находится в прямой зависимости от уровня вирусной нагрузки (*NEJM* 2000; 342:921; *JAIDS* 1996; 12:427; *JAIDS* 1998; 17:42; *JAIDS* 1999; 21:120; *JID* 2002; 185:428; *Lancet* 2001; 357:1149; *AIDS* 2001; 15:621; *CID* 2002; 34:391; *JID* 2005; 191:1403; *AIDS* 2006; 20:895). Это утверждение основывается на следующих результатах наблюдений: (1) во многих исследованиях дискордантных пар, в которых у ВИЧ-инфицированного партнера вирусная нагрузка была неопределяемой, не было зарегистрировано случаев сероконверсии у не инфицированного ВИЧ партнера (*NEJM* 2000; 342:921; *JAIDS* 2005; 40:96; *STD* 2008; 35:912; *AIDS* 2011; 20:25; *AIDS* 2009; 23:1397; *JAIDS* 2010; 55 [Suppl 1]:1; *JAIDS* 2006; 43:324); (2) в секрете половых органов мужчин и женщин на фоне неопределяемой вирусной нагрузки отсутствуют функционально полноценные вирионы ВИЧ, способные инфицировать клетки-мишени (*AIDS* 2000; 14:117; *AIDS* 2000; 14:415; *JID* 2006; 52:290; *JAIDS* 2006; 42:584; *JAIDS* 2007; 44:38). Значительное снижение риска передачи ВИЧ на фоне неопределяемой вирусной нагрузки сомнения не вызывает, однако мнение о полном отсутствии риска разделяется далеко не всеми специалистами, которые указывают на возможность несоответствия уровней вирусной нагрузки в крови и секрете половых органов, малые размеры выборок в исследованиях с участием дискордантных пар, отсутствие данных для анального полового акта, а также на возможность колебаний вирусной нагрузки в крови с повышением до определяемых значений в промежутках между измерениями (*STD* 2008; 35:55).
- **Популяционная вирусная нагрузка (ПВН).** Оказалось, что наблюдение за динамикой показателей средней и общей популяционной вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных позволяет прогнозировать заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди серонегативных лиц, жителей определенных географических регионов (*PLoS One* 2010; 5:e11068), а также лиц, входящих в определенные группы риска (*BMJ* 2009; 338:b1649; Kirk G., 18-я конференция CROI 2011 г.: тезисы 484). Это служит научным обоснованием стратегии ВОЗ «Test and Treat» («Выявлять и лечить») (*Lancet*

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

2009; 373:48) и проводящихся в настоящее время крупных исследований (*CID* 2010; 51:725). Один из способов определения средней ПВН состоит в вычислении среднего значения наиболее свежих результатов определения вирусной нагрузки у всех ВИЧ-инфицированных за конкретный период времени. Можно также рассчитывать медианную популяционную вирусную нагрузку, однако корреляцию этого показателя с частотой передачи ВИЧ доказать не удалось (*PLoS Med* 2010; 6:e11068). Общая ПВН представляет собой суммарный показатель вирусной нагрузки, определяющий риск распространения ВИЧ-инфекции исходя из количества инфицированных и уровня вирусной нагрузки.

- **Наблюдение за эффективностью терапии.** После начала АРТ наблюдается быстрое снижение уровня РНК ВИЧ в течение 2–4 недель (альфа-спад), отражающее действие лекарственных препаратов на ВИЧ — как на свободные вирионы ВИЧ в плазме, так и на ВИЧ в первично инфицированных лимфоцитах CD4. Затем следует второе снижение вирусной нагрузки (бета-спад), оно более длительное (месяцы) и менее выраженное (см. количественные показатели ниже, в разделе «Частота лабораторных обследований при наблюдении за эффективностью терапии»). Бета-спад отражает эффективность противовирусного действия препаратов на зараженные ВИЧ макрофаги и ВИЧ, высвобождающийся из других резервуаров, особенно дендритных клеток лимфатических фолликулов, которые захватывают вирус. Максимальный противовирусный эффект ожидается через 4–6 месяцев. Считается, что вирусная нагрузка — самый важный «барометр» эффективности терапии, хотя лучшим прогностическим показателем клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции служит количество лимфоцитов CD4 (*NEJM* 1996; 335:1091; *Ann Intern Med* 1996; 124:984; *JID* 2002; 185:178). Наиболее важная долгосрочная цель лечения заключается в поддержании вирусной нагрузки на уровне менее 50 копий/мл, поскольку, как отмечает ряд специалистов, в ходе исследований нуклеотидных последовательностей клонов ВИЧ было установлено, что при таком уровне вирусной нагрузки не происходит формирования резистентных штаммов вируса (*JID* 2004; 189:1452; *JID* 2004; 189:1444), а в некоторых исследованиях было показано, что на фоне АРТ вирусная нагрузка нередко опускается до уровня <1 копии/мл (*AIDS* 2011; 25:341). При таком уровне вирусной нагрузки репликация вируса не происходит, и вероятность возникновения резистентности вируса или прогрессирования болезни очень мала. Тем не менее, некоторые «скачки» вирусной нагрузки, связанные с пропуском приема очередных доз антиретровирусных препаратов, могут привести к развитию резистентности и неэффективности терапии (*JID* 2007; 193:1773). Принимая во внимание вариабельность результатов, получаемых при применении разных тест-систем для определения вирусной нагрузки, и результаты изучения конечных клинических точек при долгосрочных когортных наблюдениях, большинство экспертных организаций рекомендуют стремиться к снижению вирусной нагрузки на фоне лечения до уровня <50 копий/мл, но неэффективность лечения диагностировать только при достоверном повышении вирусной нагрузки до уровня >200 копий/мл, поскольку в большинстве случаев результат определения вирусной нагрузки, равный 50–200 копий/мл, является лабораторной ошибкой (*JAMA* 2005; 293:817).
- **Неожиданно низкая вирусная нагрузка.** У очень небольшого числа пациентов в течение длительного времени вирусная нагрузка сохраняется на низком уровне, а количество лимфоцитов CD4 остается стабильно высоким; таких пациентов называют «длительными непрогрессорами». Еще реже встречаются «элитные контролеры», у которых вирусная нагрузка больше года держится на уровне ниже 50 копий/мл без антиретровирусной терапии (см. стр. 17).
- **Различия результатов измерений вирусной нагрузки в зависимости от подтипа ВИЧ.** Стандартные методы определения вирусной нагрузки дают наиболее точные результаты для ВИЧ подтипа B, однако также одобрены FDA для количественного определения РНК ВИЧ подтипов A–G. В ходе исследования, в котором изучались возможности применения различных тест-систем для определения вирусной нагрузки в случае инфицирования не-B-подтипами ВИЧ, было установлено, что частота случаев регистрации неопределяемой вирусной нагрузки или расхождения результатов более чем на 1 lg копий/мл для *Amplicor Monitor* 1.5 составила 3%, для *Versant* 3.0 — 9%, и для *NucliSens* — 15% (*J Clin Microbiol* 2005; 43:3860). На сегодняшний день тест-системы для определения вирусной нагрузки для ВИЧ-2 (концентрации РНК ВИЧ-2) в продаже нет.
- **Резервуары ВИЧ в организме.** ВИЧ способен длительно сохраняться в некоторых тканях и клетках организма человека, в которых концентрация антиретровирусных препаратов существенно отличается от концентрации в плазме крови и в которых могут создаваться условия для селекции

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

и «архивации» резистентных штаммов. Основной (и наиболее изученный) резервуар — это латентные («спящие») лимфоциты CD4; также ВИЧ сохраняется в ЦНС, лимфоидной ткани ЖКТ (GALT) и половых путях (*AIDS* 2002; 16:39; *J Clin Microbiol* 2000; 38:1414; *Ann Intern Med* 2007; 146:591; *PNAS* 2008; 105:3879; *Ann Rev Med* 2008; 59:487).

РЕКОМЕНДАЦИИ основаны на стандартах Американского отделения Международного общества борьбы со СПИДом (IAS-USA) (*JAMA* 2006; 296:827) и клинических стандартах Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) от 10 января 2011 года (www.mmhiv.com/link/2011-DHHS-HIV). Сравнительные характеристики некоторых имеющихся в продаже тест-систем приведены в таблице 2.6.

- **Условия получения достоверного результата.** Вирусную нагрузку рекомендуется измерять на фоне стабильного клинического состояния, не ранее чем через 4 недели после вакцинации или перенесенной инфекции, с помощью одной и той же тест-системы и в одной и той же лаборатории.
- **Частота лабораторных обследований при наблюдении за эффективностью терапии.** Всем пациентам после измерения исходного уровня вирусной нагрузки (перед началом лечения) контрольные измерения следует проводить регулярно, каждые 3–6 месяцев (*CID* 2001; 33:1060). В начале антиретровирусной терапии и после изменения схемы терапии вирусную нагрузку измеряют сначала через 2–4 недели, затем каждые 4–8 недель, пока не будет достигнут уровень <50 копий/мл. Об эффективности лечения свидетельствует снижение вирусной нагрузки на 0,75–1,0 lg копий/мл от исходной через 1 неделю (*Lancet* 2001; 358:1760; *JAIDS* 2002; 30:167), снижение на 1,5–2 lg копий/мл (до <5000 копий/мл) через 4 недели (*JAIDS* 2000; 25:36; *AIDS* 1999; 13:1873; *JAIDS* 2004; 37:1155), снижение вирусной нагрузки до уровня <500 копий/мл через 8–16 недель (*Ann Intern Med* 2001; 135:945; *JAIDS* 2000; 24:433) и до уровня <50 копий/мл через 24–48 недель. В швейцарском руководстве 2003 года неэффективность лечения определяется как снижение вирусной нагрузки менее чем на 1,5 lg копий/мл через 4 недели или сохранение вирусной нагрузки на уровне, превышающем порог определения, через 4 месяца от начала терапии (*Scand JID* 2003; 35:155). Время достижения максимального снижения вирусной нагрузки зависит от ее исходного уровня, а также от противовирусной активности входящих в схему лечения препаратов, степени соблюдения пациентом режима лечения, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препаратов и резистентных свойств вируса. Чем выше исходная вирусная нагрузка, тем дольше приходится ждать ее снижения до минимального уровня. Если вирусная нагрузка через 4 недели снизилась менее чем на 1 lg копий/мл (90%), то причиной этому могут быть недостаточное соблюдение пациентом режима лечения, резистентность вируса или недостаточное системное воздействие (AUC) лекарственного препарата. На фоне терапии ожидается снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл через 16–24 недели (*JAMA* 2006; 296:827; *J Clin Invest* 2000; 105:777). Вирусную нагрузку следует определять каждые 3–6 месяцев, чтобы убедиться, что она сохраняется на уровне ниже 50 копий/мл (*JID* 1999; 180:1347). «Скачки» вирусной нагрузки (см. стр. 110) обычно не приводят к значимым последствиям, однако могут указывать на недостаточное соблюдение режима приема препаратов (*JID* 2007; 196:1773), а стабильное достоверное превышение уровня 50 копий/мл указывает на вирусологическую неэффективность терапии (*JAMA* 2005; 293:817; *JAC* 2008; 61:699). В действующих клинических стандартах DHHS 2011 года вирусологическая неэффективность лечения диагностируется при вирусной нагрузке, превышающей уровень 200 копий/мл по результатам повторных измерений.
- **Интерпретация результатов.** Значимыми считаются изменения уровня РНК ВИЧ на ≥50% (на 0,3 lg копий/мл).
- **Факторы, коррелирующие с повышением вирусной нагрузки:**
  - смена доминирующего штамма ВИЧ, когда вирус, не способный образовывать синцитий (использующий в качестве корецептора хемокиновый рецептор CCR5), вытесняется вирусом, способным образовывать синцитий (использующим в качестве корецептора хемокиновый рецептор CXCR4);
  - прогрессирование ВИЧ-инфекции;
  - неэффективность антиретровирусной терапии из-за недостаточной противовирусной активности препаратов, недостаточных концентраций препаратов в организме, несоблюдения режима лечения и резистентности вируса;

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.5. Сравнительная характеристика одобренных FDA тест-систем для измерения вирусной нагрузки

	Roche	Siemens	bioMérieux	TaqMan
Торговое название	Amplicor HIV Monitor 1.5	Versant HIV-1 RNA 3.0	NucliSens HIV-1 QT	COBAS TaqMan V_2
Метод измерения	ОТ-ПЦР	рДНК	NASBA	ОТ-ПЦР
Сравнение результатов	Результаты, получаемые методом ОТ-ПЦР, сопоставимы с результатами, получаемыми методом рДНК (Versant) с использованием тест-систем 2.0 и 3.0	Результаты, получаемые методом рДНК, сопоставимы с результатами, получаемыми методом ОТ-ПЦР (Amplicor)	Результаты, по-видимому, сопоставимы с результатами, получаемыми методами ОТ-ПЦР и рДНК, но пока не получено достаточно подтверждающих данных	Результаты сопоставимы с результатами, получаемыми при помощи тест-системы Abbott RealTime
Преимущества и недостатки	Меньше ложноположительных результатов у ВИЧ-отрицательных пациентов по сравнению с методом рДНК.	Выполнение исследования занимает меньше времени у лаборанта. Хороший динамический диапазон, но выше порог определения вирусной нагрузки.	Может применяться для обнаружения вируса в тканях и биологических жидкостях, например, выделениях половых путей. Большой динамический диапазон.	Повышенная чувствительность. Широкий линейный диапазон. Низкая специфичность при определении вирусной нагрузки вблизи нижней границы линейного диапазона; часто дает ложноположительные результаты.
Динамический диапазон	Стандартный (*Amplicor 1.5*): 400–750 000 копий/мл Суперчувствительный (Ultra-Direct 1.5): 20–100 000 копий/мл	75–500 000 копий/мл*	176–3 500 000 копий/мл в зависимости от объема	20–10 000 000 копий/мл
Подтип вируса	Тест-система *1.5*: от А до Н	от А до Н	от А до Н	от А до Н и О
Необходимый объем материала для исследования	*Amplicor*: 0,2 мл Суперчувствительный: 0,5 мл	1 мл	От 10 мкл до 2 мл	1 мл
Пробирки	ЭДТА (пробирка с сиреневой крышкой)	ЭДТА (пробирка с сиреневой крышкой)	ЭДТА, гепарин, цельная кровь, любая биологическая жидкость, МКПК, семенная жидкость, ткани и т. д.	ЭДТА
Требования	Отделить плазму не позже чем через 6 часов после забора крови, перед транспортировкой заморозить при температуре –20°С или –70°С.	Отделить плазму не позже чем через 4 часа после забора крови, перед транспортировкой заморозить при температуре –20°С или –70°С.	Отделить сыворотку или плазму не позже чем через 4 часа после забора крови, перед транспортировкой заморозить при температуре –20°С или –70°С.	Плазма
Контактный телефон	800-526-1247	800-434-2447	800-682-2666	800-526-1247

* Нижнее пороговое значение вирусной нагрузки, установленное FDA, составляет 75 копий/мл. За пределами США нижнее пороговое значение вирусной нагрузки составляет 50 копий/мл.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.6. Анализы на ВИЧ-1

Метод	Чувствительность	Дополнительные сведения
Стандартный протокол серологического тестирования	99,7%	Доступно и недорого. Чувствительность >99,7%, специфичность >99,9% (*MMWR* 1990; 38:380; *NEJM* 1988; 319:961; *JAMA* 1991; 266:2861).
Экспресс-тест См. стр. 26 и табл. 2.3	99,6%	Результат готов через 20 минут. Преимущества «простых» тестов по классификации CLIA (*Ora-Quick, Clearview* и *Uni-Gold Recombigen*) состоят в том, что для тестирования не требуется лабораторного оборудования, получение результата занимает не более 20 минут и для интерпретации результата не требуется специальной подготовки. Отрицательный результат тестирования не требует подтверждения (за исключением случаев, когда у пациента нельзя исключить период «окна», предшествующий сероконверсии); положительный результат следует подтвердить методом вестерн-блота. В таблице 2.3 перечислены тест-системы для экспресс-диагностики ВИЧ-инфекции, одобренные FDA для применения в США (www.mmhiv.com/link/CDC-Rapid-HIV-Testing). Существуют и другие экспресс-тесты, но они не лицензированы FDA (*Int J STD AIDS* 2006; 17:357; *Vox Sang* 1997; 72:11; *J Clin Microbiol* 2004; 42:3850).
Анализ слюны (тест-система OraSure) См. стр. 28	99,6%	Приспособление для сбора IgG из слюны для исследования методами ИФА и вестерн-блота. Преимущество: нет необходимости в заборе крови. При условии правильной интерпретации чувствительность такая же, как у тест-систем для исследования крови (*JAMA* 1997; 227:254), но ряд исследований показал недостаточно высокую специфичность (см. текст).
Выделение вируса в культуре МКПК	95–100%	Для выделения вируса МКПК пациента в течение 28 дней инкубируют со стимулированными фитогемагглютинином донорскими МКПК в присутствии ИЛ-2. Метод дорогой и трудоемкий. Может быть качественным и количественным. Основное применение качественного метода — выделение вируса для дальнейшего изучения (например, секвенирования). Исследования, предшествовавшие появлению количественной ПЦР на РНК ВИЧ, показали, что результаты количественного анализа культуры коррелируют со стадией заболевания: средний титр ВИЧ у пациентов со СПИДом составлял 2000/106 клеток (*NEJM* 1989; 321:1621).
ПЦР на провирусную ДНК	>99%	Качественная ПЦР на ДНК ВИЧ используется для обнаружения интегрированной в клетку провирусной ДНК, в том числе в периферических лимфоцитах CD4 (резервуарах ВИЧ) при обследовании пациентов, отвечающих на АРТ. Порог чувствительности метода составляет около 5 копий на 106 клеток (*J Virol Methods* 2005; 124:157). Считается недостаточно точным для установления окончательного диагноза ВИЧ-инфекции; его результаты требуют подтверждения. Метод не утвержден FDA (*Ann Intern Med* 1996; 124:803), хотя в отдельных случаях его используют при наличии сомнений в правильности результатов других тестов и при неопределенных результатах серологических анализов.
ПЦР на РНК ВИЧ	95–98%	Ложноположительные результаты в 2–9% случаев, которые обычно показывают низкую вирусную нагрузку (<10 000 копий/мл). Чувствительность анализа зависит от вирусной нагрузки, порога определения, применения и эффективности антиретровирусной терапии. Чувствительность около 100% при острой ВИЧ-инфекции; специфичность в среднем 97%, но при вирусной нагрузке >10 000 копий/мл приближается к 100%.
Антиген p24	30–90%	Благодаря небольшой стоимости иногда используется в качестве замены анализу на РНК ВИЧ для диагностики острой ВИЧ-инфекции. Специфичность 100%, но чувствительность около 30–90% — меньше, чем у количественных анализов на РНК ВИЧ (*Ann Intern Med* 2001; 134:25). Он также применяется в качестве дешевой замены анализу на вирусную нагрузку в условиях ограниченных ресурсов (*JCM* 2005; 43:506).
Метод амплификации нуклеиновых кислот (АНК)	>99%	Выявляет ВИЧ, а не антитела к ВИЧ. Применяется для диагностики ВИЧ-инфекции на ранней стадии (до сероконверсии).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- суперинфекция ВИЧ (*JID* 2005; 192:438);
- острые инфекционные заболевания: на фоне активной формы туберкулеза вирусная нагрузка повышается в 5–160 раз (*J Immuno*l 1996; 157:1271); на фоне пневмококковой пневмонии вирусная нагрузка повышается в 3–5 раз;
- прививки, в том числе введение гриппозной и пневмококковой вакцин (*Blood* 1995; 86:1082; *NEJM* 1996; 335:817; *NEJM* 1996; 334:1222). В этом случае повышение вирусной нагрузки небольшое и сохраняется от 2 до 4 недель.

- **Относительные преимущества разных тест-систем.** Тест-система *COBAS TaqMan HIV-1* характеризуется повышенной чувствительностью и очень широким динамическим диапазоном (20–10 000 000 копий/мл). Однако она чаще показывает ложные «скачки» вирусной нагрузки (*Pathology* 2011; 43:275; *J Clin Virol* 2010; 49:249). У тест-системы *Versant* 3.0 хорошая воспроизводимость результатов для вирусных нагрузок в диапазоне 75–500 000 копий/мл. Линейный динамический диапазон для суперчувствительной тест-системы *Amplicor* составляет 50–100 000 копий/мл. Эту тест-систему не следует использовать при обследовании пациентов, у которых ожидается более высокая вирусная нагрузка (*J Clin Microbiol* 2000; 38:2837). У тест-системы *NucliSens* широкий динамический диапазон (176–3 500 000 копий/мл), и ее можно использовать для измерения количества вируса как в крови, так и в других биологических жидкостях и тканях, например, в семенной жидкости, спинномозговой жидкости, грудном молоке, слюне и вагинальных выделениях (*J Clin Microbiol* 2000; 38:1414). В сравнительных исследованиях были выявлены расхождения в результатах измерения вирусной нагрузки с помощью разных тест-систем в зависимости от подтипа ВИЧ-1. Поэтому каждому пациенту рекомендуется измерять вирусную нагрузку с помощью одной и той же тест-системы (*JCM* 2011; 49:292).

КОЛИЧЕСТВО ЛИМФОЦИТОВ CD4

Определение количества лимфоцитов CD4 — стандартное исследование, проводимое для оценки вероятности прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа или наступления смерти, составления перечня наиболее вероятных осложнений для проведения дифференциальной диагностики при симптоматическом течении ВИЧ-инфекции (см. таблицу 1.2), а также для принятия решений относительно антиретровирусной терапии и медикаментозной профилактики оппортунистических инфекций. Это самый надежный прогностический показатель (*Ann Intern Med* 1997; 126:946; *Lancet* 2002; 360:119; *Lancet* 2003; 362:679). Результаты анализа данных 16 214 участников 13 когортных исследований подтвердили, что количество лимфоцитов CD4 — самый надежный прогностический показатель вероятности смерти ВИЧ-инфицированных (*Lancet* 2004; 364:51). Зависимость между количеством клеток CD8 и течением (или исходом) ВИЧ-инфекции установить не удалось (*NEJM* 1990; 322:166), однако чем длительнее период времени, проходящий от сероконверсии ВИЧ до снижения иммунорегуляторного индекса (отношения CD4/CD8) до значения меньше единицы, тем вероятнее медленное прогрессирование ВИЧ-инфекции (*JAIDS* 2006; 42:620). ВИЧ-специфичные клетки CD8 (экспрессирующие рецептор CD38) играют важную роль в борьбе с ВИЧ, но определять их количество у всех ВИЧ-инфицированных не представляется возможным (*Science* 1999; 283:857; *JAIDS* 2002; 29:346).

- **Методика.** Стандартная методика определения количества лимфоцитов CD4 подразумевает использование проточных цитометров и гематологических анализаторов. Для анализа требуется образец свежей крови (с момента забора крови должно пройти не более 18 часов); его стоимость составляет от 50 до 150 долларов. Страны с ограниченными ресурсами остро нуждаются в быстрых, простых и экономичных методах определения количества лимфоцитов CD4. Цитометр PIMA для подсчета лимфоцитов CD4 «на месте оказания помощи» служит примером анализатора, работающего с цельной капиллярной кровью, не требующего дополнительного лабораторного оборудования и выдающего результат через 20 минут, что вполне соответствует стандартным методам определения количества лимфоцитов CD4 (*JAIDS* 2010; 55:1).
- **Диапазон нормальных значений.** В большинстве лабораторий за норму принято количество лимфоцитов CD4 800–1050 мкл$^{-1}$; диапазон в два стандартных отклонения составляет приблизительно 500–1400 мкл$^{-1}$ (*Ann Intern Med* 1993; 119:55).
- **Частота определения количества лимфоцитов CD4.** Количество лимфоцитов CD4 следует определять при первичном осмотре (исходный уровень); некоторые специалисты рекомендуют

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

перед началом терапии определять количество лимфоцитов CD4 дважды (клинические стандарты DHHS 2011 года). У большинства пациентов количество лимфоцитов CD4 следует определять каждые 3–6 месяцев, однако у пациентов со стабильно подавленной вирусной нагрузкой и относительно высокими показателями количества лимфоцитов CD4 интервал между измерениями можно увеличить до 6–12 месяцев (клинические стандарты DHHS 2011 года). Если результат определения количества лимфоцитов не соответствует ожидаемому диапазону значений, исследование следует повторить.

- **Воспроизводимость результатов определения количества лимфоцитов CD4.** Как лечащим врачам, так и пациентам следует знать о вариабельности результатов определения количества лимфоцитов CD4, особенно в случаях, когда на основании показателей лимфоцитов CD4 принимаются важные клинические решения, например, решение о начале антиретровирусной терапии или назначении препаратов для профилактики оппортунистической инфекции. Например, если у пациента количество лимфоцитов CD4 составляет 200 мкл$^{-1}$, то 95% доверительный интервал составляет 118–337 мкл$^{-1}$ (*JAIDS* 1993; 6:537). Если результат определения количества лимфоцитов не соответствует ожидаемому диапазону значений, исследование следует повторить. Значимым считается изменение на 2 стандартных отклонения: изменение абсолютного количества лимфоцитов CD4 на 30% и изменение процентного содержания лимфоцитов CD4 на 3% (клинические стандарты DHHS 2011 года).
- **Факторы, влияющие на результат определения количества лимфоцитов CD4.** К факторам, влияющим на результат определения количества лимфоцитов CD4, относятся аналитические вариации, сезонные и суточные колебания, некоторые интеркуррентные заболевания и кортикостероидная терапия. Значимые аналитические вариации обуславливают широкий диапазон нормальных значений (обычно 500–1400 мкл$^{-1}$). Объясняется это тем, что для вычисления абсолютного количества лимфоцитов CD4 необходимо определить три параметра: общее количество лейкоцитов, процентное содержание лимфоцитов и процентное содержание лимфоцитов CD4. Кроме того, количество лимфоцитов CD4 зависит от времени года (*Clin Exp Immunol* 1991; 86:349) и времени суток: минимальный уровень наблюдается в 12:30, а максимальный — в 20:30 (*JAIDS* 1990; 3:144), причем суточные колебания не вполне соответствуют циркадным ритмам уровня кортикостероидов. Умеренное снижение количества лимфоцитов CD4 отмечается при некоторых острых инфекциях и после «больших» хирургических вмешательств. Значимые изменения количества лимфоцитов CD4 может вызывать кортикостероидная терапия: введение стероидов в высоких дозах приводило к падению количества лимфоцитов CD4 с 900 мкл$^{-1}$ до 300 мкл$^{-1}$ и ниже; на фоне постоянного приема стероидов снижение количества лимфоцитов CD4 обычно менее выражено (*Clin Immunol Immunopathol* 1983; 28:101). Резкое снижение количества лимфоцитов CD4 наблюдается на фоне лечения интерфероном. Заболевания и состояния, для которых характерно низкое количество лимфоцитов CD4, включают синдром Шегрена, саркоидоз, лучевую болезнь, атопический дерматит, коллагенозы и васкулиты, лимфому, состояние после пересадки костного мозга, терапию интерфероном и идиопатическую лимфопению CD4 (см. стр. 41). Выраженные изменения количества лимфоцитов CD4, возможно, обусловлены перераспределением лейкоцитов между периферической кровью и костным мозгом, селезенкой и лимфоузлами (*Clin Exp Immunol* 1990; 80:460).

Обманчиво высокое количество лимфоцитов CD4 у ВИЧ-инфицированных может наблюдаться при сочетанной инфекции вирусом HTLV-1, а также после спленэктомии. Вирусы HTLV-1 и HTLV-2 очень близки, и большинство серологических методов не способны их различить, но повышение количества лимфоцитов CD4 происходит только на фоне инфекции вирусом HTLV-1. По результатам серологических исследований, проведенных в Соединенных Штатах, распространенность HTLV-1/2-инфекции составляет 7–12% среди ПИН и 2–10% среди работников коммерческого секса (*NEJM* 1990; 326:375; *JAMA* 1990; 263:60; STD 2000; 27;87); в обеих группах в 80–90% случаев возбудителем инфекции служит HTLV-2. Высокие показатели распространенности сочетанной инфекции ВИЧ и HTLV-1 были зарегистрированы в Бразилии (*JAMA* 1994; 271:353), в Перу и на Гаити (*J Clin Microbiol* 1995; 33:1735). При сравнении данных пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и HTLV-1 было обнаружено, что у них показатели количества лимфоцитов CD4 на 80–180% превышают показатели количества лимфоцитов CD4, полученные у ВИЧ-инфицированных пациентов с близким уровнем иммуносупрессии, составлявших контрольную группу (*JAMA* 1994; 271:353). Некоторые наблюдения позволяют предположить, что сочетанная инфекция ви-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

русом HTLV-2 оказывает благоприятный эффект на естественное течение ВИЧ-1-инфекции (*AIDS Rev* 2007; 9:140). После спленэктомии количество лимфоцитов CD4 быстро возрастает до определенного стабильного уровня; уровень иммунокомпетентности у таких пациентов более точно отражает процентное содержание лимфоцитов CD4 (*CID* 1995; 20:768; *Arch Surg* 1998; 133:25). Пол, возраст (у взрослых), категория риска, психическое и физическое перенапряжение, беременность практически не влияют на количество лимфоцитов CD4 (*Ann Intern Med* 1993; 119:55).

- **Скорость снижения количества лимфоцитов CD4.** В рамках исследования CASCADE (проводимого в Европе и Австралии) были последовательно собраны данные о 8729 не получающих АРТ ВИЧ-инфицированных из 20 когорт. Примерно через 8 месяцев после сероконверсии медиана количества лимфоцитов CD4 составляла 610 мкл$^{-1}$. Скорость снижения медианного количества лимфоцитов CD4 составила –130 мкл$^{-1}$/год через 2 года и –70 мкл$^{-1}$/год через 5 лет (*JAIDS* 2003; 34:76). Медиана исходного количества лимфоцитов CD4 после сероконверсии была примерно на 40 мкл$^{-1}$ больше у женщин, чем у мужчин, и у пациентов младше 40 лет, чем у пациентов старше 40 лет. Количество лимфоцитов CD4 снижалось быстрее (в среднем на 40 мкл$^{-1}$/год) у пациентов старше 40 лет по сравнению с пациентами в возрасте 16–20 лет. Скорость снижения лимфоцитов CD4 существенно не зависела от пола или принадлежности к определенной группе риска. В публикации новых данных исследования CASCADE (*JID* 2007; 195:525) отмечалось значимое уменьшение медианы исходного количества лимфоцитов (медиана – 570 мкл$^{-1}$).
- **Процентное содержание лимфоцитов CD4.** Иногда клиницисты предпочитают определять процентное содержание лимфоцитов CD4, поскольку этот показатель менее вариабелен (*JAIDS* 1989; 2:114) и на него не влияют другие факторы, такие как спленэктомия, сочетанная инфекция вирусом HTLV-1 и лекарственные препараты, например, интерферон. В лабораториях ACTG (лабораториях Группы медицинских учреждений, проводящей клинические исследования в области лечения СПИДа) результаты определения процентного содержания лимфоцитов CD4 у одного и того же пациента различались на 18%, а результаты определения общего количества лимфоцитов CD4 — на 25% (*JID* 1994; 169:28). Анализ большого массива данных наблюдений показал, что количество лимфоцитов CD4 является самым надежным прогностическим показателем риска развития оппортунистических инфекций (*JAIDS* 2004; 36:1028). Проведенные позже анализы данных когортных исследований показали, что процентное содержание лимфоцитов CD4, возможно, позволяет точнее предсказать прогрессирование ВИЧ-инфекции у пациентов с абсолютным количеством лимфоцитов >350 мкл$^{-1}$ (*JID* 2005; 192:950) и определить необходимость начала АРТ (*JID* 2007;195:425). В других публикациях указывается, что при количестве лимфоцитов CD4 ниже 350 мкл$^{-1}$ предпочтительнее определять абсолютное количество лимфоцитов CD4 (*JID* 2005; 192:945; *JAIDS* 2004; 36:1028). Соответствие показателей процентного и абсолютного содержания лимфоцитов CD4 для основных пороговых значений представлено в таблице 2.7.

Таблица 2.7. Примерное соответствие показателей общего и процентного содержания лимфоцитов CD4

Количество лимфоцитов CD4	Процентное содержание лимфоцитов CD4
>500 мкл$^{-1}$	>29%
200–500 мкл$^{-1}$	14–28%
<200 мкл$^{-1}$	<14%

- **Ответ на АРТ.** Обычно через 4–8 недель после снижения вирусной нагрузки на фоне АРТ количество лимфоцитов CD4 увеличивается на ≥50 мкл$^{-1}$; последующий прирост зависит от времени, исходного количества лимфоцитов CD4 и степени подавления вирусной нагрузки (*CID* 2009; 48:787). На фоне хорошего вирусологического ответа прирост количества лимфоцитов CD4 за первый год АРТ в среднем составляет 100–150 мкл$^{-1}$, с третьего по пятый год терапии прирост составляет в среднем 20–50 мкл$^{-1}$ в год, а после пятого года терапии количество лимфоцитов CD4 увеличивается в среднем на 20–30 мкл$^{-1}$ в год (*Lancet* 2007; 370:407). В нескольких когортных исследованиях наблюдалось стабильное постепенное увеличение количества лимфоцитов CD4 до нормальных значений (*Lancet* 2007; 370:366), однако в других исследованиях с длительными периодами наблюдения отмечалось, что примерно в половине случаев при исходном количестве лимфоцитов <100 мкл$^{-1}$ этот показатель на фоне АРТ никогда не достигал величины >500 мкл$^{-1}$ (*CID* 2009; 48:787), что указывает на ограничение способности иммунной системы к вос-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

становлению (*CID* 2007; 44:441; *AIDS* 2003; 17:1707; *AIDS* 2003;13:963). Причина такого «смазанного» иммунного ответа неясна (*CID* 2009; 48:787). Иммунологический ответ (прирост лимфоцитов CD4) в целом коррелирует со степенью и длительностью подавления вирусной нагрузки, но, тем не менее, даже при вирусной нагрузке <10 000 копий/мл в большинстве случаев отмечается стабильность или даже умеренный прирост количества лимфоцитов CD4, что обеспечивает защиту от оппортунистических инфекций (*NEJM* 2003; 2175; *JAIDS* 2005; 40:404; *Lancet* 2007; 369:1169; *Lancet* 2006; 368:466). Прирост количества лимфоцитов CD4, как правило, коррелирует с длительностью эффективного подавления вирусной нагрузки (*JID* 2004; 190:148), однако нередко наблюдается нарушение этой зависимости в обоих направлениях (*Antivir Ther* 1999; 4(Suppl 3):7; *JID* 2001; 183:1328). После прекращения АРТ количество лимфоцитов CD4 обычно быстро снижается; через 3–4 месяца оно может уменьшиться на 100–150 мкл$^{-1}$ (*CID* 2001; 33:344; *CID* 2001; 32:1231; *NEJM* 2003; 349:837). Когда эффективное подавление вирусной нагрузки не сопровождается ожидаемым приростом количества лимфоцитов CD4, часто предпринимаются разные попытки стимуляции прироста лимфоцитов CD4, в том числе с помощью внесения изменений в схему АРТ. Этот тип дискордантного иммунного ответа изучался в исследовании ClinSurv, в котором прирост количества лимфоцитов CD4 считался дискордантным, если количество лимфоцитов CD4 до АРТ составляло <200 мкл$^{-1}$ и не увеличивалось до уровня >200 мкл$^{-1}$ хотя бы по результатам одного измерения. Все пациенты были распределены в группы по срокам дискордантного ответа: 0–6 месяцев, 7–12 месяцев, 13–24 месяца или >24 месяцев, несмотря на прием АРТ и стабильный уровень вирусной нагрузки <50 копий/мл (*JID* 2011; 203:364). У пациентов с дискордантным иммунным ответом: 1) в большинстве случаев новые СПИД-индикаторные заболевания развивались в первые 6 месяцев (54%); 2) заболеваемость СПИД-индикаторными заболеваниями снижалась на 65% в год. Однако самым важным наблюдением следует считать крайне низкую частоту развития СПИД-индикаторных заболеваний, несмотря на количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$, при вирусной нагрузке <50 копий/мл: 42 случая СПИД-индикаторных заболеваний за период наблюдения, превышающий 5000 человеко-лет. Попытки улучшения иммунного ответа, включавшие изменения схемы антиретровирусной терапии, несмотря на полное подавление вирусной нагрузки, в целом оказались безуспешными (*CID* 2008; 47:1093). Усиление вирусологически эффективной схемы АРТ путем добавления RAL или MVC при недостаточном иммунном ответе также оказалось неэффективным (*JID* 2011; 203:960; Rusconi S., 10-й Международный конгресс по антиретровирусной терапии, Глазго, 2010 г.: тезисы 0421). Применение интерлейкина-2 для увеличения количества лимфоцитов CD4 изучалось в двух плацебо-контролируемых исследованиях: в исследовании ESPRIT были включены пациенты с количеством лимфоцитов CD4 >300 мкл$^{-1}$, получавшие АРТ (n=4111) (*NEJM* 2009; 361:1548); в исследование SILCATT были включены пациенты с количеством лимфоцитов CD4 50–299 мкл$^{-1}$, получавшие АРТ (n=1695). Анализ объединенных данных этих исследований показал, что введение ИЛ-2 существенно повышает количество лимфоцитов CD4, однако не сопровождается улучшением клинических результатов и вызывает побочные эффекты (нарушения работы ЖКТ, психические расстройства и тромбоз глубоких вен).

- **Количество лимфоцитов CD4 как косвенный показатель вирусологической неэффективности лечения.** ВОЗ рекомендует использовать снижение количества лимфоцитов CD4 в качестве замены вирусной нагрузки для выявления вирусологической неэффективности лечения. Однако такая замена не относится к научно обоснованным по следующим причинам: 1) для результата измерения количества лимфоцитов CD4 характерна значительная вариабельность (30% для 95%-го ДИ); 2) количество лимфоцитов CD4 обычно определяется через каждые 6 месяцев, т. е. недостаточно часто; 3) по данным крупных исследований схем «спасения» (TORO, RESIST, POWER, BENCHMRK, TITAN и т. д.), при вирусологической неэффективности терапии количество лимфоцитов CD4 часто не изменяется или даже медленно нарастает. В некоторых случаях записи в фармацевтическом журнале о выдаче антиретровирусных препаратов позволяли более точно предсказать вирусологическую неэффективность лечения (*PLoS Med* 2008; 5:e109).
- **Общее количество лимфоцитов.** Иногда при принятии срочных клинических решений, когда нет возможности дождаться результата определения количества лимфоцитов CD4, ориентируются на общее количество лимфоцитов (*JAMA* 1993; 269:622; *Am J Med Sci* 1992; 304:79). Общее количество лимфоцитов <1200 мкл$^{-1}$ примерно соответствует количеству лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$, однако требуется подтверждение (*JAIDS* 2007; 46:338).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Изменения субпопуляции лимфоцитов CD4.** Прогрессирующий иммунодефицит при ВИЧ-инфекции сопровождается как качественными, так и количественными изменениями субпопуляции лимфоцитов CD4. Выделяют две основных разновидности лимфоцитов CD4 — клетки, не участвовавшие ранее в иммунном ответе («наивные» или «девственные»), и клетки памяти. У новорожденного все лимфоциты CD4 не участвовали ранее в иммунном ответе; они экспрессируют рецептор CD45RA+. Т-лимфоциты CD4, активированные контактом с антигенами, превращаются в клетки памяти (CD45RA-). Это лимфоциты, отвечающие за специфический иммунный ответ на большинство возбудителей оппортунистических инфекций, таких как *P. jiroveci,* цитомегаловирус и *Toxoplasma gondii.* Именно снижение количества этих клеток приводит к неспособности организма реагировать на повторное попадание антигена в организм — нарушение функции иммунной системы, которое проявляется уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Исследования показали, что у ВИЧ-инфицированных пациентов происходит преимущественное снижение количества клеток, не участвовавших ранее в иммунном ответе. Можно выделить три стадии восстановления субпопуляции лимфоцитов CD4 на фоне АРТ. Первоначальное повышение количества лимфоцитов CD4 обусловлено в основном выходом лимфоцитов CD4 из лимфатической системы в кровь. Вторая стадия характеризуется притоком клеток памяти CD4 со сниженной способностью к активации и улучшенным иммунным ответом при повторном контакте с антигеном. На третьей стадии, не менее чем через 12 недель АРТ, происходит повышение уровня наивных клеток (*Nat Med* 1997; 5:533; *Science* 1997; 277:112). Через 6 месяцев АРТ восстанавливаются все разновидности лимфоцитов CD4. О восстановлении функции клеточного иммунитета можно судить по отсутствию обострений некоторых хронических инфекций, таких как криптоспоридиоз, микроспоридиоз и контагиозный моллюск, а также на основании возможности отмены поддерживающей терапии при диссеминированной МАК-инфекции и цитомегаловирусной инфекции и возможности безопасной отмены первичной профилактики пневмоцистной пневмонии и МАК-инфекции. Тем не менее, у некоторых пациентов, несмотря на восстановление количества клеток иммунной системы, наблюдается недостаточность специфического цитотоксического иммунного ответа, поэтому у них могут наблюдаться рецидивы пневмоцистной пневмонии или цитомегаловирусного ретинита, хотя количество лимфоцитов CD4 превышает 300 мкл$^{-1}$ (*JID* 2001; 183:1285).
- **Идиопатическая лимфоцитопения CD4.** Согласно нозологическому описанию 1993 года, идиопатическая лимфоцитопения CD4 — это синдром, для которого характерно низкое количество лимфоцитов CD4 при отсутствии ВИЧ-инфекции или каких-либо других состояний, которые могли бы быть его причиной (*NEJM* 1993; 328:386). Диагностические критерии: 1) количество лимфоцитов CD4 <300 мкл$^{-1}$ или процентное содержание лимфоцитов CD4 <20% по результатам двух и более измерений; 2) отрицательный результат лабораторного тестирования на ВИЧ; 3) отсутствие других возможных причин лимфоцитопении CD4, включая синдром Шегрена, саркоидоз, лучевую болезнь, атопический дерматит, системные заболевания соединительной ткани и васкулиты, прием кортикостероидов и лимфому (*NEJM* 1993; 328:373). Преходящие необъяснимые снижения количества лимфоцитов CD4 наблюдаются и у здоровых людей (*Chest* 1994; 105:1335; *Eur J Med* 1993; 2:509; *Am J Med Sci* 1996; 312:240). Результаты одного исследования, в ходе которого было обследовано 430 ВИЧ-отрицательных пациентов с туберкулезом, показали, что у 62 (14%) была идиопатическая лимфоцитопения CD4 (*JID* 2000; 41:167). CDC получают сообщения о выявлении примерно одного случая идиопатической лимфоцитопении CD4 в месяц (со слов врача Т. Дж. Спайры). Было выдвинуто предположение, что персистирующая лимфоцитопения CD4 обусловлена уменьшением количества стволовых клеток–предшественников (*Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136:379). Выводы, сделанные на основании наблюдения пациентов с идиопатической лимфоцитопенией CD4, таковы: 1) у них обычно отсутствуют факторы риска ВИЧ-инфекции; 2) нет доказательств наличия возбудителя инфекции на основании кластерного или эпидемиологического анализа; 3) при одинаковом количестве лимфоцитов CD4 у них меньше оппортунистических инфекций, чем у ВИЧ-инфицированных; 4) из оппортунистических инфекций у таких пациентов чаще всего развиваются криптококкоз, опоясывающий лишай, контагиозный моллюск и гистоплазмоз; для них нетипичны инфекции, вызываемые *P. jiroveci, Candida,* ВГЧ-8 (саркома Капоши); 5) количество лимфоцитов CD4, как правило, стабильно. Результаты анализа медицинских карт 53 пациентов с идиопатической лимфоцитопенией CD4 показали, что средний возраст больных составил 41 год, медиана количества лимфоцитов CD4 — 82 мкл $^{-1}$, чаще всего у них развивался криптококковый менингит, и был зарегистрирован только один случай пневмоцистной пневмонии (*Medicine* 2007; 86:78). Тем не менее, некоторые специалисты ре-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

комендуют проводить профилактику пневмоцистной пневмонии при стабильно низком уровне лимфоцитов CD4 (<200 мкл$^{-1}$). Недавно были опубликованы результаты наблюдения за 39 пациентами с идиопатической лимфоцитопенией CD4. Наблюдение за пациентами велось в Национальных институтах здравоохранения (NIH); медианный период наблюдения составил 50 месяцев. Основные результаты: 1) из инфекционных заболеваний наиболее часто развивались криптококковый менингит и инфекции, вызванные нетуберкулезными микобактериями; 2) количество лимфоцитов CD4 осталось <300 мкл$^{-1}$ у 32 человек и вернулось к норме у 7 человек; 3) зарегистрировано 15 случаев развития инфекций, в том числе 5 случаев СПИД-индикаторных инфекций; у 4 пациентов развились аутоиммунные заболевания; 4) 7 пациентов умерло в течение 42 месяцев наблюдения, в том числе четверо умерли от оппортунистических инфекций (*Blood* 2008; 112:287). Многочисленные попытки найти способ лечения этого заболевания были безуспешными (*Lancet* 1992; 340:273; *NEJM* 1993; 328:373; *NEJM* 1993; 328:380; *NEJM* 1993; 328:386; *NEJM* 1993;328:393; *Clin Exp Immunol* 1999;116:322; *CID* 2000:3:e20; *CID* 2001; 33:e125; *CID* 2006; 42:e53; *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; 54:283; *Clin Chim Aeta* 2011; 412:7; *Am J Med Sci* 2010; 340:158). О случаях диагностики этого синдрома следует сообщать в местные органы здравоохранения (или органы здравоохранения штата), а не непосредственно в CDC, как предписывалось ранее.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ СВОЙСТВ ВИРУСА

Определение резистентных свойств вируса помогает подобрать эффективную схему антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированному пациенту. Сейчас в продаже есть стандартные тест-системы для проведения генотипирования или фенотипирования, позволяющие определять резистентность вируса к препаратам групп НИОТ, ННИОТ и ИП; также возможно определять резистентность вируса к ENF, CCR5-блокаторам и ингибиторам интегразы, но для этого выпускаются отдельные тест-системы. Для определения резистентности вируса к CCR5-блокаторам разработан метод генотипирования участка гена, кодирующего петлю V3, однако предпочтительнее проводить фенотипирование с помощью тест-системы *Trofile*, поскольку она характеризуется более высокой чувствительностью (клинические стандарты DHHS 2001 года). Наиболее полная информация о генотипической и фенотипической резистентности ВИЧ, а также о резистентности к ингибиторам интегразы, размещается на следующих сайтах:

- сайт Американского отделения Международного общества антиретровирусной терапии: http://iasusa.org;
- электронная база данных мутаций резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам Стэнфордского университета: http://hivdb.stanford.edu.

ПОКАЗАНИЯ. В большинстве клинических стандартов рекомендуется определять резистентность вируса сразу после установления диагноза острой или хронической ВИЧ-инфекции независимо от того, планируется ли начать АРТ. Также рекомендуется определять резистентные свойства вируса у пациентов с вирусологической неэффективностью терапии (*JAMA* 2010; 304:321, клинические стандарты DHHS 2011 года; *Top HIV Med* 2009; 18:132).

- **Первичная ВИЧ-инфекция.** Генотипирование вируса рекомендуется выполнять всем пациентам в рамках первичного обследования по поводу выявленной острой ВИЧ-инфекции. Это оптимальное время для изучения штамма вируса, который был передан пациенту, поскольку со временем передавшиеся резистентные мутантные штаммы чаще всего становятся неопределяемыми, но на фоне АРТ, создающей условия для селективного отбора штаммов, они могут быстро стать доминирующими (*J Virol* 2008; 82:5510; *JID* 2010; 65:548). Если пациенту с острой ВИЧ-инфекцией планируется начать АРТ, то зачастую приходится назначать схему АРТ до получения результатов определения резистентности вируса. В этом случае антиретровирусные препараты следует выбирать исходя из эпидемиологических данных о резистентных свойствах штаммов ВИЧ, выделенных от ранее не получавших АРТ пациентов (см. таблицу 2.8), данных о распространенности резистентных штаммов ВИЧ в данном географическом регионе или данных о резистентности ВИЧ у человека, от которого произошло заражение (если есть возможность получить эту информацию). В большинстве случаев предпочтительнее назначать схему с усиленным ритонавиром ИП, поскольку чаще передаются штаммы, резистентные к ННИОТ, чем штаммы, резистентные к ИП.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Хроническая ВИЧ-инфекция.** Генотипирование вируса рекомендуется выполнять всем пациентам в рамках первичного обследования по поводу выявленной хронической ВИЧ-инфекции. Исходный генотип вируса следует учитывать при выборе начальной схемы АРТ (*CID* 2005; 40:468; *JID* 2010; 65:548; *PLoS Med* 2008; 5:e158; *JID* 2009; 199:693). Не следует откладывать это исследование до принятия решения о начале АРТ, поскольку с течением времени ценность его результатов уменьшается из-за размножения вируса дикого типа, вытесняющего остальные штаммы. Несмотря на это ограничение, рекомендуется повторить генотипирование вируса перед началом АРТ, поскольку было установлено, что вирусологическая эффективность схем АРТ, назначенных с учетом результатов генотипирования, была выше (*NEJM* 2002; 347:385; *JID* 2008; 197:867; *HIV Clin Trials* 2002; 3:1; *AIDS* 2006; 20:21; *JAIDS* 2010; 53:633).
- **Вирусологическая неэффективность терапии.** Генотипирование вируса рекомендуется проводить при вирусологической неэффективности терапии пациентам, у которых уровень вирусной нагрузки достаточен для проведения этого исследования (>500–1000 копий/мл). Кроме того, показанием к проведению генотипирования является субоптимальный (недостаточный) вирусологический ответ на антиретровирусную терапию: 1) отсутствие снижения вирусной нагрузки более чем на 0,5–0,7 lg копий/мл через 4 недели от начала АРТ; 2) отсутствие снижения вирусной нагрузки более чем на 1 lg копий/мл (в 10 раз) через 8 недель от начала АРТ; 3) вирусная нагрузка >1000 копий/мл через 16–24 недели от начала АРТ. Возможно, наиболее ценные результаты в отношении пользы определения резистентности вируса при неэффективности лечения были получены благодаря исследованиям TORO-1 и TORO-2 (*NEJM* 2003; 348:2175 и 2293) и другим исследованиям схем «спасения», В ходе этих исследований была установлена сильная корреляция между количеством препаратов в получаемой пациентом схеме АРТ, к которым чувствителен вирус (по результатам генотипирования или фенотипирования), и вирусологическим ответом. Это наблюдение было подтверждено результатами многих исследований схем «спасения» (см. стр. 247).
  На сегодняшний день все тест-системы для исследования вирусной резистентности стандартизованы для ВИЧ подтипа B; возможности их применения для исследования штаммов ВИЧ других подтипов в полной мере не установлены (*Scand JID* 2003; 35[Suppl 106]:75; *J Med Virol* 2007; 80:1).
- **Первичное обследование пациентов с хронической ВИЧ-инфекцией.** Генотипирование вируса при первичном обследовании в настоящее время включено в стандарт медицинской помощи ВИЧ-инфицированным (см. стр. 44), поскольку мутации, которые содержатся в передаваемых при заражении вирионах ВИЧ, сохраняются в популяции ВИЧ в течение длительного времени. Исследование вируса на резистентность следует проводить сразу после установления диагноза независимо от срока заражения и начала АРТ (*JAIDS* 2006; 41:573; *JAIDS* 2004; 37:1665; клинические стандарты DHHS 2011 года). Однако мутации, содержащиеся в малом количестве вирионов, не всегда удается выявить. Но это представляет более существенную проблему для пациентов с приобретенной резистентностью на фоне неэффективной АРТ, нежели для пациентов, зараженных резистентными штаммами ВИЧ. В любом случае, исследование резистентности вируса надежнее всего указывает на антиретровирусные препараты, которые не следует назначать. Имеющиеся в настоящее время в продаже тест-системы не позволяют выявлять минорные штаммы вируса. Безусловно, для получения более полных данных первичного обследования необходимо определять резистентность «минорных» популяций вируса, что технически возможно, но в обычной лабораторной практике недоступно из-за отсутствия в продаже соответствующего оборудования (*JAMA* 2011; 305:1327).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.8. Результаты исследований резистентных свойств ВИЧ у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией или недавно инфицированных ВИЧ

Источник	Годы	N	Любые мутации	НИОТ	ННИОТ	ИП
CPCRA-US[1]	1999–2001	491	11,6%	7,8%	3,0%	0,7%
Европейская комиссия[2]	2002–2003	1083	9,1%	5,4%	2,6%	3,0%
Канада[3]	2000–2001	494	6,1%	3,1%	1,2%	1,2%
10 североамериканских городов[4]	1995–2001	377	11,6%	7,8%	3,0%	0,7%
Великобритания[5]	2002–2003	171	19,2%	12,4%	8,1%	6,6%
Исследование CDC[6]	2003–2006	3130	10,4%	3,6%	6,9%	2,4%
Британское исследование CHIC[7]	1997–1997	7994	9,0%	5,3%	2,9%	1,5%
Франция[8]	2006–2007	530	9,5%	5,8%	2,8%	4,7%

1. *CID* 2005; 40:468
2. *JID* 2009; 200:1503
3. *JAIDS* 2006; 42:86
4. *NEJM* 2002; 347:385
5. *BMJ* 2005; 331:1368
6. *Topics HIV Med* 2007; 15:150
7. *AIDS* 2010; 24:1917
8. *JAC* 2010; 65:2620

Методы исследования резистентных свойств вируса

Существует два метода исследования резистентности вируса: генотипирование и фенотипирование. Сравнительные характеристики этих методов приведены в таблице 2.9 (*J Antimicrob Chemother* 2004; 53:555; *Top HIV Med* 2008; 16:89).

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ. Исследование генотипа вируса выявляет мутации, лежащие в основе фенотипической резистентности. Исследование можно проводить как с помощью готовых диагностических наборов (тест-систем), так и полностью силами лаборатории («домашние наработки»). Тест-системы различаются по стоимости, форме представления результатов и методике их интерпретации, однако при проведении генотипирования одинаковых образцов с помощью двух разных тест-систем в одной и той же лаборатории результаты совпадали в 98% случаев (*Antivir Ther* 2000; 5 suppl 4:60; *Antivir Ther* 2000; suppl 3:53). В другом исследовании частота ложноположительных результатов составила 0,3%, а ложноотрицательных — 6,4% (*Antivir Ther* 2001; 6 suppl 1:1). Генотипирование включает следующие этапы: 1) амплификацию гена обратной транскриптазы (ОТ) и гена протеазы (Pr) методом ОТ-ПЦР; 2) секвенирование ампликонов ДНК, полученных от доминантных штаммов ВИЧ (выявляются только те мутации, которые есть у более 20% вирионов, присутствующих в плазме); 3) регистрацию мутаций для каждого гена с использованием стандарта «буква-число-буква», в котором первая буква означает аминокислоту, соответствующую данному кодону у вируса дикого типа, число — номер кодона, а последняя буква — аминокислоту, соответствующую мутировавшему кодону. Таким образом, мутация гена обратной транскриптазы K103N означает, что последовательность нуклеотидов в кодоне 103 после мутации соответствует не лизину (K), как у вируса дикого типа, а аспарагиновой кислоте (N).

В таблице 2.10 приведены буквенные коды для всех аминокислот, используемые для описания мутаций при генотипировании. Для интерпретации результатов генотипирования используют списки известных мутаций резистентности или компьютерные алгоритмы, основанные на наборах правил.

Сводная информация о мутациях резистентности ВИЧ приведена в таблицах 2.11–2.14. Выбрать наиболее эффективную схему АРТ по результатам генотипирования помогает консультация специалиста (*AIDS* 2002; 16:209; *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4:474) и использование шкал интерпретации результатов генотипирования (Genotypic Interpretation Scores, GIS), которые есть на следующих сайтах:

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- сайт Американского отделения Международного общества антиретровирусной терапии: http://iasusa.org;
- электронная база данных мутаций резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам Стэнфордского университета: http://hivdb.stanford.edu.

Шкалы генотипической чувствительности (Genotypic Susceptibility Scores, GSS) были составлены на основе GIS и применяются для прогнозирования вирусологического ответа (*NEJM* 2008; 359:355; *NEJM* 2008; 359:1442; *AIDS* 2007; 21:2033).

Таблица 2.9. Сравнительная характеристика тест-систем, основанных на методах генотипирования и фенотипирования

Генотипирование	
Преимущества	**Недостатки**
• Менее дорогостоящее (300–480 долл. за тест) • Результаты готовы уже через 1–2 недели • Достаточно стандартизованы • Хорошая воспроизводимость результатов • Возможность виртуального фенотипирования* • Метод более чувствителен в отношении формирующейся или исчезающей резистентности (при наличии смешанной популяции вируса) • В ходе сравнительных исследований было установлено преимущество схем АРТ, подобранных с учетом генотипирования, пациентам с вирусологической неэффективностью первой или второй схемы терапии	• Выявляет резистентность только у доминирующих штаммов (>20%) • Для интерпретации результатов требуется специальная подготовка или применение алгоритмов, которые различаются по прогностической точности в отношении чувствительности вируса • Алгоритмы могут быть неполными, особенно для новых препаратов • Для проведения исследования вирусная нагрузка должна превышать 500–1000 копий/мл • Ограниченные данные по не-В-подтипам ВИЧ • Для определения резистентности к ингибиторам интегразы и ингибиторам слияния необходимы отдельные тест-системы
Фенотипирование	
• Интерпретировать результаты проще и привычнее • Оценивается суммарный эффект мутаций, в том числе обусловленный их взаимодействиями • Не нужно знать, какие мутации обеспечивают резистентность (преимущество при выявлении резистентности к новым препаратам) • Хорошая воспроизводимость результатов • Превосходит генотипирование при наличии множественных мутаций, особенно к ИП • Дает количественную оценку чувствительности к препаратам	• Высокая стоимость (обычно 800–1000 долл.) Возмещение расходов по медицинской страховке может быть ограничено • Для получения результатов требуется больше времени, чем при проведении генотипирования • Пороговые коэффициенты чувствительности, определяемые на основании результатов клинических исследований, установлены не для всех препаратов • Выявляет резистентность только у доминирующих штаммов (>20%) • Для проведения исследования вирусная нагрузка должна превышать 500–1000 копий/мл • Для определения резистентности к ингибиторам интегразы и ингибиторам слияния необходимы отдельные тест-системы

* *VircoTYPE* (прогнозирование фенотипа вируса на основании результатов генотипирования) — быстрый, простой и, по сравнению с обычным фенотипированием, более дешевый метод; основной недостаток его состоит в том, что точность предсказания фенотипа зависит от точности применяющихся алгоритмов, которые разрабатываются на основании данных, накопленных в базе.

Таблица 2.10. Буквенные обозначения аминокислот*

A	Аланин	**I**	Изолейцин	**R**	Аргинин
C	Цистеин	**K**	Лизин	**S**	Серин
D	Аспарагиновая кислота	**L**	Лейцин	**T**	Треонин
E	Глутаминовая кислота	**M**	Метионин	**V**	Валин
F	Фенилаланин	**N**	Аспарагин	**W**	Триптофан
G	Глицин	**P**	Пролин	**Y**	Тирозин
H	Гистидин	**Q**	Глутамин		

* Однобуквенные коды, используемые для описания генотипов.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ. При исследовании фенотипа вируса оценивается способность ВИЧ к репликации при различных концентрациях лекарственных препаратов. При фенотипировании гены обратной транскриптазы или протеазы, полученные путем амплификации из штамма ВИЧ, выделенного из крови пациента, встраивают в лабораторный штамм ВИЧ путем клонирования или рекомбинации. Далее оценивается скорость репликации полученного штамма вируса при разных концентрациях лекарственных препаратов и сравнивается со скоростью репликации вируса дикого типа (контроль). Эта методика похожа на классическое исследование чувствительности микроорганизмов *in vitro*, когда микроорганизмы выращивают на средах, содержащих различные концентрации антимикробных препаратов. Чувствительность вируса к препарату оценивают по отношению IC_{50} (концентрации препарата, которая подавляет репликацию вируса на 50%) исследуемого штамма к IC_{50} контрольного штамма (вируса дикого типа). Результаты интерпретируют путем сравнения полученных величин либо с биологическими пороговыми коэффициентами, рассчитанными исходя из нормального распределения вируса дикого типа у пациентов, не получавших АРТ, либо (для большинства препаратов) с клиническими пороговыми коэффициентами, рассчитанными на основании данных клинических исследований. Для большинства препаратов установлено два пороговых коэффициента: нижний пороговый коэффициент, свидетельствующий о снижении активности лекарственного препарата, и верхний пороговый коэффициент, указывающий на полную утрату активности. В таблице 2.15 указаны все пороговые коэффициенты, установленные для проведения фенотипирования с помощью тест-систем *PhenoSense* (компания Monogram) и *Antivirogram* (компания Virco). Компания Virco также предлагает «виртуальное фенотипирование» (*VircoTYPE*) — прогнозирование фенотипа вируса на основании результатов генотипирования. Для этого используется крупная база данных, в которой сопоставлены результаты генотипирования и фенотипирования множества вирионов ВИЧ. Пока неясно, обладает ли этот метод какими-либо преимуществами по сравнению с обычным генотипированием (*JID* 2003; 126:194; *Curr Opinion HIV AIDS* 2009; 4:474) (см. таблицу 2.15).

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА КАЖДОГО МЕТОДА. Генотипирование предпочтительнее проводить при первичном осмотре сразу после установления диагноза ВИЧ-инфекции (или перед началом АРТ), в случаях ранней неэффективности первой схемы АРТ, когда еще не ожидается обнаружение множественных мутаций, а также после прерывания АРТ. При ранней неэффективности терапии генотипы вирусов легче интерпретировать, кроме того, генотипирование обладает большей чувствительностью в отношении обнаружения мутантных штаммов в смешанной популяции вируса, содержащей значительное количество ВИЧ дикого типа, которая может присутствовать в крови пациентов, ранее не получавших или прервавших антиретровирусную терапию. Кроме того, по данным клинических исследований, в перечисленных клинических ситуациях схемы АРТ, назначенные с учетом результатов генотипирования, превосходили по эффективности схемы АРТ, назначенные в соответствии со стандартными рекомендациями (GART [*AIDS* 2000; 14:F83], VIRADAPT [*Lancet* 1999; 353:2195]; HAVANA [*AIDS* 2002; 16:209]), а также схемы АРТ, назначенные с учетом результатов фенотипирования (REALVIRFEN [*Antivir Ther* 2003; 8:577]; NARVAL [*Antivir Ther* 2003; 8:427]). Генотипирование — более дешевый метод, и, по-видимому, его применение в случаях вирусологической неэффективности первой или второй схемы АРТ оправдано с экономической точки зрения (*Ann Intern Med* 2001; 134:440; *JAIDS* 2000; 24:227). Пациентам с множественной резистентностью вируса к антиретровирусным препаратам после вирусологической неэффективности нескольких схем терапии, по-видимому, предпочтительнее проводить фенотипирование вируса, в том числе в качестве дополнения к результатам генотипирования (клинические исследования CERT [*CID* 2004; 38:723] и TORO [*NEJM* 2003; 348:2175]). При фенотипировании получают количественные показатели, что дает возможность сравнивать уровни чувствительности и устойчивости вируса. Фенотипирование в полной мере учитывает результат взаимного влияния мутаций друг на друга и, возможно, его предпочтительнее использовать для оценки чувствительности вируса к новым препаратам, для которых еще не установлены все нуклеотидные последовательности вируса, коррелирующие с резистентностью. В серии исследований POWER фенотипическая чувствительность вируса к дарунавиру оказалась лучшим прогностическим показателем ответа на терапию (*Antiviral Ther* 2006; 11:S83).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.11. Мутации резистентности (данные IAS-USA, с изменениями)
***(Top HIV Med* 2010; 18:156)**

Препарат	Мутации, закрепляющиеся в результате селективного действия препарата*	Примечания
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ): мутации гена, кодирующего обратную транскриптазу		
AZT	41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E	Мутации резистентности к аналогам тимидина (МРАТ), которые снижают чувствительность вируса ко всем НИОТ (см. ниже информацию о МРАТ). Чаще всего встречаются мутации 41L, 210W и 215Y, которые в наибольшей степени снижают чувствительность вируса к НИОТ. Мутация 184V повышает чувствительность вируса к AZT и снижает вероятность возникновения МРАТ. Мутации 44D и 118I при наличии МРАТ усиливают резистентность к НИОТ. Некоторые мутации резистентности к НИОТ могут повышать чувствительность вируса к ННИОТ, например, при наличии мутаций 118Y, 208Y и 215Y улучшается вирусологический ответ на схемы АРТ с эфавирензом или невирапином (*AIDS* 2002; 16:F33; *JID* 2004; 189:F33; *HIV Clin Trials* 2008; 9:11). МРАТ нечасто встречаются одновременно с мутацией 65R.
d4T	41L, 65R, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E	В большинстве случаев резистентность к d4T обусловлена МРАТ (см. AZT). Мутация 65R вызывает резистентность низкого уровня, иногда на фоне d4T происходит селекция штаммов с этой мутацией. Мутации 75T/M/A встречаются нечасто (см. ниже информацию о МРАТ).
3TC	65R, 184V	Мутация 184V/I обеспечивает резистентность к 3TC высокого уровня и одновременно повышает чувствительность вируса к AZT, d4T и TDF, также она частично уменьшает резистентность, обусловленную МРАТ. Кроме того, эта мутация уменьшает вероятность возникновения МРАТ. Она снижает чувствительность вируса к ddl и ABC, однако при наличии у вируса только мутации 184V это не приводит к клинически значимым последствиям. На фоне приема 3TC не происходит селекции штаммов с мутациями 44D и 118I, но, тем не менее, эти мутации вызывают умеренную резистентность к 3TC. 3TC не способствует селекции мутации 65R, однако эта мутация способна вызывать резистентность промежуточного уровня к 3TC.
FTC	65R, 184V	См. 3TC.
ddI	65R, 74V	Резистентность к ddI возникает при наличии трех из числа следующих мутаций резистентности: 41L, 67N, 210W, 215Y/F, 219Q/E (AAC 2005; 49:1739). Мутации 70R и 184V поодиночке не способны снизить вирусологический ответ (*JID* 2005;191:840). Мутации 74V и 65R как поодиночке, так и в сочетании с мутацией 184V обеспечивают резистентность к ddI и перекрестную резистентность к ABC (74V, 65R) и TDF (65R).
ABC	65R, 74V, 115F, 184V	Резистентность вызывают мутации 65R и 74V; уровень резистентности выше при наличии мутации 184V/I. На фоне приема ABC чаще происходит селекция мутации 74V, чем 65R. Уровень резистентности, обусловленной МРАТ, зависит от количества МРАТ и их сочетания. Мутация 184V сама по себе не вызывает клинически значимой резистентности к ABC, но усугубляет снижение чувствительности in vivo, обусловленное МРАТ или специфическими мутациями резистентности к ABC (*JID* 2000;181:912; *Antivir Ther* 2004; 9:37).
TDF	65R, 70E	Снижение чувствительности наблюдается при наличии мутации 65R или 3 МРАТ, включающих мутации 41L и 210W. Мутация 184V/I повышает чувствительность вируса к TDF, частично уменьшая влияние мутаций 65R или МРАТ. Мутация 70E, также снижающая чувствительность вируса к TDF, обнаруживается редко.

* Деление мутаций на «первичные» и «вторичные» для НИОТ и ННИОТ было отменено экспертным комитетом IAS-USA; такая классификация мутаций оставлена для ИП, но теперь мутации подразделяются на основные («большие») и второстепенные («малые»).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.11. Мутации резистентности
(*продолжение*)

Препарат	Мутации, появляющиеся в результате селективного действия препарата*	Примечания
Полирезистентность к НИОТ		
Полирезистентность к НИОТ — комплекс Q151M	151M плюс 62V, 75I, 77L, 116Y	Возникает нечасто на фоне приема схем АРТ, содержащих 3TC или FTC. Может сочетаться с MPAT. «Комплекс мутаций 151M» обеспечивает резистентность высокого уровня к AZT, d4T, ABC и ddI, резистентность промежуточного уровня к TDF и резистентность низкого уровня к 3TC и FTC. TDF обладает активностью против мутантных штаммов с Q151M (*JID* 2004; 189:837).
Полирезистентность к НИОТ — инсерция 9 (вставка) T69	Инсерция (вставка) 69	Инсерция 69 обеспечивает резистентность ко всем НИОТ в сочетании с MPAT в кодонах 41, 210 или 215.
Полирезистентность к НИОТ — множественные MPAT	41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E	В экспериментах *in vitro* было обнаружено, что MPAT уменьшают чувствительность вирионов ко всем НИОТ, однако клиническая значимость этих результатов, полученных in vitro, не установлена (*CID* 2010; 51:620; *JID* 2010; 201:1054). Наиболее частая причина полирезистентности к нуклеозидным аналогам. Селекция MPAT происходит только на фоне приема AZT и d4T. Мутации 44D и 118I дополнительно усиливают резистентность к НИОТ.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ): мутации гена, кодирующего обратную транскриптазу		
NVP	100I, 101P, 103N, 106A/M, 108I, 181C/I, 188C/L/H, 190A	При лечении невирапином (не в сочетании с зидовудином) чаще всего появляется мутация 181C; при лечении зидовудином и невирапином чаще всего возникает мутация 103N. Мутации 103N, 106M, 188L/C обеспечивают резистентность к NVP высокого уровня. Мутация 188H вызывает резистентность к NVP низкого уровня.
DLV	103N, 106M, 181C, 188L, 236L	Некоторые мутации резистентности к ННИОТ (190A/S, 225H) снижают чувствительность вируса к NVP и EFV, но при этом вызывают повышение чувствительности к DLV; клиническое значение этого феномена не установлено.
EFV	100I, 101P, 103N, 106M, 108I, 181C/I, 188L, 190S/A, 225H	На фоне лечения эфавирензом чаще всего закрепляется мутация 103N, которая вызывает резистентность к ННИОТ высокого уровня. Мутации 188L и 106M также обеспечивают резистентность к EFV высокого уровня. Хотя мутация 181C (и некоторые другие мутации резистентности к ННИОТ) обеспечивают фенотипическую резистентность к EFV низкого уровня, вирусологический ответ на схемы с EFV при наличии этих мутаций, как правило, недостаточный. Кроме того, необходимо помнить, что штаммы вируса, не преобладающие в популяции на момент исследования, могут обладать другими мутациями резистентности к ННИОТ.
ETR	90I, 98G, 100I, 101P, 106I, 138A/G/K, 179D/F/T, 181C/I/V	Взвешенные коэффициенты резистентности: 3: 181V/I 2,5: 101P, 100I, 181C, 230L 1,5: 138A, 106I, 190S, 179F 1,0: 90I, 179D, 101E, 101H, 98G, 190A, 179T Неэффективность терапии: 0–2: 38%; 2,5–3,5: 52%; >4: 74% В обновленном руководстве IAS-USA по мутациям резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам (редакция от декабря 2010 года) шкала взвешенных коэффициентов резистентности к этравирину отсутствует; в нем лишь говорится, что наиболее важными мутациями резистентности к этравирину следует считать мутации 181C/I/V, 101P и 100I.

* Деление мутаций на «первичные» и «вторичные» для НИОТ и ННИОТ было отменено экспертным комитетом IAS-USA; такая классификация мутаций оставлена для ИП, но теперь мутации подразделяются на основные («большие») и второстепенные («малые»).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.11. Мутации резистентности
(*продолжение*)

Препарат	Основные («большие») мутации†	Второстепенные («малые») мутации‡	Примечания
Ингибиторы протеазы (ИП): мутации гена, кодирующего протеазу			
IDV и IDV/r	46I/L, 82A/F/T, 84V	10I/R/V, 20M/R, 24I, 32I, 36I, 54V, 71V/T, 73S/A, 76V, 77I, 90M	Для развития резистентности к не усиленному ритонавиром IDV (т. е снижения чувствительности более чем в 4 раза по сравнению с вирусом дикого типа) требуется не менее трех мутаций.
NFV	30N, 90M	10F/I, 36I, 46I/L, 71V/T, 77I, 82A/F/T/S, 84V, 88D/S	30N – самая распространенная мутация; она не вызывает перекрестной резистентности к ИП. У некоторых пациентов (особенно инфицированных не-В-подтипом ВИЧ) обнаруживается мутация 90M, которая обеспечивает перекрестную резистентность к ИП более высокого уровня.
SQV и SQV/r	48V, 90M	10I/R/V, 24I, 54L/V, 62V, 71V/T, 73S, 77I, 82A/F/T/S, 84V	На фоне приема не усиленного ритонавиром SQV обычно первой возникает мутация 90M, затем 48V. Мутация 48V обеспечивает резистентность только к саквинавиру, а мутация 90M вызывает перекрестную резистентность к ИП. У пациентов, ранее не получавших ИП, при применении усиленного ритонавиром саквинавира селекция штаммов с мутациями резистентности к ИП маловероятна.
FPV и FPV/r	50V, 84V	10F/I/R/V, 32I, 46I/L, 47V, 54L/V/M, 73S, 76V, 82A/F/T/S, 90M	Мутация 50V вызывает перекрестную резистентность к LPV. Мутации 50V, 84V, 32I, 54L/M и 47V снижают чувствительность вируса к DRV. Мутации 10V, 47V, 54M и 84V снижают чувствительность вируса к TPV. У пациентов, ранее не получавших ИП, при применении FPV/r селекция штаммов с мутациями резистентности к ИП маловероятна.
LPV/r	32I, 47V/A, 76V, 82A/F/T/S	10F/I/R/V, 20M/R, 24I, 33F, 46I/L, 50V, 53L, 54V/L/A/M/T/S, 63P, 71V/T, 73S, 84V, 90M	У большинства пациентов с вирусологической неэффективностью LPV/r-содержащей схемы АРТ, как первой ИП-содержащей схемы терапии, мутаций резистентности к ИП у вируса не обнаруживается. Мутации 47A, 32I и, возможно, 47V обеспечивают резистентность к LPV от промежуточного до высокого уровня. Ранее считалось, что для формирования резистентности к LPV необходимо более 6 мутаций (аннотация к препарату; AAC 2002; 46:2926; J Virol 2001; 75:7462), однако недавно полученные данные указывают на то, что резистентность к LPV высокого уровня способны обеспечивать мутации 147V и 32I, а также мутация 76V в сочетании с тремя другими мутациями резистентности к ИП (*J Virol* 2005; 79:333; *Protein Sci* 2005;15:1870).
TPV/r	47V, 74P, 82L/T, 83D, 84V	10V, 33F, 36I/L/V, 46L, 54A/M/V, 69K/R, 89I/M/V	Наилучший вирусологический ответ наблюдается при наличии 0–1 мутации резистентности к TPV. При наличии 2–7 мутаций наблюдается промежуточный ответ. При наличии 8 мутаций и более вирусологический ответ на терапию минимален. Однако ограниченный опыт клинического применения препарата не позволяет установить корреляцию этой шкалы с клиническими данными (*Top HIV Med* 2010; 18:156).
DRV/r	47V, 50V, 54M/L, 84V	11I, 32I, 33F, 74P,76V, 89V	Уменьшение вирусологического ответа при увеличении количества мутаций резистентности к DRV; при наличии трех и более мутаций вирусологический ответ недостаточен.
ATV и ATV/r	50L, 84V, 88S	10I/F/V/C, 16E, 20R/M/I/T/V, 24I, 32I, 33I/F/V, 34Q, 36I/L/V, 46I/L, 48V, 53L/Y, 54L/V/M/T/A, 60E, 62V, 64L/M/V, 71V/I/T/L, 73C/S/T/A, 82A/T/F/I, 85V, 90M, 93L/M	Мутация 50L не вызывает перекрестной резистентности к ИП; возможно, она даже способствует повышению чувствительности вируса к остальным ИП. Снижение противовирусного действия препарата *in vivo* происходит при наличии ≥3 мутаций из следующего перечня: 10F/V/I, 16E, 33F/I/V, 46I/L, 60E, 84V, 85V. Для снижения противовирусного действия ATV, усиленного ритонавиром, требуется еще больше мутаций резистентности. У пациентов, ранее не получавших ИП, при применении ATV/r селекция штаммов с мутациями резистентности к ИП наблюдается редко. Согласно другому источнику, вирусологический ответ снижался до 75% при наличии двух мутаций или до 0% при наличии более трех мутаций из следующего перечня: 10V/I/C, 32I, 34Q, 46I/L, 53L, 54 A/M/V, 82A/F/I/T, 184V. Комбинация мутаций 46I + 76V может повышать чувствительность вируса к ATV.

† Основные («большие») мутации появляются первыми, или уменьшают связывание лекарственных препаратов с ферментом, или снижают репликативную способность вируса; они изменяют фенотипические резистентные свойства вируса.
‡ Второстепенные («малые») мутации появляются позже и сами по себе существенно не влияют на фенотипическую резистентность, однако могут либо усиливать резистентные свойства, обусловленные основными мутациями, либо восстанавливать репликативную способность, нарушенную основными мутациями.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.11. Мутации резистентности
(*продолжение*)

Препарат	Мутации	Примечания
Ингибиторы слияния: мутации гена, кодирующего gp41		
ENF	36D/S, 37V, 38A/M/E, 39R, 40H, 42T, 43D	На чувствительность вируса к препарату могут влиять мутации в других участках генома, кодирующих белки оболочки вируса. Уровень резистентности коррелирует с наличием мутаций в нуклеотидной последовательности, кодирующей участок HR1 гликопротеина gp41. Мутации в других участках гена env могут приводить к снижению чувствительности препарата (*PNAS* 2002; 99:16249; *AAC* 2005; 49:113).
Антагонисты CCR5: мутации гена, кодирующего gp120		
MVC		Препарат активен только у пациентов, инфицированных исключительно R5-тропным вирусом. Резистентность к препарату чаще всего обусловлена селекцией X4-тропных штаммов или штаммов с двойной/смешанной (D/M) тропностью. Описаны мутации, изменяющие конфигурацию gp120 таким образом, что присоединение ВИЧ к R5-рецепторам в присутствии MVC становится возможным. Такие мутации наблюдались у пациентов с вирусологической неэффективностью терапии, у которых не было выявлено смены тропизма вируса. Большинство мутаций возникает в нуклеотидной последовательности, кодирующей петлю V3 — основной детерминанты тропизма ВИЧ. Перечень мутаций, способствующих резистентности к MVC, пока не согласован. Резистентность к MVC также отмечалась на фоне мутаций участка гена, кодирующего gp41, не изменяющих структуру петли V3 (*Top HIV Med* 2010; 18:156).
Ингибиторы интегразы: мутации гена, кодирующего интегразу		
RAL	92Q, 143R/H/C, 148H/K/R, 155H	Выделяют три основных мутации резистентности (148 H/K/R, 155H и 143R/H/C), каждая из которых в сочетании со второстепенными мутациями обеспечивает резистентность к препарату. Сочетание мутаций 148H + 140S встречается чаще всего и обеспечивает резистентность наиболее высокого уровня. Действие основной мутации 148H/K/R усиливают второстепенные мутации 74M + 138A, 138K и 140S. Мутация 155H обычно сочетается с 74M, 92Q, 97A, 92Q + 97A, 143H, 163K/R, 151I и 232N (*Antiviral Ther* 2007; 12:S10). Комбинации мутаций, включающие 143R/H/C, встречаются редко.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.12. Категории мутаций резистентности к нуклеозидным и нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы

Категория мутаций	Мутация	Примечания
Мутации резистентности к аналогам тимидина (MPAT)	M41L, D67N/G, K70R, L210W, T215F/Y, K219E/Q/N	Селекция этих мутаций происходит на фоне приема аналогов тимидина (AZT, d4T), но они вызывают резистентность ко всем НИОТ. Мутации M41L, L210W и T215Y чаще встречаются чаще у вируса подтипа B и вызывают резистентность к НИОТ более высокого уровня, чем мутации D67N/G, K70R, K219E/Q/N. Обнаружение мутаций T215C/D/E/S/I/V, как правило, свидетельствует о процессе «обратного мутирования» исходно резистентного к НИОТ штамма, который был передан при инфицировании. Эти мутации сами по себе не вызывают резистентность, но указывают на возможность хранения резистентного штамма в «резервуарах».
Дополнительные мутации	E44D, V118I	Усиливают резистентность к НИОТ в сочетании с несколькими MPAT.
Мутация резистентности к нуклеозидным аналогам, не относящаяся к MPAT	K65R	Селекция происходит на фоне приема TDF, ABC, ddI. Приводит к формированию резистентности разного уровня к этим препаратам, а также к d4T, 3TC и FTC, однако вызывает гиперчувствительность вируса к AZT. Редко возникает на фоне терапии, включающей AZT, а также в присутствии MPAT. Прием d4T также может способствовать селекции этой мутации. Селекция мутации на фоне приема TDF/FTC происходит реже, чем на фоне приема TDF/3TC.
Мутация резистентности к нуклеозидным аналогам, не относящаяся к MPAT	L74V	Селекция происходит на фоне приема ABC и ddI. (На фоне терапии, содержащей ABC/3TC, L74V встречается чаще, чем K65R.) Приводит к снижению чувствительности различной степени к ABC и ddI, однако вызывает гиперчувствительность вируса к AZT и TDF. Редко встречается на фоне терапии, включающей AZT, а также в сочетании с MPAT.
Мутация резистентности к 3TC/FTC	M184V/I	Селекция происходит на фоне приема 3TC и FTC. Вызывает резистентность высокого уровня к обоим препаратам и небольшое снижение чувствительности к ABC и ddI (клинически незначимое в отсутствие других мутаций резистентности). Повышает чувствительность вируса к AZT, d4T, TDF. Замедляет процесс селекции MPAT при приеме схем, содержащих аналоги тимидина.
Мутации полирезистентности к нуклеозидным аналогам	Инсерция (вставка) T69	Селекция происходит на фоне приема аналогов тимидина; в эпоху АРТ встречается редко, особенно если схема терапии содержит 3TC или FTC. Вызывает резистентность высокого уровня ко всем НИОТ, включая TDF.
Мутации полирезистентности к нуклеозидным аналогам	Комплекс Q151M	Селекция происходит на фоне приема аналогов тимидина; в эпоху АРТ встречается редко, особенно если схема терапии содержит 3TC или FTC. Вызывает резистентность высокого уровня ко всем НИОТ в сочетании с мутациями V75I, F77L, F116Y. Противовирусная активность TDF может сохраняться.
Мутация резистентности к d4T	V75T/M/A	Селекция происходит при инкубации с d4T in vitro и приводит к снижению чувствительности к d4T, но редко возникает при клиническом применении d4T.
Мутация резистентности к ABC	Y115F	Селекция происходит на фоне приема ABC; мутация вызывает снижение чувствительности к ABC приблизительно в 3 раза.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.13. Мутации резистентности к ненуклеозидным аналогам ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ)

Мутация	Описание
V90I	Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR.
A98G	Селекция происходит на фоне приема NVP (нечасто); приводит к минимальному снижению чувствительности к NVP. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR.
L100I	Обеспечивает резистентность промежуточного уровня к DLV, NVP и EFV. Обычно обнаруживается в сочетании с мутацией K103N, что усиливает резистентность к ННИОТ, особенно к EFV и DLV. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR. Повышает чувствительность вируса к AZT и, возможно, к d4T.
K101E/H/P	K101E закрепляется на фоне приема NVP и EFV (нечасто); приводит к появлению резистентности промежуточного уровня к NVP и DLV и резистентности низкого уровня к EFV. K101P обеспечивает резистентность промежуточного уровня к DLV, NVP и EFV, но обычно появляется в сочетании с мутацией K103N, что приводит к резистентности высокого уровня. K101E/H/P снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR.
K103N/S/R	K103N часто закрепляется на фоне приема любых ННИОТ; обеспечивает резистентность высокого уровня к DLV, NVP и EFV. Не влияет на чувствительность вируса к ETR. K103S встречается реже; обеспечивает резистентность более низкого уровня к DLV и EFV и резистентность промежуточного уровня к NVP. K103R — полиморфизм, минимально влияющий на чувствительность вируса к ННИОТ, если только он не сочетается с мутацией V179D.
V106M/A	V106M закрепляется на фоне приема NVP (часто встречается у ВИЧ подтипа C); обеспечивает резистентность высокого уровня к DLV, NVP и EFV. Не влияет на чувствительность вируса к ETR. V106A закрепляется на фоне приема NVP (нечасто); обеспечивает резистентность высокого уровня к NVP, промежуточного уровня к DLV и низкого уровня к EFV. V106I расценивался как полиморфизм, не вызывающий резистентности к ННИОТ; однако в серии исследований DUET была установлена связь между этой мутацией и снижением чувствительности вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR.
V108I	Селекция происходит на фоне приема NVP и EFV (нечасто); минимально снижает чувствительность вируса к DLV, NVP и EFV. Не влияет на чувствительность вируса к ETR.
E138A/G/K	Эти мутации включены в балльные системы оценки резистентности к ETR компаний Монограм [Monogram] (A/G) и Тиботек [Tibotec] (A); снижают чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности. E138K закрепляется на фоне приема RPV и вызывает перекрестную резистентность к ETR.
V179D/E/F/M/T	V179D: селекция происходит на фоне приема ННИОТ (нечасто), что приводит к появлению резистентности низкого уровня к DLV, NVP и EFV. Сочетание мутаций V179D + K103R обеспечивает более высокую резистентность. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR. 179E обеспечивает резистентность низкого уровня к DLV, NVP и EFV. 179F обеспечивает резистентность промежуточного уровня к NVP и DLV, резистентность низкого уровня к EFV и снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR. Обычно возникает в комбинации с мутацией Y181C, что приводит к возникновению резистентности высокого уровня к ETR. 179T снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR.
Y181C/I/V	Селекция происходит на фоне приема NVP и DLV, обеспечивая резистентность к обоим препаратам. Хотя эти мутации обеспечивают резистентность к EFV низкого уровня, клинический ответ на терапию EFV все же маловероятен, возможно, из-за присутствия субпопуляций вируса с другими мутациями резистентности к EFV. Повышает чувствительность вируса к AZT. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR. В отсутствие других мутаций приводит к снижению чувствительности вируса к ETR в 5–10 раз.
Y188L/H/C	Y188L закрепляется на фоне приема NVP, DLV и EFV (нечасто), обеспечивая резистентность высокого уровня к NVP и EFV и резистентность низкого уровня к DLV. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности. Y188C закрепляется на фоне приема NVP; обеспечивая резистентность высокого уровня к NVP и резистентность низкого уровня к EFV и DLV. Y188H обеспечивает резистентность к ННИОТ низкого уровня. Влияние мутаций Y188H/C на чувствительность вируса к ETR не установлена.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.13. Мутации резистентности к ненуклеозидным аналогам ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) (*продолжение*)

Мутация	Описание
G190S/A/E/Q	G190A закрепляется на фоне приема NVP и EFV; обеспечивая резистентность высокого уровня к NVP и промежуточного уровня к EFV. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR. Повышает чувствительность вируса к DLV (клиническое значение неизвестно). G190S вызывает резистентность высокого уровня к NVP и EFV и гиперчувствительность вируса к DLV. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR. G190E/Q обеспечивают резистентность высокого уровня к EFV и NVP и низкого уровня к DLV. Снижают чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR.
P225H	Обычно встречается в сочетании с мутацией K103N; усиливая резистентность к EFV. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности.
F227L	Иногда встречается в сочетании с V106A; усиливая резистентность к NVP.
M230L	Селекция происходит на фоне приема ННИОТ (нечасто); обеспечивает резистентность высокого уровня к DLV и NVP и резистентность промежуточного уровня к EFV. Снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности.
P236L	Селекция происходит на фоне приема DLV (нечасто); обеспечивает резистентность высокого уровня к DLV.
K238T/N	Селекция происходит на фоне приема ННИОТ (нечасто), обнаруживаются, как правило, в комбинации с K103N или другими мутациями резистентности к ННИОТ. Обеспечивают резистентность промежуточного уровня к DLV и NVP и низкого уровня к EFV.
Y318F	Селекция происходит на фоне приема ННИОТ (нечасто); обеспечивает резистентность к DLV от промежуточного до высокого уровня и резистентность к NVP от низкого до промежуточного уровня.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.14. Мутации резистентности к ингибиторам протеазы (ИП)

Мутация	Описание
L10I/F/R/V	Второстепенные (дополнительные) мутации, усиливающие резистентность к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. L10V повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
V11I	Повышает резистентность к DRV при наличии других мутаций резистентности к DRV.
I13V	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
K20R/I/M/T/V	Дополнительные мутации/полиморфизмы, которые могут способствовать снижению чувствительности к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. Мутации K20M/R/V повышают резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
L23I	Редкая мутация; обеспечивает резистентность к NFV низкого уровня.
L24I/F	L24I обеспечивает резистентность к ИП, особенно к IDV, в присутствии других мутаций резистентности к ИП. L24F — редкая мутация; ее влияние на чувствительность вируса к ИП неизвестно.
D30N	Первичная (основная) мутация резистентности к ИП, селекция которой происходит только на фоне приема NFV, особенно если штамм вируса относится к подтипу B; обеспечивает резистентность к NFV промежуточного уровня; дальнейшее снижение чувствительности обеспечивают мутации N88D/S.
V32I	Дополнительная мутация, обеспечивающая резистентность низкого уровня к IDV, RTV, APV, LPV. Повышает резистентность к DRV при наличии других мутаций резистентности к DRV.
L33F/I/V	L33F снижает чувствительность вируса к RTV, APV, LPV, ATV, TPV и DRV при наличии других мутаций резистентности к ИП. L33I/V — полиморфизмы, которые, по имеющимся данным, не снижают чувствительность вируса к препаратам.
E35G	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
M36I/V/L	M36I/V — дополнительные мутации, которые способствуют снижению чувствительности к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. M36I повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV. M36L: влияние мутации на чувствительность вируса к ИП неизвестно.
K43T	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
M46I/L/V	M46I/L — дополнительные мутации, которые способствуют снижению чувствительности к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. M46L повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV. M46V — редкая мутация с неизвестным влиянием на чувствительность вируса к ИП.
I47A/V	I47V снижает чувствительность вируса к APV, IDV, RTV, LPV, TPV и DRV при наличии других мутаций резистентности к ИП. I47A обеспечивает резистентность к LPV от промежуточного до высокого уровня.
G48V/M	G48V закрепляется на фоне приема SQV; обеспечивает резистентность к SQV промежуточного уровня и резистентность к другим ИП низкого уровня. G48M: влияние на чувствительность вируса к ИП неизвестно.
I50V/L	I50V закрепляется на фоне приема APV у пациентов, ранее не получавших ИП; обеспечивает резистентность к APV промежуточного уровня и резистентность к RTV и LPV от низкого до промежуточного уровня. Повышает резистентность к DRV при наличии других мутаций резистентности к DRV. I50L закрепляется на фоне приема ATV у пациентов, ранее не получавших ИП; обеспечивает резистентность к ATV от промежуточного до высокого уровня; чувствительность вируса к другим ИП сохраняется или увеличивается.
F53L	Повышает резистентность к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП.
I54V/M/L/T/S/A	I54V повышает резистентность к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. I54M/L закрепляются на фоне приема APV или FPV; обеспечивают резистентность от низкого до промежуточного уровня. Повышают резистентность к DRV при наличии других мутаций резистентности к DRV. I54T/S/A: влияние на чувствительность вируса к ИП неизвестно. I54A/M/V повышают резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
Q58E	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.14. Мутации резистентности к ингибиторам протеазы (ИП) (*продолжение*)

Мутация	Описание
L63A/C/E/H/P/Q/R/S/T/V/I	L63P — распространенный полиморфизм; повышает резистентность к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. Прочие мутации: влияние на чувствительность вируса к ИП неизвестно.
H69K	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
A71V/T/I	A71V/T снижают чувствительность вируса ко всем ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. A71I: влияние на чувствительность вируса к ИП неизвестно.
G73S/C/T/A	G73S/C/T повышают резистентность к NFV, IDV, SQV и ATV при наличии других мутаций резистентности к ИП. G73A встречается нечасто.
T74P	Повышает резистентность к TPV и DRV при наличии других мутаций резистентности.
L76V	Снижает чувствительность вируса к LPV в неизвестной степени. Повышает резистентность к DRV при наличии других мутаций резистентности к DRV.
V77I	Полиморфизм, обеспечивающий небольшое снижение чувствительности к NFV.
V82A/T/F/S/I/G/L	V82A/T/F/S — первичные мутации резистентности к ИП, которые снижают чувствительность вируса к LPV, IDV и RTV, а также к NFV, SQV, APV и ATV при наличии других мутаций резистентности к ИП. V82I — полиморфизм, минимально влияющий на чувствительность вируса к ИП. V82M обнаруживается при инфекции штаммом подтипа G, снижает чувствительность вируса к IDV. V82L/T повышают резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
N83D	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
I84V/A/C	I84V снижает чувствительность вируса ко всем ИП: в наибольшей степени к APV, NFV и SQV, в наименьшей — к LPV. Повышает резистентность к TPV и DRV при наличии других мутаций резистентности. I84A/C: эффект близок к I84V, но эти мутации встречаются редко.
N88S/D	N88D обеспечивает резистентность промежуточного уровня к NFV и резистентность низкого уровня к SQV и ATV. N88S обеспечивает резистентность промежуточного уровня к NFV и ATV, резистентность низкого уровня к IDV и гиперчувствительность вируса к APV.
L89V	Повышает резистентность к DRV при наличии других мутаций резистентности к DRV.
L90M	Сама по себе вызывает резистентность промежуточного уровня к SQV и NFV и резистентность низкого уровня к другим ИП. Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
I93L/M	I93L — распространенный полиморфизм, повышающий резистентность к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. I93M — мутация, возникающая на фоне терапии ИП, с неизвестным влиянием на чувствительность вируса к ИП.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.15. Пороговые коэффициенты, установленные для методов фенотипирования и виртуального фенотипирования (*VircoTYPE*)

Препарат		Monogram PhenoSense				Virco Antivirogram			Virco VircoTYPE		
		НПК	ВПК	ОПК	Б/К	НПК	ВПК	БПК	НКПК	ВКПК	БПК
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы											
абакавир	ABC	4,5	6,5		К	3,2	7,5	2,2	0,9	3,5	
диданозин	ddI	1,3	2,2		К			2,2	0,9	2,6	
эмтрицитабин	FTC			3,5	Б			3,5			3,1
ламивудин	3TC			3,5	К			2,4	1,2	4,6	
ставудин	d4T			1,7	К			2,3	1,0	2,3	
тенофовир	TDF	1,4	4,0		К			2,1	1,0	2,3	
зидовудин	AZT			1,9	Б			2,7	1,5	11,4	
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы											
делавирдин	DLV			6,2	Б						
эфавиренз	EFV			3,0	Б			3,4			3,3
этравирин	ETR								1,6	27,6	
невирапин	NVP			4,5	Б			5,5			6,0
Ингибиторы протеазы											
ампренавир	APV							2,2			
ампренавир/ ритонавир	APV/r										
атазанавир	ATV			2,2	К			2,4			
атазанавир/ ритонавир	ATV/r			5,2	К				2,5	32,5	
дарунавир/ ритонавир	DRV/r	10,0	90,0		К	10	40,0	2,4	10,0	106,9	
фосампренавир	FPV			2,0	Б						
фосампренавир/ ритонавир	FPV/r	4,0	11,0		К				1,5	19,5	
индинавир	IDV			2,1	Б			2,4	1,0	5,4	
индинавир/ ритонавир	IDV/r			10	К				2,3	27,2	
лопинавир/ ритонавир	LPV/r	9,0	55,0		К	10	40,0	1,7	6,1	51,2	
нелфинавир	NFV			3,6	Б			2,2	1,2	9,4	
ритонавир	RTV			2,5	Б						
саквинавир	SQV			1,7	Б			1,8			
саквинавир/ ритонавир	SQV/r	2,3	12,0		К				3,1	22,6	
типранавир/ ритонавир	TPV/r	2,0	8,0		К	3,0	10,0	1,8	1,5	7,0	

НПК = нижний пороговый коэффициент
ВПК = верхний пороговый коэффициент
ОПК = одиночный пороговый коэффициент
Б = биологический
К = клинический
НКПК = нижний клинический пороговый коэффициент
ВКПК = верхний клинический пороговый коэффициент
БПК = биологический пороговый коэффициент

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРОПИЗМА ВИРУСА

Анализ на тропизм вируса выполняется для определения возможности назначения пациенту препаратов из группы CCR5-блокаторов, которые можно применять только при условии обнаружения чистой популяции R5-тропного вируса (см. стр. 300–305).

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ. ВИЧ прикрепляется к клетке-мишени CD4 путем связывания gp120 с рецептором CD4. Это приводит к конформационным изменениям молекулы gp120, что позволяет ей также связаться с одним из корецепторов на поверхности клетки CD4: CCR5 или CXCR4. Существует четыре вида тропизма:

- **R5-тропизм:** вирусы, способные связываться только с корецептором CCR5;
- **X4-тропизм:** вирусы, способные связываться только с корецептором CXCR4;
- **Двойной тропизм:** вирусы, способные связываться с любым корецептором**;**
- **Смешанный тропизм:** смешанная популяция вирусов, в которую входят как R5-тропные, так и X4-тропные вирусы.

Анализы на тропизм не позволяют различить вирусы с двойным тропизмом и смешанную популяцию вируса, поэтому эти категории объединяются вместе под названием «D/M-тропные вирусы» или «вирусы с двойным/смешанным тропизмом».

При помощи **секвенирования** было показано, что при заражении почти всегда передается R5-вирус, даже если у источника инфекции обнаруживается популяция D/M-тропных вирусов (*Ann Rev Immunol* 2003; 21:265). Поэтому на ранней стадии ВИЧ-инфекции обычно обнаруживается R5-тропный вирус. По мере прогрессирования болезни возможен сдвиг в сторону популяции D/M-тропного вируса (*CID* 2007; 44:591). У пациентов, получавших несколько схем АРТ, и у пациентов с быстрым прогрессированием болезни преобладают X4-тропные вирусы, однако чистые популяции X4-тропных вирусов встречаются редко (*JID* 2005; 191:806; *CID* 2007; 44:591; *JID* 2006; 194:926). Установлена связь между обнаружением X4-тропных вирусов и ускорением клинического прогрессирования заболевания, однако присутствие таких вирусов не влияет на эффективность стандартных схем АРТ (*CID* 2008; 46:1617).

Таблица 2.16. Распространенность R5-, D/M- и X4-тропных вирусов среди ВИЧ-инфицированных

Источник	Лечение	N	R5	D/M	X4
JID 2005; 192:466	Не получавшие АРТ	979	82%	18%	<1%
JID 2005; 191:866	Не получавшие АРТ	462	81%	18%	<1%
CID 2007; 44:591	Получавшие АРТ	391	50%	46%	4%
Viral Entry 2007; 3:10	Получавшие АРТ	2560	56%	41%	3%
NEJM 2008; 359:1429	Получавшие АРТ	3244	61%	—	—

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ДОСТУПНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРОПИЗМА ВИРУСА. Существует две высокопроизводительных диагностических тест-системы, основанных на фенотипировании вируса: *Phenoscript* (VIRalliance, Париж, Франция) и *Trofile* (Monogram Biosciences, Inc., Сан-Франциско, Калифорния, США). Определение тропизма с помощью тест-системы *Trofile* возможно только при вирусной нагрузке ≥1000 копий/мл, стоимость одного анализа составляет 1960 долл., результаты сообщаются через 2–3 недели (см. www.trofileassay.com, тел. 1-800-777-0177). Показанием к проведению анализа служит рассмотрение возможности назначения CCR5-блокатора, поскольку препараты этой группы можно применять только у пациентов с «чистой» популяцией R5-тропного вируса. В исследованиях MOTIVATE 1 и 2 тест-система *Trofile* применялась для скринингового обследования пациентов, сменивших несколько схем АРТ, у которых вирус был устойчив к антиретровирусным препаратам трех классов. Результаты скрининга показали, что у 61% из 3244 сменивших несколько схем АРТ кандидатов на участие в исследование популяция вируса состояла исключительно из R5-тропных вирусов. Впоследствии было установлено, что у некоторых пациентов, у которых лечение маравироком было неэффективным, также были штаммы с двойным/смешанным тропизмом, которые были обнаружены только с помощью новой тест-системы *Trofile ES* (повышенной чувствительности), способной выявлять X4- или D/M-тропные штаммы, составляющие 0,3% от общей популяции, с чувствительностью, равной 100% (*JCM* 2009; 47:2604). К недостаткам тест-системы *Trofile* относятся высокая стоимость, требования к уровню вирусной нагрузки (>1000 копий/мл), редкие случаи получения «не подлежащих интерпретации» результатов и необходимость длительного ожидания результата (2–3 недели). В качестве альтернативы тест-системе *Trofile* предложен метод «TROCAI» (tropism coreceptor assay information — метод получения информации о тропизме к корецепторам), основанный на оценке вирусологического ответа на кратковременное воздействие CCR5-блокатора (маравирока). Результаты, полученные этим методом, хорошо коррелируют с результатами, полученными при помощи тест-системы *Trofile* (*JCM* 2010; 48:4453). Кроме того, разработана методика определения тропизма к корецепторам с помощью генотипирования (анализа нуклеотидной последовательности) участка гена, кодирующего петлю V3 ВИЧ-1 (*AIDS* 2010; 24:2517). Генотипирование дешевле и не требует вирусной нагрузки, превышающей >1000 копий/мл (*JCM* 2010; 48:4453), но характеризуется меньшей чувствительностью в отношении выявления X4-тропных вирусов (*Antiviral Res* 2011; 89:182) и поэтому не рекомендуется к применению в клинических стандартах DHHS 2011 года. При вирусной нагрузке >1000 копий/мл предпочтительнее определять тропизм вируса с помощью тест-системы *Trofile*.

СКРИНИНГОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стандартный перечень скрининговых лабораторных анализов, рекомендуемый для пациентов с установившейся ВИЧ-инфекцией, приведен в таблице 2.17 («*Руководство IDSA по оказанию первичной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным*», *CID* 2004; 39:609).

Полный клинический анализ крови. Очень важно следить за показателями клинического анализа крови, поскольку у пациентов часто развиваются анемия, лейкопения, лимфопения и тромбоцитопения, обусловленные либо непосредственным действием ВИЧ, либо побочными эффектами принимаемых препаратов (*JAIDS* 1994; 7:1134; *JAIDS* 2001; 28:221). Клинический анализ крови выполняют каждые 3–6 месяцев; при наличии определенных симптомов (головная боль, утомляемость), на фоне приема препаратов, угнетающих кроветворение (например, зидовудина), и при выявлении показателей, близких к нижней границе нормы или ниже нормы, показатели клинического анализа крови следует определять чаще.

Биохимический анализ крови. Биохимический анализ крови рекомендуется проводить при первичном обследовании ВИЧ-инфицированных из-за высокой распространенности болезней печени (*JID* 2002; 186:231), для оценки функции почек и степени истощения, а также для получения исходных показателей крови у пациентов, у которых с большой вероятностью имеются полиорганные нарушения, причиной которых служит ВИЧ-инфекция или побочные эффекты принимаемых препаратов.

Серологическое обследование на сифилис (*MMWR* 2010; 59:RR-12). Поскольку немало живущих половой жизнью пациентов одновременно инфицировано ВИЧ и сифилисом, нетрепонемный тест на сифилис (VDRL или RPR) следует проводить при первичном обследовании, а затем повторять ежегодно. Положительные результаты скрининговых анализов на сифилис необходимо подтверждать

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

результатами трепонемных тестов, к которым относятся реакция абсорбции флюоресцирующих антител к трепонемам (FTA-ABS), реакция агглютинации латексных частиц с трепонемными антигенами (TP-PA), разные методы иммуноферментного анализа и иммунохемилюминесценции. Подтверждающие тесты необходимы из-за высокой частоты ложноположительных результатов скрининговых анализов. К факторам риска получения ложноположительных результатов относятся аутоиммунные заболевания, пожилой возраст, потребление инъекционных наркотиков, беременность и ВИЧ-инфекция (*CID* 1994;19:1040; *JID* 1992; 165:1124; *JAIDS* 1994; 7:1134; *Am J Med* 1995; 99:55). При анализе примерно 300 000 результатов VDRL-тестов частота биологических ложноположительных результатов среди ВИЧ-инфицированных составила 2,1%, в то время как среди не инфицированных ВИЧ она составила всего 0,24% (*Int J STD AIDS* 2005; 16:722). При проведении нетрепонемных тестов определяется титр антител, который коррелирует с активностью заболевания. У многих пациентов положительные результаты трепонемных тестов сохраняются в течение всей жизни, но результаты VDRL или RPR обычно становятся отрицательными или же остаются положительными, показывая низкий титр антител. У некоторых ВИЧ-инфицированных наблюдаются «атипичные результаты серологических тестов на сифилис», когда получают необычно высокие или необычно низкие или переменные титры антител, но «у большинства ВИЧ-инфицированных пациентов серологическое обследование достаточно точно и надежно позволяет диагностировать сифилис и оценить эффективность терапии» (*MMWR* 2002; 51[RR-6]:19). В некоторых лабораториях и банках крови для скрининговой проверки на сифилис сейчас применяются трепонемные тесты, как правило, ИФА. Они также могут давать ложноположительные результаты и нуждаются в подтверждении с помощью нетрепонемного теста с определением титра антител. Если этот тест отрицателен, лаборатория должна выполнить другой трепонемный тест (при этом предпочтение следует отдать тесту, который отличается от первоначального набором антигенов). Если результат второго трепонемного теста положителен, и пациент ранее уже был пролечен от сифилиса и риск повторного заражения можно исключить, то лечение не требуется. Если пациент ранее не получал лечения от сифилиса, его следует пролечить. Если результат повторного трепонемного теста отрицателен, в дальнейшем обследовании или лечении необходимости нет (*MMWR* 2010; 59:RR-12). CDC рекомендуют придерживаться традиционного протокола обследования на сифилис, то есть начинать обследование с нетрепонемного теста (Bolan, обращение CDC к медицинским работникам, 02.10.2011). Рекомендации по ведению пациентов и обследованию на нейросифилис см. на стр. 446.

Скрининговое обследование на прочие инфекции, передающиеся половым путем.

- **Инфекции,** вызываемые *N. gonorrhoeae* и (или) *C. trachomatis*, часто обнаруживаются у ВИЧ-инфицированных пациентов (*AIDS 2000*; 14:297), причем они часто протекают бессимптомно как у мужчин, так и у женщин (*Sex Transm Dis* 2001; 28:33; *CID* 2002; 35:1010). Диагностика ИППП очень важна, поскольку 1) наличие ИППП с большой вероятностью указывает на образ жизни, связанный с высоким риском передачи ИППП и ВИЧ, 2) ИППП способствуют передаче ВИЧ, 3) выявление и лечение ИППП уменьшают вероятность заражения других людей (*Sex Transm Infect* 1999; 75:3; *Lancet* 1995; 346:530). Сейчас для скринингового выявления *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* у мужчин и женщин широко применяются анализы мочи методом амплификации нуклеиновых кислот (АНК). Преимуществами анализа мочи методом АНК служат хорошая чувствительность и специфичность, а также простота забора биоматериала (*MMWR* 2010; 59:RR-12). Стоимость одного анализа составляет 40–100 долларов. Метод АНК также позволяет выявлять *C. trachomatis* в мазках из прямой кишки и глотки; он более чувствителен, чем выделение культуры возбудителя из этих мазков (*STD* 2008; 35:435 и 637; *JCM* 2010; 48:1827; *JCM* 2009; 47:902), однако пока тест-системы, основанные на методе АНК, одобрены FDA только для диагностики инфекций мочеполовых путей. Мазки из уретры и цервикального канала на *N. gonorrhoeae* и (или) *C. trachomatis* можно исследовать также менее дорогостоящими способами, в том числе культуральным методом, методом гибридизации нуклеиновых кислот, реакции прямой иммунофлюоресценции (методом флюоресцирующих антител), или методом иммуноферментного анализа (ИФА).
- **Скрининговое обследование (рекомендации CDC).** CDC рекомендуют проводить ежегодное скрининговое обследование на C. *trachomatis* всем женщинам младше 25 лет, ведущим половую жизнь. Женщинам старше 25 лет это обследование рекомендуется проводить только при наличии факторов риска (например, смена полового партнера или несколько половых партнеров). Молодым мужчинам, ведущим половую жизнь, скрининговое обследование на *C. trachomatis* рекомен-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.17. Стандартный перечень лабораторных анализов

Лабораторный анализ	Стоимость, долл.*	Частота проведения и пояснения
Анализы на ВИЧ		
Подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции	100	Серологическое обследование на ВИЧ по стандартному протоколу. Результаты экспресс-тестов и ИФА на ВИЧ необходимо подтверждать результатами вестерн блота, иммунофлюоресцентного анализа или анализа на РНК ВИЧ. Если результат подтверждающего теста отрицательный или сомнительный, обследование на ВИЧ повторяют через месяц. См. стр. 20–30.
Определение вирусной нагрузки	150–300	См. стр. 27–37. Определять при первичном обследовании и затем каждые 3–6 месяцев.
Количество и процентное содержание лимфоцитов CD4	100–150	См. стр. 37–42. Определять при первичном обследовании и затем каждые 3–6 месяцев. При отсутствии изменений клинического состояния и стабильном подавлении вирусной нагрузки допустимо определять этот показатель каждые 6–12 месяцев.
Тест на резистентность ВИЧ методом генотипирования	100–150	При первичном обследовании и при вирусологической неэффективности терапии.
HLA-B*5701	100	Только перед планируемым назначением ABC.
Тест на тропизм ВИЧ	1960	Только перед планируемым назначением CCR5-блокатора (т. е. маравирока) и при неэффективности маравирока.
Серологические анализы		
Скрининговое обследование на гепатит	60–80	При подозрении на острый гепатит определите антитела класса IgM к ВГА, антитела к ВГС, HBsAg ± антитела класса IgM к HBcAg. При хроническом гепатите и для установления иммунного статуса определите антитела к ВГА, антитела к ВГС, HBsAg, антитела к HBsAg и к HBcAg.
Антитела к ВГА всех классов†	20–30	Скрининговый анализ на наличие иммунитета к вирусу гепатита А при первичном обследовании для выявления показаний к вакцинации против гепатита А.
Антитела к HBcAg или антитела к HBsAg†	10–15	ВГВ: Скрининговый анализ на наличие иммунитета к вирусу гепатита В путем определения антител к HBcAg и к HBsAg, а также HBsAg для выявления показаний к вакцинации. Если пациент был вакцинирован против ВГВ, следует определить титр антител к HBsAg. При обнаружении только антител к HBcAg (без HBsAg и антител к HBsAg) исключите хронический гепатит В с помощью анализа на ДНК ВГВ; если ДНК ВГВ не обнаруживается, вакцинируйте пациента против гепатита В. Повторите анализ на антитела к HBsAg через 1–2 месяца после введения третьей дозы вакцины, чтобы удостовериться в появлении защитного титра антител (см. стр. 80–81).
HBsAg†	20–25	Скрининговая диагностика хронического гепатита В. Пациентам с повышенным уровнем трансаминаз, но отрицательными результатами анализа на HBsAg следует рассмотреть возможность назначения анализа на ДНК ВГВ.
Антитела к ВГС†	ИФА на ВГС — 25	Выполнить скрининговый анализ на антитела к ВГС; положительный результат следует подтвердить с помощью качественного анализа на РНК ВГС за 150 У серонегативных пациентов относительными показаниями к проведению анализа на РНК ВГС служат принадлежность к группе высокого риска, повышенная активность трансаминаз и количество лимфоцитов CD4 менее 200 мкл$^{-1}$.
Сифилис (VDRL, RPR или трепонемный ИФА)†	5–16	Положительные результаты необходимо подтверждать с помощью FTA-ABS, MHA-TP или TP-PA. Пациентов из групп риска, ведущих активную половую жизнь, необходимо обследовать ежегодно. Обратите внимание на возможность ложноположительных результатов при применении трепонемного ИФА (см. стр. 58–59).
Антитела класса IgG к Toxoplasma†	12–15	Назначать всем пациентам при первичном обследовании; повторно обследовать серонегативных лиц, у которых количество лимфоцитов CD4 ≤100 мкл$^{-1}$, если они не получают ТМП-СМК для профилактики пневмоцистной пневмонии или если у них появились симптомы токсоплазменного энцефалита. Предпочтительны агглютинационные тесты на IgG. Тесты на IgM в данном случае бесполезны.
Антитела класса IgG к *varicella-zoster*†	10	Назначают лицам, которые не переносили ветряную оспу или опоясывающий лишай (или если это неизвестно), для выявления показаний к мерам профилактики: избеганию контактов с больными ветряной оспой, вакцинации против ветряной оспы и/или в/м введению иммуноглобулина, обогащенного антителами к *varicella-zoster*, после произошедшего контакта с больным.

* Цены приведены на основании прейскурантов пяти лабораторий.
† Рекомендации из «Руководства IDSA по оказанию первичной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным» (*CID* 2004; 39:609).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.17. Стандартный перечень лабораторных анализов (*продолжение*)

Лабораторный анализ	Стоимость, долл.*	Частота проведения и пояснения
Биохимический анализ крови		
Развернутый биохимический анализ крови†	10–15	Включает определение показателей функции печени и почек. Повторять через каждые 6–12 месяцев или чаще при наличии отклонений и при лечении гепатотоксическими или нефротоксическими препаратами, включая большинство схем АРТ. Определять уровень глюкозы натощак при первичном обследовании и затем ежегодно.
Г-6-ФД	14–20	Показания и сроки проведения этого анализа зависят от принадлежности пациента к группе риска (оценить демографические факторы и прием препаратов, способных вызывать гемолитическую анемию) (см. стр. 68–69).
Липидограмма и уровень глюкозы крови (натощак)†	20–40	Эти показатели определяют перед началом приема новой схемы АРТ и через 4–8 недель после ее начала; в дальнейшем их определяют каждые 6–12 месяцев или чаще в зависимости от исходных результатов и наличия факторов риска.†
Анализы крови		
Полный клинический анализ крови†	6–8	Повторять каждые 3–6 месяцев; при низких показателях и на фоне приема токсичных для костного мозга препаратов повторять чаще.
Прочие		
Рентгенография органов грудной клетки	40–140	Может проводиться всем пациентам или только по показаниям, включающим перенесенное острое заболевание легких, хроническое заболевание легких и положительный результат туберкулиновой пробы или теста с высвобождением гамма-интерферона.†
Пап-мазок†	25–40	Повторить через 6 месяцев, затем выполнять ежегодно при отсутствии патологических изменений. Если мазок непригоден для исследования, его следует повторить. При обнаружении атипии или более выраженных изменений по шкале Бетесда, следует направить пациентку к гинекологу (см. стр. 63).
Туберкулиновая проба или тест с высвобождением гамма-интерферона	10 — туберкулиновая проба 40 — тест с высвобождением гамма-интерферона	Выполнить при первичном обследовании. Рекомендуется проводить ежегодно пациентам с отрицательным результатом туберкулиновой пробы, входящим в группу риска по заражению туберкулезом; также желательно повторно обследовать пациентов, у которых на фоне АРТ количество лимфоцитов CD4 превысило 200 мкл$^{-1}$, если до начала терапии результат теста был отрицательным.
Анализ мочи методом АНК на N. gonorrhoeae и C. trachomatis (или другой анализ на эти инфекции) женщинам ≤25 лет, ведущим половую жизнь†	40–100	В «Руководстве CDC по профилактике ВИЧ-инфекции» рекомендуется проводить этот анализ женщинам ≤25 лет, ведущим половую жизнь; (*MMWR* 2010; 59:RR12). Он позволяет выявлять пациентов, образ жизни которых связан с высоким риском передачи ВИЧ и других инфекций, для определения показаний к углубленному консультированию, лечению и прослеживанию контактов. Пациентов, ведущих половую жизнь, обследуют ежегодно; пациентов из групп высокого риска — чаще (см. стр. 59). В «Руководстве IDSA по оказанию первичной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным» рекомендуется проводить скрининговое обследование на гонорею и C. trachomatis всем мужчинам и женщинам (*CID* 2009; 49:651).
Анализ мочи	10	Анализ мочи наиболее важно назначать ВИЧ-инфицированным афроамериканцам, пациентам, получающим TDF, а также пациентам с сопутствующими заболеваниями: сахарным диабетом, артериальной гипертензией или гепатитом C. При обнаружении протеинурии ≥1+ следует определить отношение белок/креатинин в суточной моче.
Скрининговые обследования на распространенные заболевания		
Маммография	100–350	Ежегодно всем женщинам >50 лет.
Колоноскопия	300–800	Всем пациентам >50 лет каждые 10 лет.†
Простатический специфический антиген (ПСА)	50–100	Мужчинам >50 лет.
Костная денситометрия	150–900	При наличии факторов риска развития остеопороза (см. стр. 70). При болях в тазобедренном суставе показана МРТ.

* Цены приведены на основании прейскурантов пяти лабораторий.
† Рекомендации из «Руководства IDSA по оказанию первичной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным» (*CID* 2004; 39:609).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

дуется проводить в случае их принадлежности к группам с высокой распространенностью носительства *C. trachomatis* (пациенты венерологических клиник, МСМ) (*MMWR* 2010; 59:RR-12). МСМ, ведущих половую жизнь, рекомендуется регулярно (не реже чем один раз в год) обследовать на 1) ВИЧ (если диагноз ВИЧ-инфекции не установлен); 2) сифилис; 3) инфекции мочеполовых путей (анализа мочи методом АНК на *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*); 4) мужчин, которые за последний год были принимающими партнерами, следует проверять на инфекции прямой кишки (предпочтительнее брать мазок на *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* для исследования методом АНК); 5) у мужчин, которые за последний год были принимающими партнерами в оральном сексе, следует брать мазок на *N. gonorrhoeae* с задней стенки глотки, который предпочтительнее исследовать методом АНК (проверять мазок на наличие *C. trachomatis* не рекомендуется).

- В «***Руководстве по оказанию первичной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным***» (*CID* 2009; 49:651) рекомендуется всем пациентам проводить скрининговое обследование на сифилис (RPR или VDRL), а также («на усмотрение врача») анализ первой порции мочи методом АНК на *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*. Всем женщинам следует брать мазки из влагалища на *Trichomonas*, также всем женщинам младше 26 лет и женщинам, принадлежащим к группе риска, следует брать мазок из цервикального канала для исследования методом АНК на хламидии. Пациентам, которые занимаются анальным сексом в роди принимающих партнеров, необходимо брать мазки из прямой кишки и делать посевы на *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis*. Пациентам, ведущим половую жизнь, вышеперечисленные скрининговые анализы следует выполнять регулярно.

Рентгенография органов грудной клетки. В некоторых руководствах рекомендуется выполнять рентгенографию органов грудной клетки при первичном обследовании всем ВИЧ-инфицированным для выявления бессимптомного туберкулеза, а также для получения исходных данных у пациентов с высоким риском заболеваний легких. Однако в продольном (лонгитудинальном) исследовании, включавшем 1065 пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции, которым выполнялась рентгенография органов грудной клетки при первичном обследовании и затем через 3, 6 и 12 месяцев (*Arch Intern Med* 1996; 156:191), патологические изменения были выявлены только на 123 (2%) рентгенограммах из 5263. Ни у кого из пациентов с отрицательными результатами туберкулиновой пробы и отсутствием симптомов не было выявлено активного туберкулеза, и только у одного из 82 пациентов с положительными результатами туберкулиновой пробы были обнаружены патологические изменения на рентгенограмме. Авторы пришли к выводу, что проведение рентгенографии органов грудной клетки ВИЧ-инфицированным пациентам с отрицательными результатами туберкулиновой пробы, у которых нет клинических симптомов заболевания легких, нецелесообразно.

Туберкулиновая проба и тест с высвобождением гамма-интерферона. CDC рекомендуют выполнять пробу Манту (внутрикожную туберкулиновую пробу) или тест с высвобождением гамма-интерферона для выявления латентного туберкулеза (см. стр. 74). Пробу Манту с использованием 5 ТЕ очищенного туберкулина (PPD) проводят ВИЧ-инфицированным пациентам, у которых в прошлом не было положительной реакции на туберкулин. Туберкулиновую пробу проводят ежегодно, если пациент принадлежит к группе высокого риска по туберкулезу (например, заключенный, потребитель инъекционных наркотиков или бездомный), если результаты предыдущих туберкулиновых проб были отрицательными. Туберкулиновую пробу также следует провести после восстановления иммунной системы, когда количество лимфоцитов CD4 возрастает до уровня >200 мкл$^{-1}$. Проба считается положительной, если через 48–72 часов после введения туберкулина обнаруживается папула ≥5 мм в диаметре. Пробу на анергию проводить не рекомендуется.

Диагностические тест-системы, основанные на измерении продукции гамма-интерферона (гамма-ИФН) лимфоцитами *in vitro* при контакте с антигенами микобактерии туберкулеза:

- Тест-система *QuantiFERON-TB Gold*
- Тест-система *QuantiFERON-TB Gold In-Tube* (в пробирке)
- Тест-система *T-SPOT.TB*

Для проведения всех тестов с высвобождением гамма-интерферона требуется образец цельной крови, смешанный с антигенами микобактерии туберкулеза. Результат интерпретируется как «положительный», «отрицательный» или «сомнительный» (при применении тест-системы *T-Spot.TB* результат может быть также интерпретирован как «пограничный»). Преимущества этих тестов по сравнению с пробой Манту: 1) более высокая специфичность (92–97% против 55–95%); 2) пациенту не нужно

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

приходить второй раз; 3) результат получают через 24 часа; 4) отсутствие «бустерного» эффекта (эффекта усиления выраженности реакции при частой постановке кожной пробы); 5) отсутствие ложноположительных результатов у лиц, вакцинированных БЦЖ. Недостатки: 1) необходимость обработки образца крови в течение 8–16 часов; 2) недостаточный опыт применения не позволяет с достаточной точностью выявлять больных активным туберкулезом; 3) ограниченный опыт применения у следующих категорий пациентов: дети младше 5 лет, пациенты, недавно контактировавшие с больными туберкулезом, пациенты с иммунодефицитами; ограниченный опыт оценки результатов этих тестов в динамике; 4) высокая стоимость (*Ann Intern Med* 2007; 146:340; *PLoS One* 2008; 6:e2665; *MMWR* 2006; 54: RR15:49; *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:103).

Примечание: мета-анализ результатов проведения пробы Манту показал, что этот диагностический тест обладает хорошими рабочими качествами у пациентов, не вакцинированных БЦЖ (*Ann Intern Med* 2007; 16:340).

Мазок по Папаниколау. CDC рекомендует проводить гинекологический осмотр, включающий влагалищный осмотр и мазок по Папаниколау, при первичном обследовании, через 6 месяцев и затем ежегодно всем ВИЧ-инфицированным женщинам. Для скринингового обследования на рак шейки матки готовят обычный цитологический мазок или тонкослойный цитологический мазок по жидкостной технологии (Пап-мазок), также скрининг может включать анализ на ДНК ВПЧ. Изменения в цитологических мазках описываются по классификации Бетесда: атипичные клетки плоского эпителия (ACS), плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени выраженности (LSIL), плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени выраженности (HSIL). К категории ACS относятся ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неопределенного происхождения) и ACS-H (атипичные клетки плоского эпителия, при этом нельзя исключить плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени выраженности). ВИЧ-инфицированным женщинам, у которых обнаружены ASC-H, LSIL или HSIL следует выполнить кольпоскопию. При обнаружении ASC-US (свидетельствующих о наличии патологических участков на шейке матки) рекомендуется: 1) выполнить кольпоскопию, или 2) повторять ПАП-мазок через каждые 6–12 месяцев до получения двух отрицательных результатов подряд или 3) выполнить анализы на ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска.

Рекомендации для женщин, у которых в Пап-мазке обнаружены патологические изменения, изложены в «*Консенсусном руководстве 2006 года по лечению патологических изменений цервикального эпителия*» (www.mmhiv.com/link/2006-ASCCP-Abnormal).

ВИЧ-инфицированных женщин рекомендуется обследовать чаще и более тщательно в связи с многократным возрастанием у них частоты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (SIL) (33–45% у ВИЧ-положительных по сравнению с 7–14% у ВИЧ-отрицательных женщин) и увеличением заболеваемости раком шейки матки в 0–9 раз (*Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:127; *Obstet Gynecol Clin N Am* 1996; 23,861; *JAIDS* 2003; 32:527; *JAIDS* 2004; 36:978). Риск развития и тяжесть цервикальной дисплазии увеличиваются по мере нарастания иммунодефицита, однако такая связь прослеживается слабо, и к тому же получены некоторые доказательства того, что в эпоху ВААРТ не произошло снижения показателей частоты рака шейки матки (*Curr HIV Res* 2010; 8:493; *JID* 2010; 201:681; *JID* 2010; 201:650). Существует тесная связь между ВИЧ-инфекцией и выявляемой персистирующей ВПЧ-инфекцией, причем типами ВПЧ, ассоциированными с раком шейки матки (16, 18, 31, 33 и 35) (*CID* 1995; 21[suppl 1]:S121; *NEJM* 1997; 337:1343; *JID* 2001;184:682). См. стр. 483.

Обследование на ВПЧ-инфекцию. Всего существует более 100 типов ВПЧ, большинство из которых не вызывает развития злокачественных опухолей. Типы ВПЧ высокого онкогенного риска (особенно 16-й и 18-й) могут вызывать рак шейки матки, полового члена, вульвы, влагалища, ануса и ротоглотки. Неонкогенные типы (особенно 6-й и 11-й) могут вызывать образование остроконечных кондилом половых органов и папилломатоз дыхательных путей. У лиц, живущих половой жизнью, риск заражения ВПЧ в течение всей жизни составляет более 50%, а персистирование в организме онкогенных типов ВПЧ в значительной степени повышает вероятность развития рака. К числу одобренных FDA тест-систем для диагностики ВПЧ-инфекции относятся *HCII High-Risk HPV test* (Qiagen), *HCII Low-Risk HPV test* (Qiagen), *Cervista 16/18 test* и *Cervista HPV High-Risk test* (Hologics) («*Руководство CDC 2010 года по лечению инфекций, передающихся половым путем*»; *MMWR* 2010; 59 RR- 12:1).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Мазок по Папаниколау из анального канала для выявления плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и рака анального канала у МСМ. Рак анального канала во многом похож на рак шейки матки: оба рака вызываются онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ); поражения низкой степени выраженности часто прогрессируют до тяжелых, и мазок по Папаниколау в обоих случаях является эффективным скрининговым методом (*Am J Med* 2000; 108:674). От 60% до 75% МСМ инфицированы ВПЧ (*JID* 1998; 177:361), и распространенность рака анального канала в этой группе составляет 35 случаев на 100 тысяч человек, что примерно в 80 раз выше, чем среди населения в целом (*Lancet* 1998; 351:1833; *Cancer* 2010; 116:5507; *Int J Cancer* 2010; 127:875; *AIDS* 2010; 24:535). Рак анального канала чаще встречается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <500 мкл$^{-1}$ (*AIDS* 1998; 12:495).

- **Методика забора мазка.** Специальной подготовки не требуется. Для забора мазка используйте дакроновый (не ватный) тампон. Берите мазок перед ректальным исследованием (т. е. до нанесения любриканта). В течение 24 часов перед забором мазка не допускаются клизмы и анальные сношения. Увлажните тампон физиологическим раствором или нестерильной водой. Растяните анальное кольцо таким образом, чтобы увидеть эпителиальную выстилку анального канала и введите тампон в прямую кишку не менее чем на 2 см вглубь по отношению к анальному кольцу. Затем постепенно извлекайте тампон вращательным движением, слегка прижимая его к стенке прямой кишки. Поместите тампон в раствор метанола, взболтайте и отправьте в лабораторию.
- **Чувствительность и специфичность.** По данным анализа результатов семи исследований цитологические исследования мазков из анального канала обладают чувствительностью в диапазоне 42–98% и специфичностью в диапазоне 33–96% (*AIDS* 2010; 24:463); специфичность Пап-мазков из анального канала составляет 32–59% (*CID* 2006; 43:223).
- **Аноскопия с высоким разрешением.** Пациентов, у которых в цитологическом мазке обнаружены ASC-US, LSIL или HSIL, следует направлять на аноскопию с высоким разрешением. Этот метод аналогичен осмотру шейки матки при кольпоскопии и проводится пациентам из групп высокого риска в дополнение к цитологическому исследованию (*Dis Colon Rectum* 2009; 52:1854; *AIDS* 2010; 24:373). Американское общество по кольпоскопии и патологии шейки матки (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) ежегодно проводит семинары по аноскопии с высоким разрешением (www.mmhiv.com/link/ASCCP-HRA-Workshop). Анализ затрат показал, что сразу выполнять аноскопию с высоким разрешением экономически выгоднее, чем проводить цитологическое исследование или анализы на ВПЧ-инфекцию (*AIDS* 2011; 25:635).

Показания. На сегодняшний день нет единого мнения о том, каким пациентам и с какой частотой следует брать Пап-мазки из анального канала. Некоторые специалисты рекомендуют делать Пап-мазки один раз в 1–3 года всем пациентам, вступавшим в анальные сношения в качестве принимающего партнера, что практически совпадает с рекомендацией о заборе Пап-мазков с шейки матки (*Am J Med* 2000; 108: 634). Другие специалисты считают, что показания к этому исследованию следует сузить, указывая на выраженную вариабельность показателей чувствительности и специфичности этого метода по данным разных исследований, а также на сомнительную ценность Пап-мазков по сравнению с аноскопией с высоким разрешением (AIDS 2010; 24:463). В руководстве 2010 года по лечению ИППП (*MMWR* 2010; 59 RR-12:1) говорится: «поскольку заболеваемость раком анального канала среди ВИЧ-инфицированных возрастает, необходимо рассматривать возможность проведения скрининга на внутриэпителиальную неоплазию анального канала с помощью цитологического исследования».

Лечение. Пациентов, у которых обнаружены изменения в Пап-мазке из анального канала, следует направлять на аноскопию с высоким разрешением и биопсию (*CID* 2004; 38:1490). Анализ экономической эффективности (Канада) показал, что наиболее выгодно сразу выполнять аноскопию с высоким разрешением, без предварительного проведения скринингового Пап-мазка из анального канала.

Оценка качества. Метаанализ опубликованных данных 21 исследования, проведенного в 1996–2005 годах (*CID* 2006; 43:223), позволил сделать вывод об «ограниченной точности» результатов анальных Пап-мазков, что в равной степени относится и к Пап-мазкам с шейки матки. Ограничения: 1) отсутствие рандомизированных исследований; 2) недостаточно исследований, в которых оценивались стратегии лечения дисплазии; 3) недостаточно изучен естественный процесс прогрессирования дисплазии до рака.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.18. Сравнение рака шейки матки и рака анального канала (Darragh and Winkler, *Cancer Cytopath* 2011; 119:5, с изменениями)

Заболеваемость		Рак шейки матки	Рак анального канала
		Уменьшается	Увеличивается
Распространенность в общей популяции		8,1/100 000	1,6/100 000
Распространенность среди ВИЧ-инфицированных		5,6/100 000	34,6/100 000
Медианное количество лимфоцитов CD4 на момент установления диагноза (мкл$^{-1}$)		287	276
Продолжительность ВИЧ-инфекции		8,2 года	12,4 года
Типы ВПЧ	16-й	50%	66%
	18-й	20%	5%
Национальные стандарты лечения		Есть	Нет
Медианный возраст на момент установления		48 лет	60 лет
Польза от пальпации		Нет	Есть
Польза от цитологического анализа		Есть	Вероятна
Польза от скринингового обследования на ВПЧ		Есть	Нет
Диагностика		Кольпоскопия	Аноскопия с высоким разрешением
Количество квалифицированных цитологов, способных распознать заболевание		Очень много	Мало
Лечение при поражениях высокой степени тяжести		Лазерная хирургия, электрохирургическая петлевая эксцизия	Инфракрасная коагуляция, эксцизия

Серологическое обследование на гепатит А

Серологическое обследование на гепатит А (обнаружение антител к ВГА всех классов) проводится для выявления необходимости в вакцинации против гепатита А, которая показана всем восприимчивым к гепатиту А лицам из числа больных хроническим гепатитом С, потребителей инъекционных наркотиков, МСМ, людей, страдающих нарушениями свертываемости крови и хроническими заболеваниями печени, и тех, кто планирует посещение территорий, эндемичных по гепатиту А (*MMWR* 1996; 45[RR-15]:1) (см. стр. 79). Некоторые специалисты считают, что следует вакцинировать всех ВИЧ-инфицированных, восприимчивых к гепатиту А. Антитела к ВГА класса IgG обнаруживаются у 40–70% взрослого населения США и большинства европейских стран (*CID* 1997; 25:726; *MMWR* 1999; 48:[RR-12]:1). Для диагностики острого гепатита предпочтительнее определять антитела класса IgM к ВГА. Антитела класса IgG к ВГА начинают определяться через 8–16 недель.

Обследование на гепатит В (см. стр. 463)

- HBeAg: указывает на текущее инфекционное заболевание с высоким уровнем репликации вируса и высоким риском передачи.
- Антитела к HBeAg: могут обнаруживаться при хронической инфекции или иммунитете. В основном этот анализ целесообразно выполнять пациентам с хронической инфекцией, характеризующейся низким титром ДНК ВГВ и низким риском передачи вируса.
- ДНК ВГВ: маркер репликации вируса.
- Антитела к HBcAg класса lgM: указывают на недавнее заражение (в течение последних 6 месяцев).

Скрининговые анализы: всем ВИЧ-инфицированным необходимо выполнять скрининговые анализы на HBsAg и антитела к HBsAg. Анализ на антитела к HBcAg выполняется на усмотрение врача.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Первичное обследование (см. таблицу 2.17 и стр. 463)

- Отрицательные результаты анализов на HBsAg и антитела к HBsAg: вакцинировать (см. стр. 75).
- Положительный результат анализа на HBsAg: обследовать на хроническую инфекцию (анализы на HBeAg, ДНК ВГВ, показатели функции печени)
- Положительный результат анализа на антитела к HBcAg и отрицательные результаты анализов на HBsAg и антитела к HBsAg: исключить хроническую инфекцию с помощью анализа на ДНК ВГВ, при отрицательном результате анализа на ДНК ВГВ вакцинировать.

Таблица 2.19. Интерпретация результатов серологического обследования на гепатит В (MMWR 2010; 59 RR-12)

HBsAg	Антитела к HBcAg	Антитела к HBcAg класса IgM	Антитела к HBsAg	Интерпретация результатов
—	—	—	—	Никогда не был инфицирован
+	—	—	—	Острый гепатит В (<18 суток)
+	+	+	—	Острый гепатит В
—	+	+	—	Острый гепатит В — разрешение инфекции
—	+	—	+	Перенесенный гепатит В — иммунитет
+	+	—	—	Хронический гепатит В
—	+	—	—	Ложноположительный результат (восприимчивость)
—	+	—	+	Иммунитет, если >10 МЕ/мл

Сейчас появилась возможность выполнять количественный анализ на HBsAg, с помощью которого можно отслеживать ответ на лечение (*J Clin Virol* 2011; 50:292)

Обследование на гепатит С (MMWR 2004; 53[RR-15]:1; клинические стандарты DHHS по лечению оппортунистических инфекций 2008 г.). Антитела к вирусу гепатита С обнаруживаются у 1,8% населения в целом, у 4–6% МСМ и у 70–90% ПИН и больных гемофилией (см. стр. 467).

Скрининговый анализ. Все ВИЧ-инфицированные должны быть обследованы на антитела к вирусу гепатита С с помощью скрининговых тест-систем третьего поколения, основанных на методе ИФА (*Hepatology* 2002; 36; S3). При обследовании лиц с сохранной функцией иммунной системы показатели чувствительности и специфичности тест-систем третьего поколения превышают 99%, но, тем не менее, возможны ложноотрицательные результаты у пациентов с выраженным иммунодефицитом, например, при количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$ (*JAIDS* 2002; 31:154), а также у некоторых пациентов с острым гепатитом С. Тест-система для экспресс-диагностики гепатита С «на месте оказания помощи» от компании OraQuick позволяет исследовать венозную кровь, капиллярную кровь, сыворотку, плазму и транссудат слизистой ротовой полости с чувствительностью и специфичностью в диапазоне 99,2–100% (*J Clin Virol* 2010; 48:15; *J Virol Methods* 2011; 172:27). Результат получают через 10–20 минут. Положительный результат экспресс-теста необходимо подтвердить результатом анализа на РНК ВГС. Многие специалисты предпочитают проводить скрининговое обследование с помощью тест-систем, основанных на более старых и проверенных методах — ИФА, рекомбинантном иммуноблоттинге или ПЦР. При подозрении на ложноотрицательный результат диагноз следует уточнить с помощью качественного или количественного анализа на РНК ВГС (например, при отрицательном результате серологического анализа у потребителя инъекционных наркотиков или у пациента с необъяснимо повышенной активностью трансаминаз) (*JID* 1994; 170:433; *Blood* 1993; 82:1010).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Подтверждающий анализ. Хотя положительный результат скринингового анализа или экспресс-анализа на антитела к ВГС методом ИФА рекомендуется подтверждать результатом качественного анализа на РНК ВГС, для пациентов из групп риска по гепатиту С, у которых повышен уровень активности АЛТ, в этом обычно нет необходимости. У качественных анализов на РНК ВГС порог обнаружения составляет 50–100 МЕ/мл. Отрицательный результат анализа на РНК ВГС не позволяет исключить гепатит С, поскольку концентрация РНК ВГС может периодически снижаться до уровня ниже порога определения; поэтому для исключения диагноза хронического гепатита С рекомендуется повторить анализ через 3–6 месяцев.

Обследование. 1) Вирусная нагрузка ВГС (количественным методом); 2) показатели функции печени; 3) генотипирование ВГС. Количественные методы определения вирусной нагрузки ВГС включают рДНК и ПЦР на РНК ВГС. Порог обнаружения у этих методов составляет 500 МЕ/мл; они могут применяться вместо качественного анализа на РНК ВГС для установления диагноза, поскольку этот анализ все равно потребуется выполнить для определения лечебной тактики. Вирусная нагрузка РНК ВГС не коррелирует с тяжестью течения или скоростью прогрессирования болезни; в основном этот анализ используется для оценки эффективности проводимой терапии. Пациентам с хроническим гепатитом С следует определять уровень печеночных трансаминаз, хотя возможно тяжелое поражение печени на фоне нормальных уровней активности АСТ и АЛТ. Необходимо определить генотип вируса, поскольку это важный прогностический фактор ответа на терапию. В США примерно в 75% случаев обнаруживается инфекция вирусом 1-го генотипа, для которой характерна относительно низкая частота ответа на терапию интерфероном. Восприимчивых пациентов следует вакцинировать от гепатитов А и В. Пациентов, которым планируется курс лечения от гепатита С, необходимо обследовать по плану, приведенному на стр. 469.

Таблица 2.20. Анализы на ВГС

Анализы	Стоимость, долл.	Описание
ИФА на антитела к ВГС	25–45	Выявляет перенесенный и текущий гепатит С. Чувствительность тест-систем третьего поколения >99%. ИФА недостаточно специфичен в группах населения с низкой распространенностью гепатита С; для подтверждения диагноза требуется дополнительное исследование другим методом. Методика обнаружения антител к ВГС с помощью рекомбинантного иммуноблоттинга мало пригодна для обследования ВИЧ-инфицированных пациентов.
Качественные анализы на РНК ВГС (ОТ-ПЦР)	160–200	Технология ОТ-ПЦР позволяет выявить РНК ВГС; может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Порог обнаружения — 50 МЕ/мл. Обычно используется для подтверждения результатов анализа на антитела к ВГС.
Количественные анализы на ВГС ПЦР на РНК ВГС или рДНК	160–225	Технологии ОТ-ПЦР и рДНК позволяют определить концентрацию вируса. Количественный анализ методом ОТ-ПЦР менее чувствителен, чем качественный. Порог обнаружения — 500 МЕ/мл; у большинства больных хроническим гепатитом С вирусная нагрузка составляет 105–107 копий/мл. Уровень вирусной нагрузки не позволяет спрогнозировать течение заболевания, его определяют для оценки эффективности проводимой терапии. Уровень РНК ВГС позволяет спрогнозировать ответ на терапию. Количественный анализ на РНК ВГС в основном вытеснил качественный, поскольку он обладает достаточной чувствительностью и сравним по стоимости.
Генотипирование	200–250	6 генотипов; в США преимущественно распространена инфекция вирусом 1-го генотипа (70%), которая хуже всего поддается лечению. Инфекции, вызванные вирусами 2-го и 3-го генотипов, лечению поддаются лучше.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Серологическое обследование на токсоплазмоз. Серологическое обследование на токсоплазмоз (обнаружение антител к токсоплазме класса IgG) рекомендуется проводить для дифференциального диагноза поражения ЦНС, для выявления показаний к профилактике токсоплазмоза (*Ann Intern Med* 1992; 117:163) и для консультирования серонегативных пациентов по поводу мер предосторожности (см. стр. 76). Рекомендуется определять титр антител класса IgG методом агглютинации, поскольку определять антитела класса IgM не имеет смысла, а реакция с красителем Сейбина-Фельдмана менее точна, чем реакция агглютинации. В направлении на анализ крови должно быть четко указано, что нужно определить титр антител класса IgG к токсоплазме, поскольку в большинстве лабораторий определяют антитела класса IgM, если на бланке не указан класс антител. Антитела к токсоплазме обнаруживаются у 10–30% взрослого населения США; ежегодный уровень сероконверсии составляет около 1%. Чувствительность теста — 95–97%. Большинство случаев токсоплазмоза у пациентов со СПИДом представляют собой рецидивы латентной инфекции, которые развиваются у 20–47% больных с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$, имеющих антитела к токсоплазме и не получающих профилактического лечения (*CID* 1992; 15:211; *CID* 2002; 34:103).

ВИЧ-инфицированным пациентам, у которых не были выявлены антитела к токсоплазме, серологическое обследование необходимо повторить при снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня ≤100 мкл$^{-1}$ при условии, что пациент не принимает атоваквон или ТМП-СМК с целью профилактики пневмоцистной пневмонии («*Руководство NIH/CDC/IDSA 2009 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков»* (www.mmhiv.com/link/2009-OI-NIH-CDC-IDSA)). Кроме того, анализ на антитела следует назначать для исключения или подтверждения диагноза токсоплазменного энцефалита у пациентов, которым анализ на антитела раньше не выполнялся или же его результаты были отрицательными (см. стр. 444).

Серологическое обследование на ЦМВ-инфекцию (см. стр. 405). Согласно «*Руководству NIH/CDC/IDSA 2009 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков»* (www.mmhiv.com/link/2009-OI-NIH-CDC-IDSA), серологические анализы на ЦМВ-инфекцию не рекомендуется включать в план первичного обследования ВИЧ-инфицированных по причине ограниченной клинической пользы для большинства пациентов. Однако в «*Руководстве IDSA 2009 года по оказанию первичной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным»* обследование на ЦМВ рекомендуется проводить всем лицам из группы низкого риска ЦМВ-инфекции (*CID* 2009; 49:66). Вероятная польза от серологического обследования на ЦМВ в том, что отрицательный результат обычно позволяет исключить ЦМВ-инфекцию (*Ann Intern Med* 1993; 118:12; *Lancet* 2004; 363:2116). Другие цели серологического обследования: 1) выявить серонегативных пациентов для консультирования по профилактике ЦМВ-инфекции (хотя основная тема консультирования заключается в пропаганде безопасного секса, как и при консультировании по поводу профилактики ВИЧ-инфекции); 2) оценить вероятность развития ЦМВ-инфекции на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, хотя инвазивная ЦМВ-инфекция в эпоху ВААРТ перешла в категорию редких осложнений ВИЧ-инфекции; 3) выявить серонегативных лиц, которые при плановых гемотрансфузиях должны получать кровь, не содержащую антитела к ЦМВ, и препараты крови с уменьшенным содержанием лейкоцитов (*JAMA* 2001; 285:1592); 4) анализ на антитела к ЦМВ входит в обследование новорожденных на инфекции группы TORCH (токсоплазмоз (**TO**xoplasmosis), краснуха (**R**ubella), цитомегаловирусная инфекция (**C**ytomegalovirus) и герпес (**H**erpes)). Антитела к ЦМВ обнаруживаются примерно у 50% взрослого населения США; у МСМ и ПИН антитела к ЦМВ обнаруживаются в 90% случаев (*JID* 1985; 152:243; *Am J Med* 1987; 82:593). В «*Руководстве IDSA 2009 года по оказанию первичной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным»* (*CID* 2009; 49:651) рекомендуется определять антитела к цитомегаловирусу класса IgG при первичном обследовании пациентам из групп с низкой распространенностью ЦМВ носительства, однако польза от этого обследования в отношении профилактики или прогнозирования развития ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных не доказана (*J Clin Microbiol* 2000; 38:563).

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). Дефицит Г-6-ФД — наследственное заболевание, выражающееся в предрасположенности к развитию гемолитической анемии после приема оксидантных препаратов, таких как дапсон, примахин и ТМП-СМК. Более 150 патологических вариантов Г-6-ФД наследуются с Х-хромосомой, но чаще всего встречаются Gd^{A-}, который обнаруживается у 10% чернокожих мужчин и 1–2% чернокожих женщин, и Gd^{med}, распространенный в основном среди мужчин из средиземноморских стран (итальянцев, греков, сефардских евреев, арабов), уроженцев Индии и Юго-Восточной Азии. В «*Руководстве IDSA 2009 года по оказанию первичной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным»* рекомендуется выполнять качественный скрининговый

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

анализ на дефицит Г-6-ФД при первичном обследовании пациентам, чье происхождение указывает на повышенный риск дефицита Г-6-ФД (*CID* 2009; 49:651). Среди 1110 анализов на дефицит Г-6-ФД, проведенных в рамках программы оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным в Техасе, положительный результат был получен в 75 (6,8%) случаях, из которых 68/699 (9,7%) среди афроамериканцев, 5/253 (2,0%) среди латиноамериканцев и 1/153 (0,7%) среди европеоидов (*J Infect* 2010; 61:399). Большинство вариантов этого заболевания характеризуются умеренным гемолизом, который проходит без лечения, поскольку разрушаются только старые эритроциты и костный мозг в состоянии компенсировать потери эритроцитов даже при продолжении приема лекарственных препаратов, вызвавших гемолиз. Однако умеренный гемолиз может оказаться значимым, если у пациента есть анемия, вызванная другими причинами. Тяжесть анемии также зависит от концентрации препарата в эритроцитах и от его окислительного потенциала. Из вышеупомянутых 75 ВИЧ-инфицированных пациентов с выявленным дефицитом Г-6-ФД 40 получали ТМП-СМК и у 5 (6,7%) развилась острая гемолитическая анемия (*J Infect* 2010; 61:399). Чаще всего у ВИЧ-инфицированных гемолитическую анемию вызывают дапсон и примахин. Сульфаниламиды реже вызывают гемолиз. При анализе публикаций из базы PubMed (1950–2009) было выявлено 7 препаратов, которые с достаточной степенью доказанности противопоказаны пациентам с дефицитом Г-6-ФД: дапсон, метиленовый синий, нитрофурантоин, феназопиридин, примахин, расбуриказа и толуидиновый синий (*Drug Saf* 2010; 33:713). Типичные симптомы гемолиза включают повышение уровня непрямого билирубина и активности ЛДГ, снижение уровня гаптоглобина, метгемоглобинемию, ретикулоцитоз, отрицательную реакцию Кумбса; характерные «укушенные» клетки (дегмациты) в мазке периферической крови. Во время гемолиза уровень Г-6-ФД обычно в норме, поскольку дефектные эритроциты разрушены, поэтому обследование следует проводить примерно через 30 дней после отмены препарата, спровоцировавшего гемолиз. Результаты сообщаются в % от нормальной активности фермента Г-6-ФД и оцениваются как норма (60–150%), умеренно тяжелый (10–60%) и тяжелый (<10%) дефицит. Некоторые лаборатории сообщают результаты, выраженные в единицах/грамм гемоглобина, соответствующие этим трем степеням дефицита.

Типирование на HLA-B*5701. По-видимому, практически все истинные реакции гиперчувствительности (РГЧ) на абакавир (ABC) обусловлены генетической предрасположенностью — носительством аллеля HLA-B*5701 MHC (молекула гистосовместимости) I класса (*PNAS* 2004; 101:4180; *AIDS* 2005; 19:979). Самым крупным исследованием, в котором оценивалась польза от типирования на HLA-B*5701, было исследование PREDICT. Это было проспективное двойное слепое исследование, включавшее 1660 пациентов, которым планировалось назначение схемы АРТ с абакавиром. Пациентам проводили скрининговый анализ на HLA-B*5701 и рандомизировали на две группы: результаты скринингового анализа на HLA-B*5701 пациентов первой группы сообщались их лечащим врачам, а результаты второй группы — не сообщались (*NEJM* 2008; 358:568). РГЧ на абакавир подтверждалась вслепую методом постановки кожной аллергической пробы с применением пластыря, который не выпускается в свободную продажу. Чувствительность типирования на HLA B*5701 составила 43% у пациентов с клиническими симптомами РГЧ на абакавир и 100% у пациентов с иммунологически подтвержденной РГЧ. Специфичность составила 97% и 98% соответственно (см. таблицу 2.21). Был сделан вывод о том, что прогностическая ценность отрицательного результата типирования на HLA-B*5701 составляет 100%, иными словами, отрицательный результат исключает возникновение РГЧ (с ограничениями, обусловленными размерами выборки). Последующий анализ результатов типирования 9720 пациентов в 272 европейских клиниках для ВИЧ-инфицированных показал, что положительные результаты обнаруживались у 5–6,9% пациентов европеоидной расы и 0,4% пациентов негроидной расы (*Pharmacogenet Genomics* 2010; 20:307). В этой публикации подчеркивалась 100% чувствительность типирования. В исследовании DART, проведенном в Уганде, среди 247 участников исследования не было выявлено носителей аллеля HLA-B*5701, при этом «ложноположительная РГЧ» отмечалась с частотой 2–3% (*Trop Med Int Health* 2010; 15:454). В настоящее время типирование на HLA-B*5701 рекомендуется проводить всем пациентам, которым впервые планируется начать лечение абакавиром. Компания, проводившая исследование, несет значительную долю ответственности за разработку метода типирования, и главный исследователь PREDICT не знает случаев ложноотрицательных результатов типирования (S. Mallol, личное сообщение от 13 февраля 2011 года). Целесообразность проведения скринингового типирования в популяциях с низкой распространенностью носительства аллеля HLA-B*5701 в регионах с ограниченными ресурсами не установлена. Контроль качества типирования, проведенный в семи лабораториях с 96 образцами крови показал 100% совпадение результатов (*Antivir Ther* 2007; 12:1027) (см. стр. 176).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.21. Результаты исследования PREDICT, включавшего 1660 пациентов (NEJM 2008; 358:568).

	Клинически предполагаемая РГЧ†		Иммунологически подтвержденная РГЧ†	
	Положительный	Отрицательный	Положительный	Отрицательный
РГЧ	30	36	23	0
Без РГЧ	19	792	25	794
ПЦ-ПР	62%	—	46%	—
ПЦ-ОР	—	96%	—	100%

Сокращения:
РГЧ = реакция гиперчувствительности;
ПЦ-ПР = прогностическая ценность положительного результата;
ПЦ-ОР = прогностическая ценность отрицательного результата
† Распространенность аллеля HLA-B* 5701 зависит от этнической принадлежности: белое население США — 8%, американцы азиатского происхождения — 1%, афроамериканцы — 2%, американцы латиноамериканского происхождения — 2%, население Великобритании — 8%, население Западной Европы — 7%, жители Китая и Японии — <1%, белое население Южной Америки — 5–7%, жители Австралии — 8%, население стран Африки южнее Сахары — <1%, население Средиземноморья — 1–2%, население Индии — 5–20% (*HIV Ther* 2003; 8:36)

ДЭРА (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) для измерения плотности костной ткани (*CID* 2010; 51:937).

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ. ВИЧ-инфекция и антиретровирусная терапия способствуют снижению плотности костной ткани, что увеличивает риск развития остеопороза (*AIDS* 2006; 20:2165) и патологических переломов (*J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3499; *CID* 2010; 52:1061).

МЕТОДИКА. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) — **стандартный метод** оценки МПК. Результат выражается в количестве стандартных отклонений (СО) МПК пациента от референсного значения, полученного при обследовании молодой здоровой женщины. Такая методика оценки применяется для пациентов ≥50 лет, и полученное значение называют «Т-критерием». По классификации ВОЗ Т-критерий в диапазоне от -1 до -2,49 при исследовании бедренной кости соответствует остеопении, а Т-критерий >-2,5 соответствует остеопорозу. Для пациентов <50 лет рассчитывается Z-критерий — количество стандартных отклонений от референсного значения, рассчитанного для конкретной возрастной и этнической группы, к которой принадлежит пациент. Тем не менее, диагноз остеопороза у пациентов этой возрастной группы не должен устанавливаться только на основании снижения МПК.

ПОКАЗАНИЯ к проведению ДЭРА из четырех руководств:

- **Национальный фонд остеопороза (National Osteoporosis Foundation):** а) женщины >65 лет; б) мужчины >70 лет; в) лица с патологическими переломами любого возраста; г) наличие дополнительных факторов риска снижает возраст, с которого рекомендуется проходить обследование на остеопороз, до 50 лет у мужчин и женщин (ВИЧ-инфекция не входит в число утвержденных факторов риска)
- **Руководство IDSA/HIVMA 2009 года по оказанию первичной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным:** в этом руководстве приведены рекомендации, изложенные выше (*CID* 2009; 49:65)
- **Специальная рабочая группа экспертов по заболеваниям костей у ВИЧ-инфицированных.** Показания к скрининговому исследованию на остеопороз методом ДЭРА: а) все женщины в постменопаузальном периоде, б) все мужчины >50 лет; в) лица любого возраста с патологическими переломами (*CID* 2009; 51:937).
- **Рабочая группа США по профилактике (*Ann Intern Med* 2011; 154:356).** Рекомендуется оценивать вероятность низкой минеральной плотности костной ткани (МПК) и риск переломов в течение ближайших 10 лет с помощью программы-калькулятора FRAX (Fracture Risk Assessment — «Оценка риска переломов»), разработанной ВОЗ (www.mmhiv.com/link/FRAX), поскольку для этой оценки необходимы клинические данные, которые очень просто получить. Пациентам, у которых вероятность перелома в течение ближайших 10 лет составляет 10% и более, показано скри-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

нинговое обследование. Чаще всего проводят ДЭРА бедренной кости и тел поясничных позвонков, либо количественное ультразвуковое исследование пяточной кости (которое позволяет прогнозировать риск перелома бедренной кости и позвоночника не хуже, чем ДЭРА). Скрининг на остеопороз рекомендуется проводить женщинам старше 65 лет и молодым женщинам с риском переломов, равным 10% в течение ближайших 10 лет. Для составления рекомендаций для мужчин, по мнению специалистов, пока собрано недостаточно данных.

Определение уровня тестостерона

ПОКАЗАНИЯ

- **Руководство IDSA 2009 года по оказанию первичной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным (*CID* 2009: 49:651):** мужчины, предъявляющие жалобы на быструю утомляемость, потерю веса, снижение полового влечения, эректильную дисфункцию, симптомы депрессии или мужчины, у которых есть признаки снижения минеральной плотности костной ткани.
- **Клиническое руководство эндокринологического общества (*J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2536):** мужчины с клиническими проявлениями, характерными для низкого уровня сывороточного тестостерона: снижение либидо, уменьшение количества спонтанных эрекций, неприятные ощущения в грудных железах, гинекомастия, выпадение лобковых волос и волос в подмышечных впадинах, маленькие яички, приливы жара или потливость.

МЕТОДИКА. Утренний уровень сывороточного общего тестостерона. Необходимо отметить, что некоторые ведущие специалисты предпочитают определять уровни свободного тестостерона (*CID* 2009; 49:651). Патологические результаты необходимо перепроверять повторным анализом. Уровень свободного тестостерона следует определять у некоторых мужчин, у которых уровень общего тестостерона вблизи нижней границы нормы. Уровень тестостерона не следует определять во время острого заболевания. Определение уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов позволяет отличить первичный (тестикулярный) и вторичный (гипофизарно-гипоталамический) гипогонадизм (*J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2536).

ЛЕЧЕНИЕ: см. стр. 367.

Скрининговое обследование на сердечно-сосудистые заболевания

МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. У ВИЧ-инфицированных пациентов повышенный риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений как из-за ВИЧ-инфекции, так и из-за антиретровирусной терапии (*JID* 2010; 201:1788). В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания входят в число основных причин смерти ВИЧ-инфицированных (*AIDS* 2010; 24:1537). Факторы, усугубляющие этот риск: 1) некоторые антиретровирусные препараты (IDV, LPV, SQV, ABC, ddI) (*JID* 2010; 201:318); 2) активация иммунной системы, обусловленная преимущественно ВИЧ-инфекцией (*JAIDS* 2010; 55:615; *PLoS Med* 2008; 5:e203). Считается, что риск, опосредованный активацией иммунной системы, коррелирует с уровнями маркеров воспаления — С-реактивного белка (измеренного высокочувствительным методом), ИЛ-6 и D-димера (*PLoS Med* 2008; 5:e203; *AIDS* 2009; 23:929; *JAIDS* 2010; 55:316). При подавлении вирусной нагрузки на фоне АРТ уровни этих маркеров снижаются, но все же не достигают нормальных значений (*JID* 2010; 201:1788). Определение уровней этих маркеров (СРБ (измеренного высокочувствительным методом), ИЛ-6 и D-димера) выполняется в большинстве клинических лабораторий, и эти анализы относительно дешевы. Тем не менее, ни в одном современном руководстве, в том числе клинических стандартах DHHS 2011 года, руководстве IAS-USA 2010 года, руководстве 2009 года по оказанию первичной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным (*CID* 2009; 49:651), не признается польза от этих маркеров для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний в динамике у ВИЧ-инфицированных (см. стр. 89).

Дефицит витамина D

СТАНДАРТНАЯ МЕТОДИКА: определение уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови — стандартный анализ, позволяющий определить общий уровень витамина D, складывающийся из витамина D, поступающего с пищей, образующегося под воздействием солнечных лучей и высвобождающегося из жирового депо в печени.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

НОРМАЛЬНЫЕ УРОВНИ. Пороговая величина для диагностики недостаточности выбрана произвольно. ВОЗ определяет недостаточность витамина D как уровень <20 нг/мл, но многие лаборатории определяют дефицит витамина D как уровень витамина D <20 нг/мл и недостаточность витамина D как уровень витамина D <30 нг/мл (*NEJM* 2011; 364:248). Примечательно, что уровень витамина D <30 нг/мл обнаруживается у 50–80% населения (*Arch Intern Med* 2009; 169:626). В обзоре Института Медицины (IOM) 2011 года о недостаточности витамина D был сделан вывод о том, что показатели частоты дефицита витамина D завышены из-за слишком высокой выбранной пороговой величины уровня 25-гидроксивитамина D. Рекомендуется диагностировать дефицит витамина D при уровне <12 нг/мл, недостаточность витамина D при уровне <20 нг/мл и токсичный уровень витамина D при уровне ≥50 нг/мл (www.mmhiv.com/link/IOM-Vitamin-D). В руководстве Международного фонда остеопороза 2010 года рекомендуется использовать пороговую величину 30 нг/мл у пожилых людей (*Osteoporos Int* 2010; 21:1151).

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ. Недостаточность витамина D часто встречается у ВИЧ-инфицированных — в трех публикациях у 60–74% пациентов уровень витамина D составлял <30 нг/мл (*Antiviral Ther* 2006; 11:L9; *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25:9; *CID* 2011; 52:396). Возможно, заслуживает внимания тот факт, что эти показатели выше, чем показатели, полученные в исследовании NHANES (популяционное исследование CDC, включающее 5000 случайно выбранных жителей США). Факторами риска для низких уровней витамина D в исследовании SUN были принадлежность к негроидной расе (ОШ = 4,5) и испано-латиноамериканской этнической группе (ОШ = 2,8). К антиретровирусным препаратам, снижающим уровень витамина D, относятся EFV (*CID* 2011; 52:396; *Antivir Ther* 2010; 15:425; *AIDS* 2010; 24:1923), TDF (*JAIDS* 2010; 54:496) и, возможно, ИП (*AIDS* 2003;17:513).

ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

- Наиболее важно отслеживать снижение МПК, поскольку это приводит к развитию остеомаляции, остеопороза и повышению риска патологических переломов (*NEJM* 2007; 357:266; *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1212; *JCI* 2006;116:2062; *NEJM* 1197; 337:670). Следует отметить, что это единственное очевидное осложнение дефицита витамина D.
- Мышечная слабость (*Mayo Clin Proc* 2006; 81:353).
- Когнитивная дисфункция (*J Nat Med Assoc* 2009; 101:349).
- Риск сердечно-сосудистых осложнений (*Eur Heart J* 2010; 31:2253; *Mol Nutr Food Res* 2010; 54:1103; *Cardiovasc Ther* 2010; 28:e5).
- Диабет (2-го типа) и метаболический синдром (*AIDS* 2011; 25:531; *AIDS* 2010; 25:525).
- Нарушение функции иммунной системы (*Curr Infect Dis Rep* 2011; 13:83).

РЕКОМЕНДАЦИИ

- В **обзорной публикации Института медицины (IOM)** было проанализировано более 1000 публикаций и сделаны следующие выводы (www.mmhiv.com/link/IOMVitamin-D); (*JAMA* 2011; 305:453):
  - Диагноз «дефицита витамина D» следует устанавливать при уровне 25-гидроксивитамина D <12 нг/мл, а «недостаточность витамина D» при уровне 25-гидроксивитамина D, равном 12–20 нг/мл.
  - Единственное очевидное осложнение низкого уровня 25-гидроксивитамина D — снижение минеральной плотности костной ткани.
  - Расчетная средняя суточная доза потребления витамина D для взрослых составляет 600 МЕ и 800 МЕ для пациентов >71 лет (у которых предполагается минимальное пребывание на солнце); суточная доза потребления витамина D не должна превышать 4000 МЕ, чтобы не допустить токсических эффектов.
- **Международный экспертный комитет** (2010 International Scientists to D* Action — «Международные рекомендации ученых по борьбе с дефицитом витамина D» (www.mmhiv.com/link/2010-DAction)): дефицит 25-гидроксивитамина D определяется при уровне <40–60 нг/мл; рекомендуемая суточная доза потребления витамина D — 2000 МЕ.
- **В руководстве Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом (European AIDS Clinical Society) 2009 года** дефицит витамина D определяется как уровень 25-гидроксивитамина D <10 нг/мл, а недостаточность витамина D — как уровень <20 нг/мл; рекомендуемая суточная доза потребления витамина D — 800–2000 МЕ.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

3. ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ: СРЕДСТВА АНТИМИКРОБНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ВАКЦИНЫ

Рекомендации из Руководства 2009 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков (www.mmhiv.com/link/2009-OINIH-CDC-IDSA; *MMWR* 2009; 58(RR-11): 1-66)

АНТИМИКРОБНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

PNEUMOCYSTIS JIROVECI: см. стр. 436.

ПОКАЗАНИЯ: количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$, пневмоцистная пневмония в анамнезе, кандидозный стоматит или фарингит, процентное содержание лимфоцитов CD4 <14% или количество лимфоцитов CD4 200–250 мкл$^{-1}$ при контрольных обследованиях с интервалом в 3–4 месяца.

СХЕМА ВЫБОРА: ТМП-СМК в дозе 160/800 мг/сут или 80/400 мг/сут.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СХЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ:

- ТМП-СМК 160/800 мг 3 раза в неделю.
- Дапсон 100 мг 1 раз в сутки или 50 мг 2 раза в сутки.
- Дапсон 50 мг 1 раз в сутки плюс пириметамин 50 мг 1 раз в неделю плюс лейковорин 25 мг 1 раз в неделю.
- Дапсон 200 мг 1 раз в неделю плюс пириметамин 75 мг 1 раз в неделю плюс лейковорин 25 мг 1 раз в неделю.
- Пентамидин (аэрозольная форма) 300 мг 1 раз в месяц через распылитель *Респиргард II*. Препарат растворяют в 6 мл прилагаемого растворителя и распыляют сжатым воздухом под давлением 3,5 атм (50 psi) со скоростью подачи воздуха 6 л/мин до полного высыхания резервуара (обычно 45 мин); перед ингаляцией можно сделать 2 вдоха альбутерола для уменьшения кашля и предупреждения бронхоспазма.
- Атоваквон 1500 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды (*NEJM* 1998; 339:1889).
- Атоваквон 1500 мг внутрь 1 раз в сутки + пириметамин 25 мг 1 раз в сутки + лейковорин 10 мг 1 раз в сутки.
- Другие варианты профилактики для нестандартных клинических случаев: эпизодическое парентеральное введение пентамидина, клиндамицин в сочетании с примахином внутрь.

РИСК РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ. Ежегодный риск заболеть ПП при отсутствии антимикробной профилактики у пациентов, которые уже переносили пневмоцистную пневмонию раньше, составляет 60–70%, а у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$ — 40–50%. Смертность пациентов, госпитализированных по поводу пневмоцистной пневмонии и получающих соответствующее лечение, составляет 10–20% (*PLoS One* 2009; 4:e7022). Антимикробная профилактика уменьшает риск заболевания в 9 раз, а также снижает показатели смертности пациентов, заболевших пневмоцистной пневмонией, несмотря на профилактику (*Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:60). Основные причины неэффективности антимикробной профилактики — низкое количество лимфоцитов CD4 (меньше 50 мкл$^{-1}$) и несоблюдение пациентом режима профилактического приема препаратов (*JAMA* 1995; 273:1197; *Arch Intern Med* 1996; 156:177). Примерно в 20% случаев неэффективность профилактики обусловлена ошибками в назначении схемы химиопрофилактики (*CID* 2007; 44:879). В эпидемиологическом исследовании 2010 года отмечалось, что заболеваемость пневмоцистной пневмонией среди пациентов с полностью подавленной репликацией вируса, количеством лимфоцитов CD4 100–200 мкл$^{-1}$ и не получающих антимикробную профилактику, составляет 0/1000 человеко-лет наблюдения, что говорит об отсутствии необходимости проведения профилактики пневмоцистной пневмонии данной категории пациентов (*CID* 2010; 51:611).

Доказана эффективность ТМП-СМК в отношении снижения частоты бактериальных инфекций и токсоплазмоза. Препарат активен против *Nocardia, Legionella,* большинства видов *Salmonella,* боль-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

шинства штаммов метициллин-чувствительных *S. aureus,* внебольничных штаммов метициллин-резистентных *S. aureus* (в США зарегистрировано 300 штаммов), многих грамотрицательных палочек, большинства штаммов *H. influenzae* и почти 70% штаммов *S. pneumoniae.* Ни одна из других схем профилактики ПП не обладает таким спектром активности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Побочные эффекты, достаточно тяжелые, чтобы служить основанием для отмены препарата, наблюдаются у 25–50% пациентов, принимающих ТМП-СМК, у 25–40% пациентов, принимающих дапсон, и у 2–4% пациентов, принимающих пентамидин в аэрозольной форме (*NEJM* 1995; 332:693). Если побочные эффекты ТМП-СМК не представляют угрозу для жизни, антимикробную профилактику продолжают (при условии переносимости). Пациенты, у которых развивались побочные эффекты ТМП-СМК в прошлом, должны попробовать возобновить прием препарата, возможно, после проведения десенсибилизации (см. таблицы 5.82 и 5.83). Тактика постепенного наращивания дозы препарата снижает частоту сыпи и лихорадки примерно вдвое (*JAIDS* 2000; 24:337). Это говорит о том, что большинство побочных эффектов не аллергической природы, в том числе не являются IgE-опосредованными реакциями. Пириметамин/сульфадоксин (*Фансидар*) эффективен, но применяется редко из-за риска развития тяжелых реакций гиперчувствительности.

ОТМЕНА ПЕРВИЧНОЙ ИЛИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ: количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$ в течение трех месяцев. Исключение составляют пациенты, у которых пневмоцистная пневмония развилась при количестве лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$; таким пациентам «представляется целесообразным» назначать химиопрофилактику пневмоцистной пневмонии пожизненно (*Руководство NIH/CDC/IDSA 2009 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков*; *MMWR Early Release* 2009; 58). При проведении метаанализа результатов 14 контролируемых исследований, в которых изучались, в том числе, последствия прекращения профилактики ПП (*CID* 2001; 33:1901), не было обнаружено различий между показателями заболеваемости пневмоцистной пневмонией у пациентов, продолжавших профилактику ПП, и пациентов с количеством лимфоцитов CD4 выше 200 мкл$^{-1}$, прекративших профилактический прием препаратов. Заболеваемость составила 19,1 против 18,2 случаев ПП на 1000 пациенто-лет для первичной профилактики и 43,5 против 41,9 случаев на 1000 пациенто-лет для вторичной профилактики. Частота побочных реакций составила 34,5 против 8,6 случаев на 1000 пациенто-лет, что говорит в пользу прекращения ПП. Если говорить о вторичной профилактике, то анализ 96 историй болезни пациентов, средний период наблюдения за которыми составил 42 месяца, не выявил риска ПП (*AIDS* 2004; 18:2047). Среди 78 пациентов, за которыми велось наблюдение в течение 40 месяцев (в среднем), не было ни одного случая ПП (*AIDS* 2004; 18:2047). Результаты недавних исследований указывают на то, что при полном подавлении репликации вируса риск развития пневмоцистной пневмонии существенно снижается независимо от количества лимфоцитов CD4 (*CID* 2010; 51:611; *JID* 2011; 203:364).

ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ: снижение количества лимфоцитов CD4 до уровня <200 мкл$^{-1}$.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА: показания, схемы, показания для отмены и возобновления профилактического приема препаратов такие же, как и для первичной профилактики.

РИСК ЗАРАЖЕНИЯ. Некоторые специалисты рекомендуют избегать длительных тесных контактов восприимчивых пациентов с больными ПП, подразумевая совместное проживание (*NEJM* 2000; 342:1416; *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:167; *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1713). В других публикациях эта точка зрения не разделяется (*JAMA* 2001; 286:2450), однако результаты эпидемиологического исследования 2010 года, в котором штаммы возбудителя, выделенные от 394 пациентов с пневмоцистной пневмонией, были проверены на мутации в гене дигидроптероатсинтетазы (DHPS-мутации), подтверждают справедливость гипотезы о нозокомиальном заражении (*CID* 2010; 51:e28).

M. TUBERCULOSIS: см. стр. 423.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ НА ЛАТЕНТНУЮ И АКТИВНУЮ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА

Каждому ВИЧ-инфицированному пациенту, в чьей медицинской карте нет отметки о положительном результате теста на туберкулез или о проведении противотуберкулезной терапии, следует выполнить обследование на латентный туберкулез, выполнив внутрикожную туберкулиновую пробу (пробу Манту), либо тест с высвобождением гамма-ИФН, либо и то, и другое. Относительные преимущества

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

применения этих диагностических методик у ВИЧ-инфицированных не установлены, за исключением того, что вакцинированным БЦЖ предпочтительнее выполнять тест с высвобождением гамма-ИФН (см. стр. 62). Пациентов с отрицательными результатами внутрикожной пробы и количеством лимфоцитов CD4 на момент пробы <200 мкл$^{-1}$ рекомендуется обследовать повторно после повышения количества лимфоцитов до уровня >200 мкл$^{-1}$. Диагностические тесты на туберкулез следует проводить ежегодно при наличии риска развития туберкулеза (высокие показатели заболеваемости туберкулезом на данной территории, неблагоприятные социодемографические факторы). Пациенты с фиброзными изменениями на рентгенограмме грудной клетки, не позволяющими исключить туберкулез, должны получать профилактику изониазидом независимо от результатов туберкулиновой внутрикожной пробы. Пациенты с положительными результатами диагностических тестов на туберкулез должны быть обследованы на активный туберкулез, что включает рентгенографию грудной клетки.

ПОКАЗАНИЯ К ХИМИОПРОФИЛАКТИКЕ

- Положительный результат туберкулиновой внутрикожной пробы (папула ≥5 мм) у пациентов, не получавших ранее лечения от активного или латентного туберкулеза.
- Тесный контакт с больным легочным туберкулезом.
- Туберкулез в анамнезе, при котором не проводилось адекватного противотуберкулезного лечения.
- Наличие старых фиброзных изменений на рентгенограмме грудной клетки у пациентов, не получавших ранее адекватного противотуберкулезного лечения, независимо от результатов туберкулиновой пробы (и теста с высвобождением гамма-ИФН) при условии исключения активного туберкулеза.

ФАКТОРЫ РИСКА (*MMWR* 1998; 47:RR-20). Положительный результат обследования на латентный туберкулез (положительный результат туберкулиновой внутрикожной пробы с папулой ≥5 мм или положительный результат теста с высвобождением гамма-интерферона) при отсутствии противотуберкулезной профилактики или лечения в прошлом, недавний контакт с больным активной формой туберкулеза, выздоровление от туберкулеза при отсутствии адекватного лечения (*MMWR* 2000; 49[RR-6]). У ВИЧ-инфицированных вероятность перехода латентной формы туберкулеза в активную увеличивается в 7–80 раз (*Lancet* 2000; 356:470; *MMWR* 2000; 49[RR-6]). Активная форма туберкулеза, по-видимому, ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции (*JAIDS* 1998; 19:361; *BMJ* 1995; 311:1468; *J Infect Dis* 2004; 190:869). ВИЧ-инфицированные, находящиеся в тесном контакте с больными активной формой туберкулеза, должны быть обследованы на активный туберкулез и получать лечение от латентного туберкулеза независимо от результатов туберкулиновой пробы или теста с высвобождением гамма-интерферона.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ. По данным Кокрановского обзора по профилактике туберкулеза у больных СПИДом, в котором были проанализированы результаты 12 контролируемых рандомизированных клинических исследований с участием 8578 пациентов, отношение шансов развития активной формы туберкулеза у получавших и не получавших химиопрофилактику изониазидом пациентов с положительной туберкулиновой пробой составляет 0,38; иными словами, профилактика снижает вероятность развития активной формы туберкулеза на 62%. Значимого изменения смертности пациентов обнаружено не было. Показатели эффективности разных режимов профилактики оказались сопоставимыми (*Cochrane Database Syst Rev* 2010, CD000171).

СХЕМЫ ВЫБОРА

- Изониазид 300 мг внутрь + пиридоксин 50 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 9 месяцев.
- Изониазид 900 мг внутрь + пиридоксин 100 мг внутрь 2 раза в неделю (прием в присутствии медработника) в течение 9 месяцев.
- Контакт с больным резистентной формой туберкулеза: проконсультироваться со специалистом.
- Альтернативная схема профилактики: рифампин 300 мг/сут или рифабутин (в скорректированной дозе, см. стр. 339).
- Обратите внимание, что двухмесячный курс пиразинамида и рифампина больше применять не рекомендуется, поскольку среди пациентов, получавших такую схему профилактики, было зарегистрировано 40 случаев развития тяжелого лекарственного гепатита, из которых 7 закончились летальным исходом (*MMWR* 2001; 50:733; *MMWR* 2002; 51:998; *Am Rev Respir Crit Care Med* 2001; 164:1319).

БЕРЕМЕННОСТЬ: назначать схемы с изониазидом.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

НАБЛЮДЕНИЕ. Перед началом и во время химиопрофилактики с изониазидом необходимо определять показатели функции печени (билирубин, активность АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы), а перед началом и во время приема рифампина/рифабутина помимо показателей функции печени следует проверять показатели клинического анализа крови (*MMWR* 2000; 49 RR-6:1). Пациентов следует осматривать ежемесячно, отслеживая симптомы лекарственного гепатита и нейропатии. При появлении любых симптомов гепатита (желтухи, темной мочи, тошноты, рвоты, боли в животе, лихорадки >3 дней) пациенты должны прекратить прием препарата и обратиться к врачу. Химиопрофилактику изониазидом следует отменить при повышении активности АЛТ более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы при отсутствии клинических симптомов или более чем в 3 раза при наличии клинических симптомов. Контроль показателей функции печени (ПФП) рекомендуется проводить пациентам, у которых были обнаружены отклонения ПФП до начала химиопрофилактики, а также пациентам, получающим АРТ (*Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935). В исследовании, проведенном в Ботсване, из 1995 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших химиопрофилактику изониазидом, у 19 (1,1%) пациентов развился лекарственный гепатит и один пациент умер (*Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:278).

TOXOPLASMA GONDII: см. стр. 444.

ПОКАЗАНИЕ: положительный результат анализа на антитела к токсоплазме класса lgG у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$.

ПРИМЕЧАНИЕ: серонегативным пациентам, получающим химиопрофилактику пневмоцистной пневмонии препаратами, которые не активны в отношении токсоплазмы, следует повторить серологический анализ на антитела к токсоплазме при снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня <100 мкл$^{-1}$.

ФАКТОРЫ РИСКА: у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$ и наличием антител класса IgG к *T. gondii* ежегодный риск заболеть токсоплазменным энцефалитом составляет 33% (*JID* 1996; 173:91; *CID* 2001; 33:1747).

СХЕМА ВЫБОРА: ТМП-СМК 160/800 мг ежедневно.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СХЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ:

- ТМП-СМК 80/400 мг 1 раз в сутки.
- Дапсон 50 мг внутрь 1 раз в сутки + пириметамин 50 мг 1 раз в неделю + лейковорин 25 мг 1 раз в неделю.
- Дапсон 200 мг внутрь 1 раз в неделю + пириметамин 75 мг внутрь 1 раз в неделю + лейковорин 25 мг внутрь 1 раз в неделю.
- Атоваквон 1500 мг 1 раз в сутки ± пириметамин 25 мг 1 раз в сутки + лейковорин 10 мг 1 раз в сутки.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. Безопасность прекращения первичной и вторичной профилактики токсоплазмоза после восстановления числа клеток иммунной системы подтверждается результатами проспективных исследований (JID; 181:1635; CID 2006; 41:79) и результатами множества обсервационных исследований (*Lancet* 2000; 355:2217; *JID* 2000; 181: 1635; *AIDS* 1999; 13:1647; *AIDS* 2000; 14:383; *Ann Intern Med* 2002; 137:239).

ОТМЕНА ПРОФИЛАКТИКИ

- **Первичная профилактика:** отменить антимикробную профилактику, если у пациента более трех месяцев подряд количество лимфоцитов CD4 стабильно превышает 200 мкл$^{-1}$; возобновить при снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня <100–200 мкл$^{-1}$.
- **Поддерживающая терапия:** отменить прием препаратов, если у пациента количество лимфоцитов CD4 стабильно превышает 200 мкл$^{-1}$ в течение ≥6 месяцев, при условии завершения полного курса начальной терапии продолжительностью ≥6 недель и отсутствии симптомов токсоплазмоза. Некоторые специалисты рекомендуют выполнять МРТ перед принятием решения о прекращении профилактики. При снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня <200 мкл$^{-1}$ профилактический прием препаратов следует возобновить.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

КОМПЛЕКС *M. AVIUM* (МАК): см. стр. 420.

ПОКАЗАНИЕ: количество лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$ при условии исключения активной МАК-инфекции.

ФАКТОР РИСКА: количество лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$. Заболеваемость МАК-инфекцией среди пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$, не получающих ВААРТ или химиопрофилактику, составляет 20–40% (*J Infect Dis* 1997; 176:126; *CID* 1993; 17:7). Заболеваемость МАК-инфекцией в эпоху ВААРТ резко снизилась, по-видимому, благодаря как АРТ, так и эффективной медикаментозной профилактике (*AIDS* 2010; 24:1549; *Med Care* 2009; 43 Suppl 9:1123-30).

СХЕМЫ ВЫБОРА:

- Азитромицин 1200 мг внутрь 1 раз в неделю.
- Кларитромицин 500 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Азитромицин 600 мг внутрь 2 раза в неделю.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СХЕМЫ: рифабутин 300 мг внутрь 1 раз в сутки (корректировать дозу при одновременном приеме с АРВ препаратами, с которыми рифабутин вступает в лекарственные взаимодействия) (стр. 340).

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. Отмена первичной и вторичной профилактики МАК-инфекции после восстановления числа клеток иммунной системы безопасна для пациента (*NEJM* 1998; 338:853; *NEJM* 2000; 342:1085; *Ann Intern Med* 2000; 133:493; *JID* 1998; 178:1446; *HIV Med* 2004; 5:278).

ОТМЕНА ПРОФИЛАКТИКИ

- **Первичная профилактика:** отменить профилактический прием препаратов, если у пациента более трех месяцев подряд количество лимфоцитов CD4 стабильно превышает 100 мкл$^{-1}$; возобновить при снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня <100 мкл$^{-1}$. В ходе исследования, в котором проводилось наблюдение за самой большой группой пациентов (592 человека) в течение наиболее длительного времени (в среднем 2,5 года), был зарегистрирован только один случай МАК-бактериемии после прекращения первичной профилактики (*CID* 2005; 41:549).
- **Поддерживающая терапия:** отменить прием препаратов, если у пациента количество лимфоцитов CD4 стабильно превышает 100 мкл$^{-1}$ в течение >6 месяцев, при условии завершения полного годового курса начальной терапии и отсутствии симптомов МАК-инфекции. Возобновить профилактику при снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня <100 мкл$^{-1}$.

ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА (*HERPES SIMPLEX*)

РИСК: обострение герпетической инфекции и возрастание риска передачи ВПГ у пациентов с положительными результатами серологического анализа на ВПГ или у пациентов с герпетическими высыпаниями, вызванные ВПГ (см. стр. 411).

РЕКОМЕНДАЦИИ (*MMWR* 2010; 55-12):

1) Раскрытие своего серологического статуса по ВПГ-2 (и ВИЧ).
2) Воздержание от половых контактов во время обострений, сопровождающихся появлением свежих герпетических высыпаний.
23) Профилактический прием валацикловира (1 г/сут) не инфицированным ВИЧ половым партнером с ВПГ-2-инфекцией уменьшает частоту обострений герпетической инфекции на 70–80% (*JAMA* 1998; 280:887), но, по-видимому, не снижает риск заражения ВИЧ (*Lancet* 2008; 371:2109). Однако, возможно, профилактический прием противогерпетических препаратов пациентом с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВПГ-2 снижает риск заражения от него ВИЧ при половом контакте.
4) Использование презервативов уменьшает риск передачи ВИЧ и ВПГ.
5) Установлена эффективность профилактического действия ацикловира в отношении снижения риска передачи ВПГ-2, и профилактический прием ацикловира показан пациентам с множественными обострениями герпетической инфекции независимо от наличия у них ВИЧ-инфекции.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОКАЗАНИЕ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ: ВПГ-2-инфекция у ВИЧ-инфицированного (см. стр. 411).

ВИРУС *VARICELLA-ZOSTER*

Примечание: выпускаются две живые вакцины против вируса *varicella-zoster*: одна для защиты от ветряной оспы (для пациентов, у которых нет антител к этому вирусу), а вторая для профилактики возникновения эпизодов опоясывающего лишая у пациентов, которые раньше болели ветряной оспой и у которых повышен риск появления опоясывающего лишая.

ФАКТОРЫ РИСКА: отсутствие антител к вирусу VZV. Антитела к вирусу VZV отсутствуют у приблизительно 1–3% жителей США; среди родившихся до 1980 года таких людей очень мало (*JID* 2008; 197 Suppl 2:S147). Рекомендуется определять антитела класса IgG к вирусу *varicella zoster* всем ВИЧ-инфицированным, у которых в анамнезе нет указаний на перенесенную инфекцию. Результаты серологических анализов на *varicella* хорошо коррелируют с перенесенной ветряной оспой, но не с вакцинацией против *varicella* (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:564).

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ДО КОНТАКТА С ВИРУСОМ: количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$ + наличие следующих факторов риска: 1) не вакцинирован; 2) не болел ветряной оспой или опоясывающим лишаем; 3) нет антител к VZV; 4) рожден после 1980 года. Обратите внимание, что серологическое подтверждение отсутствия контакта с вирусом рекомендуется выполнять пациентам, рожденным до 1980 года, у которых есть иммунодефицит (*MMWR* 2007; 56: RR-4:1).

ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ. Это живая аттенуированная высокодозная вакцина против VZV, предназначенная для профилактики опоясывающего лишая у пациентов, переболевших ветряной оспой. CDC рекомендует вакцинировать лиц >60 лет; у ВИЧ-инфицированных противопоказанием к введению этой вакцины служит количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ (*MMWR* 2008; 57: RR-5:1). В крупном исследовании с участием иммунокомпетентных взрослых старше 60 лет было показано, что вакцина предупреждает возникновение опоясывающего лишая в 55% случаев (*JAMA* 2010; 305:160). В настоящее время CDC рекомендуют вакцинировать ВИЧ-инфицированных старше 60 лет с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$. Анализ результатов применения этой вакцины у ВИЧ-инфицированных с количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл$^{-1}$ показал, что вакцина безопасна, но вызывает достаточно слабый иммунный ответ (*Human Vaccine* 2010; 6:318). В случае развития инфекции после вакцинации следует назначать ацикловир.

ПОСТКОНТАКТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

- **Факторы риска:** тесный контакт с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем при условии восприимчивости (критерии восприимчивости см. выше).
- **Профилактика:** иммуноглобулин, обогащенный антителами к вирусу *varicella-zoster* (*VariZIG*), в дозе 125 МЕ/10 кг (до 625 МЕ) внутримышечно в течение 96 часов после контакта. Альтернативой могут служить введение вакцины против *varicella* (только пациентам с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$), а также профилактический курс ацикловира.

Примечание: заказать *VariZIG* можно по телефону 800-843-7477.

S. PNEUMONIAE: см. стр. 443.

ФАКТОР РИСКА: ВИЧ-инфекция. До наступления эпохи ВААРТ ВИЧ-инфицированные в 50–100 раз чаще болели инвазивной пневмококковой инфекцией, чем население в целом (*Ann Intern Med* 2000; 132:182; *JID* 1996; 173:857; *JAIDS* 2001; 27:35; *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2063). В США после начала иммунизации детей вакциной Prevnar 7 заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией существенно снизилась, по-видимому, благодаря формированию иммунной прослойки в популяции (*AIDS* 2010; 24:2253).

ВАКЦИНА: 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцин *Пневмовакс* (*Pneumovax*) 0,5 мл внутримышечно однократно

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ВАКЦИНАЦИИ:

- Количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$ при условии, что пациент не вакцинировался в течение последних 5 лет.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Рассмотрите возможность ревакцинации, если прошло более 5 лет с момента первичной вакцинации или если на момент вакцинации количество лимфоцитов CD4 было ниже уровня 200 мкл$^{-1}$ и с тех пор существенно превысило этот уровень (на усмотрение врача).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ. Исследования эффективности пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных дали очень разные результаты. В отчете CDC говорится об эффективности в 49% случаев (*Arch Intern Med* 2000; 160:2633), однако другие исследователи сообщают о невысокой эффективности вакцинации пациентов с иммунодефицитом (*NEJM* 1986; 315:1318; *JAMA* 1993; 270:1826). В контролируемом исследовании, проведенном в Уганде, было обнаружено повышение частоты пневмоний у вакцинированных пациентов (*Lancet* 2000; 355:2106), однако впоследствии появилось сообщение о снижении общего показателя смертности (т. е. смертности от любых причин) среди вакцинированных против пневмококковой инфекции (*AIDS* 2004; 18:1210). Результаты наиболее полного недавно проведенного анализа данных 16 исследований свидетельствуют о «лишь умеренном уровне обоснованности» вакцинации (*HIV Med* 2010; 10:1468). У пациентов с низким количеством лимфоцитов CD4 наблюдается недостаточный иммунный ответ на введение антигена (*JID* 2004; 190:707), однако у получающих эффективную АРТ отмечается хороший серологический ответ на введение вакцины (*Vaccine* 2006; 24:2563). Лучшим доказательством пользы вакцинации против пневмококковой инфекции служат данные о снижении высокой частоты пневмококковой бактериемии у вакцинированных пациентов с ВИЧ-инфекцией (*Vaccine* 2004; 22:2006; *Arch Intern Med* 2005; 165:1533). В одном исследовании методом «случай-контроль» было установлено, что основными факторами снижения риска являются антиретровирусная терапия (ОШ 0,23) и вакцинация против пневмококковой инфекции (ОШ 0,44) (*CID* 2007; 45:e82), однако в первую очередь снижение заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией у взрослых, в том числе ВИЧ-инфицированных, связано с формированием иммунной прослойки среди населения благодаря применению вакцины *Prevnar 7*, одобренной для применения только у детей (*JAIDS* 2010; 55:128). В рандомизированном исследовании вакцины *Prevnar*, вводившейся ВИЧ-инфицированным взрослым с пневмококковой бактериемией, вакцинация предупреждала рецидивы пневмококкового сепсиса и смерти с высокой эффективностью, равной 74% (p=0,002) (*NEJM* 2010; 362:812). Однако результаты последующих исследований показали, что у взрослых с ВИЧ-инфекцией вакцина *Prevnar 7* лишь немного более иммуногенна, чем вакцина «Пневмовакс» (*JID* 2010; 202:1114). Примечательно, что в исследованиях, в которых ВИЧ-инфицированных взрослых иммунизировали вакциной *Prevnar 7* и ревакцинировали вакциной «Пневмовакс», не отмечалось ни выраженного, ни устойчивого антительного ответа (*JID* 2010; 202:114). В настоящее время вакцину «Пневмовакс» рекомендуется вводить ВИЧ-инфицированным взрослым и подросткам с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$, которым не вводилась пневмококковая полисахаридная вакцина в течение предшествующих 5 лет (*MMWR* 2009; 58 RR-4). Сейчас проводятся исследования вакцины *Prevnar 13* у ВИЧ-инфицированных пациентов (*AIDS* 2010; 24:2253).

HEMOPHILUS INFLUENZAE

У взрослых ВИЧ-инфицированных риск заболеть инфекцией, вызванной *H. influenzae* типа B, невелик. Большинство гемофильных инфекций вызываются штаммами не-B-типа, от которых вакцина не защищает. Вакцинация против гемофильной инфекции типа B не рекомендуется.

ГЕПАТИТ А

ФАКТОРЫ РИСКА: 1) МСМ, 2) потребители наркотиков (инъекционных и неинъекционных), 3) лица с хроническими заболеваниями печени, включая хронические гепатиты B и C (*MMWR* 2002; 51[RR-6]:61). Восприимчивость определяется по отрицательному результату анализа на антитела всех классов к ВГА; она есть у 30% взрослых американцев. Некоторые специалисты рекомендуют проводить вакцинопрофилактику всем восприимчивым лицам (у которых получен отрицательный результат полного серологического обследования на антитела к ВГА).

ПОКАЗАНИЯ: 1) хроническое заболевание печени, отъезд в страны, эндемичные по гепатиту А или в которых зарегистрирована эпидемия гепатита А, ПИН или МСМ **плюс** 2) отрицательный результат серологического обследования на ВГА (необязательный анализ) **плюс** 3) количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$.

ВАКЦИНА: вакцина против гепатита А 0,5 мл внутримышечно 2 раза с шестимесячным интервалом.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ГЕПАТИТ В: см. стр. 462.

ФАКТОРЫ РИСКА. В эпоху АРТ заболевания печени, в основном вызываемые вирусами гепатитов В и С, вошли в число основных причин смерти ВИЧ-инфицированных (*Lancet* 2002; 360:1921; *JID* 2003; 188:571). По эпидемиологическим оценкам, распространенность хронического гепатита В у разных категорий ВИЧ-инфицированных составляет: 6–15% среди МСМ, 10% среди ПИН и 4–6% среди гетеросексуалов (*J Hepatol* 2006; 44 Suppl 6). Антитела к ВГВ, указывающие на перенесенную инфекцию, выявляются у 24–76% человек (*J Hepatol* 2006; 44:S6; *MMWR* 2008; 57RR-8:S1).

ВАКЦИНА. Вакцина против гепатита В выпускается в виде однокомпонентной вакцины (*Recombivax HB* [«Рекомбивакс НВ»] и *Engerix B* [«Энжерикс В»]), а также в комбинации с вакциной против ВГА (вакцина *Twinrix* [«Твинрикс»]). Рекомендованные дозы однокомпонентных вакцин (*MMWR* 2006; 55:RR 16) приведены в таблице 3.1.

Схемы вакцинации: 0–1–6 месяцев; 0–1–4 месяца; 0–2–4 месяца и 0–1–2–12 месяцев.

Схемы вакцинации для вакцины Twinrix [Твинрикс] (против гепатитов А и В): 0–1–6 месяцев и 0–1–2–12 месяцев.

Альтернативные схемы вакцинации. После вакцинации по стандартной схеме, рекомендуемой CDC, частота поствакцинального ответа (формирования титра антител против HB_5 >10 мМЕ/мл) у ВИЧ-инфицированных достаточно низкая (18–72%) по сравнению с не инфицированными ВИЧ (>90%) (см. ниже). Более высокая частота поствакцинального ответа отмечалась при введении повышенных доз вакцины и введении вакцины внутрикожно. В одном исследовании поствакцинальный ответ на стандартный курс вакцинации четырьмя дозами вакцины по 40 мкг (вместо 20 мкг) внутримышечно на неделях 0, 4, 8 и 24 составил 82%, а поствакцинальный ответ на 4 введения низких доз (4 мкг) вакцины внутрикожно на неделях 0, 4, 8 и 24 составил 77% (*JAMA* 2011; 305:1432).

Таблица 3.1. Рекомендуемые дозы вакцины против гепатита В

Дозы	Взрослые >20 лет (мкг)	Лица с иммунодефицитом 20 лет
Recombivax HB («Рекомбивакс НВ»)	10	40
Engerix B («Энжерикс В»)	20	40
Twinrix («Твинрикс»)*	20	—

* Комбинированная вакцина против ВГА и ВГВ

ПОКАЗАНИЕ: количество лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$ и отрицательный результат скринингового анализа на антитела к HBsAg. Обратите внимание, что у большинства пациентов, у которых определяются только антитела к HBcAg, нет иммунной защиты от вируса гепатита В, и их следует вакцинировать (*JAIDS* 2003; 34:439).

ОТВЕТ НА ВАКЦИНАЦИЮ. Частота иммунного ответа на введение стандартной вакцины против гепатита В у ВИЧ-инфицированных составляет всего 40–60% по сравнению с >90% в других группах населения (*Ann Intern Med* 1988; 109:101; *AIDS* 1992; 6:509; *AIDS Resp Ther* 2006; 3:9; *AIDS Rev* 2009; 11:157; *Vaccine* 2005; 23:2902; *CID* 2005; 41:1045; *CID* 2004; 38:1478). В «*Руководстве NIH/CDC/IDSA 2009 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков*» (*MMWR* 2009; 58 RR:11:1) рекомендуется вакцинация путем введения трех стандартных доз вакцины, однако некоторые исследователи считают, что для улучшения иммунного ответа нужно удвоить дозу вакцины, т. е. вводить 40 мкг вакцины внутримышечно по схеме «0–1–6» месяцев (*Vaccine* 2000; 18: 1161; *Vaccine* 2005; 23:2902; *J Clin Gastro* 1992; 14:27). Например, в исследовании четырехкратной вакцинации двойной дозой вакцины (0, 1, 2 и 6 месяцев) защитный антительный ответ был зарегистрирован у 89% ВИЧ-инфицированных пациентов с медианным количеством лимфоцитов CD4, равным 401 мкл$^{-1}$ (*Vaccine* 2010; 28:1447). Однако в другом исследовании сообщалось о появлении иммунного ответа у 51% пациентов, которым была трехкратно введена удвоенная доза вакцины после обнаружения отсутствия иммунного ответа на трехкратное введение стандартной дозы вакцины (*JID* 2008; 197:292). При низком количестве лимфоцитов CD4 рекомендуется отложить вакцинацию до восстановления иммунной системы. Повторите анализ на антитела к HBsAg через месяц после введения третьей дозы вакцины (*Ann Intern Med* 1988; 109:101). Если титр антител к HBsAg <10 МЕ/мл, рассмотрите вопрос о повторении курса вакцинации по стандартной схеме или о проведении курса вакцинации двойной дозой вакцины.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Twinrix («Твинрикс»): эту вакцину можно применять у ВИЧ-инфицированных для одновременной иммунизации против гепатита А и гепатита В. Вакцина вводится трехкратно по схеме «0–1–6» месяцев (*MMWR* 2001; 50:806). В исследованиях с участием 2165 здоровых взрослых частота антигенспецифического иммунного ответа на вакцинный компонент ВГА составила 99,9%, а на компонент ВГВ — 98,5%.

ГЕПАТИТ С: см. стр. 467.

ПОКАЗАНИЕ: острый гепатит С (не более 6 месяцев от момента заражения ВГС). Цель вакцинации — профилактика перехода гепатита С в хроническую форму.

ПРОФИЛАКТИКА: пегинтерферон в стандартной дозе в течение 24 недель (*Gastroenterology* 2006; 130:632). Добавление рибавирина на усмотрение лечащего врача.

Таблица 3.2. Рекомендации по вакцинации ВИЧ-инфицированных (*MMWR* 2009; 57:Q1)

Вакцина	ВИЧ-инфицированные
Гепатит А	Рекомендуется при наличии риска заражения (отсутствие антител к вирусу гепатита А плюс хроническое заболевание печени, принадлежность к МСМ или ПИН, гемофилия, поездка в эндемичный регион). Кроме того, желательно вакцинировать всех пациентов, у которых отсутствуют антитела к ВГА и перечисленные выше факторы риска. Рассмотрите возможность иммунизации вакциной против ВГА или комбинированной вакциной против ВГА и ВГВ (Твинрикс), вводимой по схеме «0–1–6» месяцев (3 дозы) или «0, 7, 21–30» дней с последующим введением бустерной дозы вакцины через 12 месяцев.
Гепатит В	Рекомендуется при отсутствии иммунитета к ВГВ. Вакцина вводится по схеме «0–1–6» месяцев. Рассмотреть возможность введения двойной дозы вакцины (40 мкг/мл) (Рекомбивакс) трехкратно или в дозе 20 мкг/мл (Энжерикс В) четырехкратно – по схеме «0–1–2–6» месяцев.
Грипп: FluMist*	Противопоказана.
Грипп: вакцина для в/м введения	Рекомендуется ежегодно; наиболее эффективна при количестве лимфоцитов CD4 >100 мкл$^{-1}$.
MMR (корь, эпидемический паротит, краснуха)*	Рекомендуется после контакта с больным или перед поездкой. Противопоказана при количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$.
Менингококковая	При наличии показаний.
Пневмококковая	Рекомендуется при количестве лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$. Пациентам с иммунодефицитом рекомендуется однократная ревакцинация через 5 лет.
Столбняк–дифтерия (коклюш)	Рекомендуется. Вводить бустерную дозу вакцины каждые 10 лет или сразу после травмы с высоким риском заражения столбняком
Вирус ветряной оспы (*varicella-zoster*) (Varivax)*	Показана всем пациентам при отсутствии иммунитета к вирусу (к инфекции восприимчивы приблизительно 5% американцев). Противопоказана при количестве лимфоцитов CD4 < 200 мкл$^{-1}$.
Натуральная оспа*	Противопоказана за исключением случаев контакта с больным.
Вирус папилломы человека	Рекомендуется женщинам, а также мужчинам из групп высокого риска, в возрасте 11–26 лет; 3 дозы с интервалами 2 месяца (первая и вторая) и 6 месяцев (вторая и третья).
Опоясывающий лишай (*Zostavax*)*	Взрослые >60 лет. Противопоказана при количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$.
Вакцинация для путешественников	
Полиовакцина и брюшнотифозная вакцина*	Применять только инактивированные (убитые) вакцины.
MMR (корь, эпидемический паротит, краснуха)*	Очень низкое количество лимфоцитов CD4 + поездка в эндемичный по кори регион – использовать иммуноглобулин
Желтая лихорадка*	Живая вакцина; безопасность применения у ВИЧ-инфицированных не установлена, особенно при низком количестве лимфоцитов CD4; может потребоваться «справка об освобождении от вакцинации». Возможно, безопасна при количестве лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$.
Грипп	Путешественникам: в южном полушарии сезон гриппа длится с апреля по сентябрь.
Бешенство	При наличии показаний.
Японский энцефалит	При существенном риске инфицирования.
Холера*	Применять убитую рекомбинантную вакцину; не рекомендуется.

* Живые аттенуированные вакцины; существуют альтернативные убитые (инактивированные) вакцины против брюшного тифа, гриппа, полиомиелита и холеры.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ГРИПП

ВАКЦИНАЦИЯ ПОКАЗАНА всем пациентам ежегодно.

ФАКТОРЫ РИСКА: см. стр. 511.

ВАКЦИНА ПРОТИВ ГРИППА. Всех ВИЧ-инфицированных пациентов рекомендуется вакцинировать убитой вакциной против гриппа. Вакцина в целом хорошо переносится, однако антигенный ответ у ВИЧ-инфицированных не так выражен, как у взрослых, не инфицированных ВИЧ (*Vaccine* 2011; 29:1359; *CID* 2011; 52:138). Как и ожидалось, серологический ответ коррелирует с количеством лимфоцитов CD4; в одном исследовании наблюдался хороший ответ после введения второй дозы вакцины через 21 день после первой (*CID* 2011; 52:122). CDC настоятельно рекомендует вакцинировать лиц с иммунодефицитом убитой противогриппозной вакциной (*MMWR* 2010; 59:1147). Риск развития инфекции у взрослых зависит от исходного серологического статуса и, как оказалось, повышен даже при количестве лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$ (*AIDS* 2011; 52:219). В одном исследовании отмечалось, что ВИЧ-статус не влияет на тяжесть течения гриппа (*HIV Med* 2011; 12:236).

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА (ВПЧ)

ФАКТОРЫ РИСКА: см. стр. 63.

ВАКЦИНЫ. В США одобрены к применению две вакцины против ВПЧ: двухвалентная вакцина Cervarix [Церварикс] и четырехвалентная вакцина Gardasil [Гардасил]. Обе вакцины защищают от инфекций, вызываемых 16-м и 18-м типами ВПЧ, которые выявляются в 70% случаях рака шейки матки. Четырехвалентная вакцина также защищает от инфекций, вызываемых 6-м и 11-м типами ВПЧ, которые являются причиной 90% генитальных остроконечных кондилом. Обе вакцины вводят в дозе 0,5 мл трехкратно по схеме «0, 1-2 и 6 месяцев». Скрининговое обследование на ВПЧ перед вакцинацией проводить не рекомендуется. Это неживые вакцины. Беременность служит противопоказанием к вакцинации.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ВАКЦИНАЦИИ. Обе вакцины рекомендуется вводить девушкам в возрасте 11–12 лет, также их следует вводить женщинам 13–26 лет, которые еще не начали или не закончили курс вакцинации. Лучше всего, если вакцинация против ВПЧ проводится до начала половой жизни. Вакцины для отвечающих требованиям кандидатов младше 19 лет можно получить по программе VFC (Vaccines for Children — «Вакцины для детей»), тел. 800-232-4636. Четырехвалентную вакцину также можно вводить мужчинам в возрасте 9–26 лет для профилактики генитальных остроконечных кондилом (*MMWR* 2010; 59:630). Эффективность четырехвалентной вакцины в отношении профилактики генитальных кондилом составляет 60% (*NEJM* 2011; 364:401). Эффективность вакцинации у женщин в отношении профилактики генитальных инфекций и других изменений, вызываемых типами ВПЧ, антигены которых входят в состав вакцины, составляет 100% в течение 3–4 лет наблюдения (*NEJM* 2007; 356:1928; *BMJ* 2010; 341:c4455; *Cancer Prev Res* 2009; 2:868). В одном исследовании отмечалось снижение частоты случаев интраэпителиальной неоплазии анального канала на 78% (предракового состояния для рака анального канала) после вакцинации (Jessen H., 18-я конференция IAS, Вена, 2010 г.: тезисы THLBB101), и некоторые специалисты настоятельно рекомендуют вводить четырехвалентную вакцину всем МСМ младше 26 лет (*Vaccine* 2010; 28:6858; *Lancet* 2010; 10:815). Анализ затрат показал, что эта стратегия экономически эффективна для МСМ в возрасте 12–26 лет (*Lancet* 2010; 10:845).

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНАЯ ВАКЦИНА И СХЕМА ВАКЦИНАЦИИ: четырехвалентная вакцина против ВПЧ в дозе 0,5 мл внутримышечно по схеме «0–2–6» месяцев.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 3.3. Вакцины, часто применяющиеся у ВИЧ-инфицированных*

Вакцина	Рекомендации для ВИЧ-инфицированных	Стоимость (СОЦ)†	Курс вакцинации (кол-во доз)	Риски у ВИЧ-инфицированных	Наибольшая вероятность формирования поствакцинального иммунитета‡
Столбняк дифтерия	Всем ВИЧ+	5 долл.	1	Не отличаются	CD4 >300 мкл$^{-1}$
Грипп	Всем ВИЧ+ (убитой вакциной)	20 долл.	1	↑ смертность	CD4 >100 мкл$^{-1}$ VL <30 000 копий/мл
Гепатит А	При наличии риска (МСМ, ПИН, поездка в эндемичные районы)	60 долл.	2	↑ фульминантный гепатит	CD4 >500 мкл$^{-1}$
Пневмовакс	Всем ВИЧ+	20 долл.	1	↑↑ пневмококковая бактериемия	CD4 >200 мкл$^{-1}$
Гепатит В	HBsAg (–) Антитела к HBsAg (–)	60 долл.	3	↑ прогрессирующая болезнь печени	CD4 >350 мкл$^{-1}$ ВН <10 000 копий/мл
Опоясывающий лишай	Возраст >60 лет Кол-во CD4 >200 мкл$^{-1}$	200 долл.	1	↑↑ частоты случаев опоясывающего лишая	CD4 >200 мкл$^{-1}$

* Сведения о рисках основываются главным образом на данных, собранных до начала эпохи ВААРТ.
† СОЦ = примерная средняя оптовая цена (на 2010 г.)
‡ Количество лимфоцитов CD4 в мкл-1 +/- вирусная нагрузка в копиях/мл, при которых вероятность формирования поствакцинального иммунитета наиболее высока.

ГИСТОПЛАЗМОЗ

ФАКТОРЫ РИСКА: у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$, проживающих на Среднем Западе или в Пуэрто-Рико и не получающих АРТ, риск заболеть гистоплазмозом составляет 2–5% (*CID* 2000; 30:50).

ПРОФИЛАКТИКА ПОКАЗАНА ВИЧ-инфицированным с количеством лимфоцитов CD4 <150 мкл$^{-1}$ при наличии профессионального риска заражения или при условии проживания в высокоэндемичных по гистоплазмозу (>10 случаев заболевания /100 человеко-лет) регионах.

РЕКОМЕНДАЦИЯ: желательно проводить первичную профилактику пациентам с количеством лимфоцитов CD4 <150 мкл$^{-1}$ при наличии профессионального риска заражения или при условии проживания на эндемичной территории.

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНАЯ СХЕМА ПРОФИЛАКТИКИ: итраконазол 200 мг/сут внутрь.

КОКЦИДИОИДОМИКОЗ

ФАКТОРЫ РИСКА: количество лимфоцитов CD4 <250 мкл$^{-1}$(*JID* 2000; 181:1428) плюс пребывание на эндемичной территории (юго-запад США, обычно Калифорния или Аризона). Ранее сообщалось, что ежегодная заболеваемость на эндемичных территориях составляет приблизительно 4% среди не получающих АРТ больных СПИДом, 0,2% среди не больных СПИДом ВИЧ-инфицированных и 0,015% среди населения в целом (*JID* 2000; 181:1428). В последующем эпидемиологическом отчете о той же эндемичной территории отмечалось существенное снижение как заболеваемости, так и тяжести течения этого заболевания благодаря применению АРТ (*CID* 2010; 50:1).

ПОКАЗАНИЕ: рассмотреть возможность ежегодно проводить обследование на антитела к *C. immitis* пациентам с количеством лимфоцитов CD4 <250 мкл$^{-1}$, проживающим на эндемичной по кокцидиоидомикозу территории. Показанием к профилактике служит положительный результат серологического исследования (IgM или IgG).

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СХЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ

- Флуконазол 400 мг/сут внутрь.
- Итраконазол 200 мг 2 р/сут внутрь.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

PENICILLIUM MARNEFFEI

ПРОФИЛАКТИКА ПОКАЗАНА ВИЧ-инфицированным с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$, проживающим в высокоэндемичных регионах (Юго-Восточная Азия).

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ: итраконазол 200 мг/сут внутрь.

БОЛЕЗНЬ ЧАГАСА

ПОКАЗАНИЯ: 1) наличие антител к *T. cruzi*; 2) отсутствие лечения в прошлом; 3) продолжительность инфекции, вероятно, менее 20 лет.

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ: бензнидазол* 5–8 мг/кг/сут внутрь в течение 30–60 дней.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ: нифуртимокс* 8–10 мг/кг/сут внутрь в течение 90–120 дней

*Препараты нельзя купить в США: обращайтесь в фармацевтический отдел CDC.

ПРОФИЛАКТИКА ЗАРАЖЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Возбудители Бактериальных кишечных инфекций

- Риск развития бактериальных кишечных инфекций существенно возрастает на фоне ВИЧ-инфекции и иммунодефицита. Наиболее высок риск заражения *Salmonella* (*JID* 1987; 156:998; *AIDS* 1992; 6:1495; *CID* 1995; 21:S84), также повышается риск заражения *Shigella* (*CID* 2007; 44:327) и *Campylobacter* (*Ann Intern Med* 1984; 101:187). Инфицирование происходит в основном через зараженные пищевые продукты или воду, реже при контакте с фекалиями.
- **Рекомендации по профилактике:** 1) мытье рук; 2) воздерживаться от употребления сырых и полусырых яиц и других продуктов, которые часто заражены *Salmonella*; 3) воздерживаться от употребления недостаточно термически обработанного мяса; 4) не допускать возможного распространения возбудителей с загрязненных разделочных досок, ножей, рук и т. д.
- **Во время пребывания в развивающихся странах:** не есть блюда из недостаточно термически обработанного мяса, не пить водопроводную воду и воздержаться от употребления льда из водопроводной воды (можно употреблять воду, которую кипятили более одной минуты, или обеззараженную соединениями йода или хлора), непастеризованного молока и сырых овощей.

ТОКСОПЛАЗМОЗ

В большинстве случаев заражение происходит при контакте с содержащим возбудителя калом инфицированных кошек, с землей, а также при употреблении недостаточно термически обработанного мяса. Пациентам, у которых нет антител к токсоплазме, следует: 1) не употреблять недостаточно термически обработанные свинину, говядину и оленину; 2) мыть руки после работы в саду, касания руками сырого мяса или смены наполнителя в кошачьем лотке; 3) мыть сырые овощи и воздерживаться от употребления овощей в сыром виде; 4) воздерживаться от смены наполнителя в кошачьем лотке, не выпускать кошек на улицу и кормить их фабричными кормами или хорошо термически обработанным мясом.

КРИПТОСПОРИДИОЗ

Источниками инфекции являются кал инфицированных людей и животных, зараженные продукты питания и вода. Меры профилактики наиболее важны при снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня <200 мкл$^{-1}$. ВИЧ-инфицированным пациентам следует 1) избегать контактов с калом лиц, возможно, зараженных криптоспоридиозом, а также с калом домашних животных, особенно кошек и собак в возрасте до 6 месяцев; 2) отказаться от сексуальных ласк, во время которых на слизистую рта могут попасть частицы кала; 3) воздерживаться от питья воды из рек и озер; 4) воздерживаться от поедания сырых устриц. Во время вспышек, обусловленных распространением возбудителя с водой, следует кипятить воду не менее 3 минут, фильтровать воду через фильтр с порами 1 мкм или использовать бутилированную воду (см. сайт www.bottledwater.org или позвоните по телефону 1-703-683-5213). Обратите внимание, что рифабутин и азитромицин могут оказывать профилактическое действие. Также обратите внимание, что производство бутилированной воды не регламентируется и содержимое многих имеющихся в продаже бутылок с водой не отличается от воды из муниципальных источников водоснабжения, состав которой регламентирован.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

4. АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Таблица 4.1. Антиретровирусные препараты, одобренные FDA для лечения ВИЧ-инфекции

Непатентованное (генерическое) название (аббревиатура)	Патентованное (торговое) название	Производитель	Дата одобрения FDA
Зидовудин (AZT, AZT)	*Ретровир*	GlaxoSmithKline (ViiV)	Март 1987 г.
Диданозин (ddI)	*Видекс*	Bristol Myers-Squibb	Октябрь 1991 г.
Зальцитабин (ddC)*	*Хивид*	Hoffmann-La Roche	Июнь 1992 г.
Ставудин (d4T)	*Зерит*	Bristol Myers-Squibb	Июнь 1994 г.
Ламивудин (3TC)	*Эпивир*	GlaxoSmithKline (ViiV)	Ноябрь 1995 г.
Саквинавир в твердых желатиновых капсулах (SQV-hgc)	*Инвираза*	Hoffmann-La Roche	Декабрь 1995 г.
Ритонавир (RTV)	*Норвир*	Abbott Laboratories	Март 1996 г.
Индинавир (IDV)	*Криксиван*	Merck	Март 1996 г.
Невирапин (NVP)	*Вирамун*	Boehringer Ingelheim	Июнь 1996 г.
Нелфинавир (NFV)	*Вирасепт*	Pfizer (ViiV)	Март 1997 г.
Делавирдин (DLV)	*Рескриптор*	Pfizer (ViiV)	Апрель 1997 г.
Зидовудин/ламивудин (AZT/3TC)	*Комбивир*	GlaxoSmithKline (ViiV)	Сентябрь 1997 г.
Саквинавир в мягких желатиновых капсулах (SQV-sgc)*	*Фортоваза*	Hoffmann-La Roche	Ноябрь 1997 г.
Эфавиренз (EFV)	*Сустива*	DuPont Pharmaceuticals	Сентябрь 1998 г.
Абакавир (ABC)	*Зиаген*	GlaxoSmithKline (ViiV)	Февраль 1999 г.
Ампренавир (APV)*	*Агенераза*	GlaxoSmithKline (ViiV)	Апрель 1999 г.
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	*Калетра*	Abbott Laboratories	Сентябрь 2000 г.
Зидовудин/ламивудин/абакавир (AZT/3TC/ABC)	*Тризивир*	GlaxoSmithKline (ViiV)	Ноябрь 2000 г.
Тенофовир дизопроксила фумарат (TDF)	*Виреад*	Gilead Sciences	Октябрь 2001 г.
Энфувиртид (ENF)	*Фузеон*	Hoffmann-La Roche	Март 2003 г.
Атазанавир (FTC)	*Реатаз*	Bristol Myers-Squibb	Июнь 2003 г.
Эмтрицитабин (FTC)	*Эмтрива*	Gilead Sciences	Июль 2003 г.
Фосампренавир (FPV)	*Лексива*	GlaxoSmithKline (ViiV)	Ноябрь 2003 г.
Ламивудин/абакавир (3TC/ABC)	*Эпзиком*	GlaxoSmithKline (ViiV)	Август 2004 г.
Тенофовир/эмтрицитабин (TDF/FTC)	*Трувада*	Gilead Sciences	Август 2004 г.
Типранавир (TPV)	*Аптивус*	Boehringer Ingelheim	Июнь 2005 г.
Дарунавир (DRV)	*Презиста*	Tibotec (Janssen)	Июнь 2006 г.
Эфавиренз/тенофовир/эмтрицитабин (EFV/TDF/FTC)	*Атрипла*	Gilead Sciences/ Bristol Myers-Squibb	Июль 2006 г.
Маравирок (MVC)	*Селзентри*	Pfizer (ViiV)	Август 2007 г.
Ралтегравир (RAL)	*Исентресс*	Merck	Октябрь 2007 г.
Этравирин (ETR)	*Интеленс*	Tibotec (Janssen)	Январь 2008 г.
Рилпивирин (RPV)	*Эдурант*	Tibotec (Janssen)	Май 2011 г.
Рилпивирин/эмтрицитабин/тенофовир (RPV/FTC/TDF)	*Комплера*	Gilead Sciences	Август 2011 г.

* Выпуск препарата прекращен; препарат отозван с рынка.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Составлены на основании клинических стандартов DHHS (Министерства здравоохранения и социальных служб США) 2011 года, IAS-USA (Американского отделения Международного общества борьбы со СПИДом) 2010 года, Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ 2008 года, Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом 2009 года и клинических стандартов ВОЗ 2010 года (см. ниже).

Цели терапии (клинические стандарты DHHS 2011 года)

КЛИНИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ: снизить заболеваемость и смертность, связанные с ВИЧ-инфекцией и ее лечением. Увеличить продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных и улучшить качество жизни.

ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ: снизить вирусную нагрузку до минимального уровня (предпочтительно до <50 копий/мл) и удерживать ее на этом уровне в течение как можно более длительного времени для того, чтобы остановить прогрессирование заболевания и предотвратить или отсрочить формирование резистентности вируса к препаратам.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ: восстановить функцию иммунной системы — как количественные показатели (повышение количества лимфоцитов CD4 до нормального уровня), так и качественные (восстановление адекватного патоген-специфического иммунного ответа).

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ: составлять комбинированные схемы лечения таким образом, чтобы достичь клинических, вирусологических и иммунологических целей и при этом сохранить возможности использования как можно более широкого спектра антиретровирусных препаратов в будущем, снизить риск побочных эффектов и токсичного действия препаратов и облегчить пациенту соблюдение режима лечения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ: уменьшить число случаев передачи ВИЧ.

Когда начинать лечение

Решение вопроса о начале терапии в большинстве случаев определяется готовностью пациента начать терапию и количеством лимфоцитов CD4 (см. таблицы 4.2–4.6).

Когда начинать АРТ. Крупных всесторонних проспективных рандомизированных исследований, результатами которых следовало бы руководствоваться при принятии решений о начале АРТ, не проводилось. Практически во всех современных руководствах международного уровня рекомендуется начинать терапию пациентам, которые «готовы» к пожизненному приему препаратов и у которых есть СПИД-индикаторное заболевание или количество лимфоцитов CD4 <350 мкл$^{-1}$. В действующих клинических стандартах европейских стран и клинических стандартах ВОЗ сохраняется пороговое значение количества лимфоцитов CD4 для начала терапии, равное 350 мкл$^{-1}$; исключение составляют пациенты с сопутствующими заболеваниями и состояниями, такими, как СПИД-индикаторные заболевания, туберкулез и беременность (см. таблицы 4.4–4.6). В текущих клинических стандартах США (стандарты DHHS 2011 года и стандарты IAS-USA 2010 года) рекомендуется начинать АРТ пациентам с количеством лимфоцитов CD4 <500 мкл$^{-1}$, также следует рассматривать возможность начала АРТ пациентам с количеством лимфоцитов CD4 >500 мкл$^{-1}$ (или предлагать таким пациентам начать лечение). Пациент должен быть готов начать терапию и не принадлежать к категории «длительных непрогрессоров» (см. стр. 14). Важно подчеркнуть, что срочность начала АРТ, сила и степень обоснованности рекомендаций коррелируют со снижением количества лимфоцитов CD4. Срок начала АРТ помимо «готовности пациента» зависит от наличия сопутствующих заболеваний, возраста, риска передачи ВИЧ другим людям, скорости снижения количества лимфоцитов CD4, вирусной нагрузки и беременности. В таблицах ниже приведены показания к началу АРТ из клинических стандартов DHHS 2011 года и IAS-USA 2010 года практически для всех категорий ВИЧ-инфицированных пациентов.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Клинические стандарты DHHS (2011 г.)

Таблица 4.2. Показания к началу антиретровирусной терапии: клинические стандарты DHHS, редакция от 11 января 2011 г.

Показания к началу АРТ

- Количество лимфоцитов CD4 <500 мкл$^{-1}$
- Количество лимфоцитов CD4 >500 мкл$^{-1}$. АРТ либо следует начинать, по возможности, всем пациентам, либо назначать в индивидуальном порядке на усмотрение врача*
- Независимо от количества лимфоцитов CD4: ВИЧ-ассоциированная нефропатия, беременность, сопутствующий гепатит В при наличии показаний к его лечению

* Голоса членов комитета разделились пополам: 50% отдали свои голоса за рекомендацию «АРТ начинать необязательно, на усмотрение врача» и 50% — за рекомендацию «АРТ следует предлагать всем пациентам».

Клинические стандарты IAS-USA 2010 г.

Таблица 4.3. Показания к началу антиретровирусной терапии: клинические стандарты IAS-USA 2010 г. (*JAMA* 2010; 304:32)

Стадия заболевания	Рекомендации
Хроническая ВИЧ-инфекция, симптоматическое течение	Начать АРТ.
Бессимптомное течение	
CD4 <500 мкл$^{-1}$	Начать АРТ.
CD4 >500 мкл$^{-1}$	Рассмотреть возможность начала терапии.
Обстоятельства в пользу начала терапии независимо от количества лимфоцитов CD4	• скорость снижения количества лимфоцитов CD4 >100 мкл$^{-1}$ в год: • вирусная нагрузка >100 000 копий/мл; • высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний; • оппортунистические инфекции, включая туберкулез; • высокий риск передачи ВИЧ другим людям; • ВИЧ-ассоциированная нефропатия; • возраст старше 60 лет; • хронический гепатит В; • хронический гепатит С.

Клинические стандарты Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ 2008 г.

Таблица 4.4. Показания к началу антиретровирусной терапии: клинические стандарты Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ 2008 г. (*HIV Med* 2008; 9:563)

Показания к началу АРТ

Первичная ВИЧ-инфекция

- Клинические исследования
- Неврологические нарушения, количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ в течение трех месяцев или наличие СПИД-индикаторного заболевания или состояния

Установившаяся (хроническая) ВИЧ-инфекция

- Количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$
- Количество лимфоцитов CD4 201–350 мкл$^{-1}$, «когда пациент готов начать терапию»
- Количество лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$ + наличие характерных для ВИЧ-инфекции заболеваний или состояний, или сопутствующий гепатит В при наличии показаний к его лечению, или сопутствующий гепатит С («в некоторых случаях»), или процентное содержание CD4 <14%, или сердечно-сосудистое заболевание, или высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (риск по Фремингемской шкале >20% в течение 10 лет)

СПИД (за исключением больных туберкулезом с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Клинические стандарты Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом, 5-я редакция (2009 г.)

Таблица 4.5.Показания к началу антиретровирусной терапии: клинические стандарты по антиретровирусной терапии Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом (EACS) 2009 г.

Категория ВИЧ-инфицированных	Показания
Первичная ВИЧ-инфекция	СПИД-индикаторное заболевание или состояние, количество лимфоцитов CD4 < 350 мкл$^{-1}$ в течение более 3 месяцев. Рассматривать возможность начала терапии при тяжелых или длительных клинических проявлениях, особенно со стороны ЦНС.
Хроническая ВИЧ-инфекция, симптоматическое течение	Рекомендуется начать АРТ.
Бессимптомное течение	
CD4 <350 мкл$^{-1}$	Рекомендуется начать АРТ.
CD4 350–500 мкл$^{-1}$	Рекомендуется начать АРТ при наличии сопутствующий инфекции ВГВ или ВГС, «недостаточности какого-либо органа». «Рассматривать возможность начала терапии» при вирусной нагрузке >100 000 копий/мл, беременности, онкологическом заболевании, высоком риске сердечно-сосудистого заболевания, скорости снижения количества лимфоцитов CD4 >50^{-1}00 мкл$^{-1}$ в год.
CD4 >500 мкл$^{-1}$	Можно предложить пациенту начать АРТ, если у пациента >1 показания, перечисленного в графе «CD4 350–500 мкл$^{-1}$».
При любом количестве лимфоцитов CD4	Можно предложить пациенту начать АРТ (в индивидуальном порядке).

Клинические стандарты ВОЗ (2010 г.)

Таблица 4.6. Показания к началу антиретровирусной терапии: клинические стандарты ВОЗ 2010 г.

Клиническая ситуация	Кол-во лимфоцитов CD4
Любая стадия ВОЗ	CD4 <350 мкл$^{-1}$
III–IV стадия ВОЗ	Любое количество лимфоцитов CD4
Туберкулез (активная форма)	Любое количество лимфоцитов CD4
Беременность	CD4 <350 мкл$^{-1}$ или III–IV стадия ВОЗ
Гепатит В, требующий лечения	Любое количество лимфоцитов CD4

* Клинические стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ

- Клиническая стадия I: бессимптомное течение или ПГЛ, повседневная физическая активность не ограничена.
- Клиническая стадия II: потеря веса <10% от исходного, минимальные поражения кожи и слизистых, обострение опоясывающего лишая <5 лет назад, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей и/или симптоматическое течение, не снижающее уровень повседневной физической активности;
- Клиническая стадия III: потеря веса >10% от исходного, продолжающаяся более месяца диарея неясного генеза, продолжающаяся более месяца лихорадка неясного генеза, кандидозный стоматит (молочница), волосатая лейкоплакия слизистой полости рта, туберкулез легких, развившийся в течение года, предшествовавшего осмотру, или тяжелая бактериальная инфекция и/или в течение месяца, предшествовавшего осмотру, пациент проводил в постели менее 50% времени бодрствования;
- Клиническая стадия IV: СПИД согласно диагностическим критериям CDC и/или в течение месяца, предшествовавшего осмотру, пациент проводил в постели более 50% времени бодрствования.

- **Когортные исследования**. В NA-ACCORD (North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design — «Североамериканское партнерство по научным исследованиям и проектам в области когортных исследований ВИЧ-инфекции») были объединены данные 22 когортных исследований, проведенных в Северной Америке; при анализе данных более 8000 пациентов и 61 798 пациенто-лет наблюдения было установлено, что у ВИЧ-инфицированных, начавших по-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

лучать АРТ при количестве лимфоцитов CD4 350–500 мкл$^{-1}$, продолжительность жизни статистически значимо выше, чем у начавших получать АРТ на фоне количества лимфоцитов CD4 <350 мкл$^{-1}$ (ОШ=1,7; p <0,001), равно как и у ВИЧ-инфицированных, начавших получать АРТ при количестве лимфоцитов CD4 >500 мкл$^{-1}$ по сравнению с начавшими получать АРТ при количестве лимфоцитов CD4 <500 мкл$^{-1}$ (ОШ 1,94; *p*<0,001) (*NEJM* 2009; 360:1815).
В других когортных исследованиях также было показано благоприятное влияние АРТ, начатой при высоких показателях лимфоцитов CD4, на выживаемость пациентов, в том числе в исследовании HIV-CASUAL Collaboration (*AIDS* 2010; 24:123), в котором были объединены данные 12 когортных исследований с участием 62 760 ВИЧ-инфицированных пациентов. В этом исследовании отношение шансов для выживаемости обратно коррелировало с количеством лимфоцитов CD4 в отсутствие терапии: <100 мкл$^{-1}$: 0,29; 200–350 мкл$^{-1}$: 0,55 and >500 мкл$^{-1}$: 0,77.

- **Активация иммунной системы.** Предполагается, что последствия активации иммунной системы лежат в основе заболеваемости и смертности, связанных с ВИЧ-инфекцией. К таким последствиям относятся большинство не-СПИД-индикаторных заболеваний, которые сейчас стали преобладающими у ВИЧ-инфицированных, в том числе сердечно-сосудистые заболевания, ускоренное старение, заболевания печени и костей, метаболические расстройства, не-СПИД-индикаторные злокачественные опухоли и, возможно, расстройства нейрокогнитивной функции (*NEJM* 2006; p355:2287; *Infect Dis Annu Rev Med* 2011; 62:141; *BMJ* 2009; 338:3172). Эти осложнения наблюдаются у пациентов с любым количеством лимфоцитов CD4, и их частота коррелирует с уровнем повышения биомаркеров иммунной дисфункции, в том числе СРБ (измеренного высокочувствительным методом), ИЛ-6 и D-димера (*Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5:498; *PLoS Med* 2008; 5:e203). На фоне АРТ уровни этих маркеров снижаются, но не до нормальных значений (*AIDS* 2010; 24:1657; *PLoS Med* 2008; 5:e203; *CID* 2009; 48:350; *PLoS Med* 2006;42:426).
- **Стоимость.** Стоимость рекомендуемых в настоящее время к применению схем АРТ составляет около 12 000 долларов в год независимо от количества лимфоцитов CD4 (*AIDS* 2010; 24:2705). Экономическая эффективность АРТ у пациентов с низким количеством лимфоцитов CD4 определенно доказана (*CID* 2006; 42:1003), однако экономическая эффективность назначения АРТ в соответствии с более высокими пороговыми значениями количества лимфоцитов CD4 еще не установлена. Важно учитывать, что в ближайшие несколько лет стоимость АРТ уменьшится благодаря появлению непатентованных (генерических) препаратов, в том числе 3TC, EFV, SQV и NVP. Результаты по крайней мере одного анализа показали, что начало АРТ при количестве лимфоцитов CD4 >500 мкл$^{-1}$ более экономически эффективно, чем начало АРТ при количестве лимфоцитов CD4 <350 мкл$^{-1}$ (*NEJM* 2001; 344:824).
- **Риск передачи ВИЧ.** Установлена сильная корреляция между уровнем вирусной нагрузки и вероятностью передачи ВИЧ (*NEJM* 2000; 342:921). Эти данные настолько убедительны, что позволили сделать предположение о том, что при достижении неопределяемой вирусной нагрузки на фоне АРТ устраняется риск передачи ВИЧ половым путем (*Bulletin des Medicins Suisses* 2008; 89:5), и, согласно математической модели ВОЗ, лечение всех инфицированных людей остановит эпидемию ВИЧ-инфекции (*Lancet* 2009; 373:48). Хотя возможность реализации этой стратегии на практике оспаривается, не вызывает сомнений, что лечение ВИЧ-инфицированных является основной стратегией профилактики (*CID* 2010; 51:725). Это подтвердилось результатами исследования HPTN 052, крупного многонационального исследования, в котором ранее начало АРТ сопровождалось снижением частоты передачи ВИЧ половым путем серонегативным партнерам на 96% по сравнению с поздним началом АРТ (*NEJM* 2011, в печати).
- **Стремление ограничить** раннее начало АРТ в прошлом в основном было связано с опасениями, касающимися возможных отдаленных осложнений приема антиретровирусных препаратов и прогностического увеличения распространенности резистентных штаммов ВИЧ. Тем не менее, 25-летний опыт применения 23 антиретровирусных препаратов свидетельствует о том, что современные схемы АРТ в целом хорошо переносятся, кроме того, за 15 лет применения ВААРТ опасения, касающиеся отдаленных токсических эффектов препаратов, уменьшились, в том числе вследствие снижения применения препаратов с предсказуемыми отдаленными побочными эффектами, таких, как d4T, ddI, ddC и IDV. Опасения, касающиеся увеличения частоты возникновения резистентных штаммов, были развеяны с помощью секвенирования, которое показало снижение частоты передачи резистентных штаммов, что предположительно связано с более ранним началом эффективной АРТ (*JAIDS* 2009; 51:450).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Аргументы против «раннего начала АРТ»

- **Пороговая величина количества лимфоцитов CD4.** На основании когортных данных получены убедительные доказательства необходимости начала АРТ при количестве лимфоцитов CD4 ≤350 мкл$^{-1}$ (*NEJM* 2010; 363:257), однако когортные данные в отношении пользы АРТ у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$ (*CID* 2003; 37:951; *JID* 2006; 194:612), достаточно противоречивы (*JID* 2008; 197:1133; *JID* 2008; 197:1084).
- **Рандомизированное исследование.** Оптимальный метод получения данных, необходимых для принятия важных клинических решений в медицине — проведение рандомизированных клинических исследований. Такие исследования с применяющимися в настоящее время антиретровирусными препаратами не проводились, однако подходящее исследование (START) проводится в настоящее время и может дать ответ исходя из высококачественных доказательных данных, полученных в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании.
- **Стоимость.** Стоимость АРТ в настоящее время составляет приблизительно 12 000 долл. в год при количестве лимфоцитов CD4 >500 мкл$^{-1}$ (*AIDS* 2010; 24:2705).
- **Отдаленные токсические эффекты.** Отдаленные осложнения антиретровирусной терапии в основном неизвестны вследствие отсутствия данных о длительном применении препаратов. Например, в исследованиях D:A:D (*JID* 2010; 201:318) и SMART (*NEJM* 2006; 355:2283) были выявлены непредвиденные связи между применением антиретровирусных препаратов и некоторыми осложнениями со стороны сердца, костной ткани и почек.

Факторы, которые следует учитывать при принятии решения о назначении антиретровирусной терапии

В клинических стандартах DHHS 2011 года и (или) IAS-USA 2010 года выделены следующие категории пациентов, которым следует назначать АРТ независимо от количества лимфоцитов CD4:

- Беременность: цель лечения состоит в предупреждении перинатальной передачи ВИЧ, а также в лечении ВИЧ-инфекции у матери (см. стр. 152).
- ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ-АН), поскольку она может развиваться при относительно высоком количестве лимфоцитов CD4 и доказан профилактический эффект АРТ (см. стр. 519).
- Сопутствующий гепатит В — для проведения супрессивной терапии ВИЧ-инфекции и гепатита В препаратами, обладающими активностью против обоих вирусов. Лечение только одной из этих инфекций увеличивает риск возникновения резистентности другого вируса и часто требует применения субоптимальных доз препаратов (см. стр. 462).
- Пациенты из группы риска передачи ВИЧ половым путем (например, пациенты с серонегативными партнерами) — на основании приведенных выше данных о снижении риска передачи ВИЧ от пациентов, получающих вирусологически эффективную АРТ.
- Быстрое снижение количества лимфоцитов CD4 — логичное показание, хотя оценивать скорость снижения количества лимфоцитов CD4 следует с осторожностью, учитывая существенную вариабельность результатов измерений данного показателя, обусловленную методикой измерения. «Быстрой» предложено считать скорость снижения лимфоцитов CD4, превышающую 100 мкл$^{-1}$ в год (см. стр. 39).
- Высокая вирусная нагрузка (>100 000 копий/мл), на фоне которой снижение количества лимфоцитов CD4 происходит быстрее, хотя некоторые специалисты не считают эту зависимость достаточно устойчивой (*JAMA* 2006; 296:498; *Lancet* 2007; 370:407), а подтверждающие эту зависимость данные недостаточно убедительны (см. таблицу 4.2).
- Возраст тоже следует учитывать, поскольку с возрастом скорость прогрессирования заболевания увеличивается, а прирост лимфоцитов CD4 на фоне АРТ выражен в меньшей степени, предположительно вследствие истощения резерва тимуса (*Nature* 1998; 396:690; *Ann Intern Med* 2008; 148:178 и таблицу 4.7). В клинических стандартах IAS-USA 2010 года рекомендуется начинать АРТ независимо от количества лимфоцитов CD4 пациентам старше 60 лет.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Острая ВИЧ-инфекция: получены некоторые доказательства отдаленной пользы начала АРТ в периоде острой ВИЧ-инфекции (*PloS Med* 2004; 1:e36; *AIDS* 2004; 18:709), в том числе: 1) снижение передачи ВИЧ в периоде высокого риска (*Ann Intern Med* 2007;46:591; *NEJM* 352: 1873; *AIDS* 2011; 25:941); 2) уменьшение симптомов острой инфекции; 3) возможно, снижение «равновесной точки» вирусной нагрузки и (или) замедление прогрессирования болезни (*JID* 2007; 195:1762; *JID* 2010; 202:S2:S278). Назначение антиретровирусной терапии при острой ВИЧ-инфекции или вскоре после заражения необязательно; рекомендуется участие в клиническом исследовании.

Прогноз в отношении выживаемости

- Конкретные данные по некоторым перечисленным факторам риска можно получить с помощью «Калькулятора рисков», созданного на основании базы данных 40 000 пациентов и обновленного 5 июня 2007 года (таблица 4.7 — см. сайт www.art-cohort-collaboration.org). Программа-калькулятор позволяет определить риск на момент начала АРТ или через 6 месяцев после начала АРТ, чтобы учесть ответ на терапию. Вероятность неблагоприятного исхода в наибольшей мере повышают низкое количество лимфоцитов CD4 (столбец 1), переход болезни в стадию СПИДа (сравните столбцы 2+3 и 4), употребление инъекционных наркотиков (сравните столбцы 2+3 и 5) и пожилой возраст (сравните столбцы 6 и 7). Вирусная нагрузка в меньшей степени определяет вероятность неблагоприятного исхода (сравните столбцы 3 и 2). Например, у не получающего АРТ ВИЧ-инфицированного в возрасте 30–39 лет с количеством лимфоцитов CD4 300 мкл$^{-1}$ и вирусной нагрузкой 50 000 копий/мл вероятность смерти в ближайшие 5 лет составляет 3,1%, она возрастает до 7,7%, если пациент старше 50 лет, не меняется, если вирусная нагрузка превышает 100 000 копий/мл, и повышается до 9,1%, если пациент является потребителем инъекционных наркотиков. В таблице ниже показаны прогнозы в отношении выживаемости в зависимости от количества лимфоцитов CD4 (столбец 1), вирусной нагрузки (столбец 2), диагноза СПИДа в анамнезе (столбец 3), принадлежности пациента к категории ПИН (столбец 5) и возраста (столбцы 6 и 7).
- Программа-калькулятор VACS (Veterans Aging Study Cohort Project — проект «Когортное исследование старения ВИЧ-инфицированных ветеранов») является более поздней версией программы-калькулятора риска, которая учитывает дополнительные факторы, в том числе анемию, заболевания печени, заболевания почек и сопутствующий гепатит С — всего 7 переменных с 24 точками перехода. По-видимому, эта программа позволяет точнее рассчитать вероятность выживаемости (*HIV Med* 2010; 11:143). См. сайт www.vacohort.org.

Таблица 4.7. Переменные, определяющие риск развития СПИД-ассоциированного осложнения или смерти в течение 5 лет у пациента в возрасте 30–39 лет

Кол-во лимфоцитов CD4	Вирусная нагрузка, копий/мл		СПИД*	ПИН*	Возраст* 16–29 лет	Возраст* >50 лет
	<100 000	>100 000				
1	2	3	4	5	6	7
<25	22%†	26%	46%	40%	23%	35%
25–49	19%	23%	42%	35%	21%	31%
50–99	18%	22%	39%	33%	19%	29%
100–199	12%	15%	28%	24%	13%	21%
200–349	8%	10%	10%	15%	8%	13%
>350	6%	8%	8%	13%	7%	11%

* Вирусная нагрузка на уровне 100 000 копий/мл
** Риск возникновения СПИД-индикаторного заболевания (состояния) или наступления смерти

Данные взяты из «Калькулятора рисков», разработанного «Партнерством в области когортных исследований АРТ» (ART Cohort Collaboration) на основании результатов анализа данных 40 000 пациентов. Последнее обновление 5 июня 2007 г. (*AIDS* 2007; 21:1185).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Начальная схема АРТ

Выбор комбинации препаратов для начальной терапии

Схемы АРТ, которые наиболее широко назначаются, лучше всего изучены и рекомендуются к применению практически во всех клинических стандартах, включают два препарата класса НИОТ в комбинации с препаратом класса ННИОТ, с усиленным ритонавиром препаратом класса ИП или с RAL (см. таблицы 4.8–4.11).

FTC/TDF — наиболее предпочтительная комбинация НИОТ, исходя из удобства приема препаратов, высокой противовирусной активности, широкого опыта применения, хорошей переносимости и низкой токсичности. ABC/3TC считается альтернативной парой НИОТ. Обе пары НИОТ выпускаются в виде комбинированных лекарственных препаратов, которые принимают по одной таблетке или капсуле один раз в сутки.

- **3TC и FTC:** практически все начальные схемы АРТ включают 3TC и FTC; эти препараты почти идентичны за исключением продолжительности периода полувыведения; оба препарата почти полностью лишены побочных эффектов; оба препарата обладают активностью против вируса гепатита B (поэтому у пациентов с сопутствующей инфекцией ВГВ прекращение приема этих препаратов может вызвать тяжелое обострение гепатита B); наконец, оба препарата обеспечивают селекцию штаммов с мутацией 184V. Продолжение приема 3TC или FTC в присутствии штаммов с мутацией 184V обеспечивает остаточный (сниженный) противовирусный эффект и не повышает вероятность появления других мутаций резистентности к НИОТ.
- **Комбинация TDF/FTC** входит в состав комбинированных препаратов *Трувада* (TDF+FTC), *Атрипла* (TDF+FTC+EFV) и *Комплера* (TDF+FTC+RPV) , что обеспечивает возможность приема этой пары НИОТ в виде одной таблетки в сутки. В исследовании, в котором сравнивались пары НИОТ AZT/3TC и TDF/FTC (каждая пара в комбинации с EFV), в группе лечения TDF/FTC через 144 недели результаты были лучше: у большей доли пациентов было достигнуто снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл (80% против 70%); прирост количества лимфоцитов CD4 был более выражен (средний прирост составил 312 против 271 мкл$^{-1}$), меньшая доля пациентов прекратила прием терапии из-за побочных эффектов (4% против 9%). Кроме того, в группе TDF/FTC была менее выражена атрофия подкожной жировой клетчатки на конечностях, которая оценивалась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА), и реже возникала мутация резистентности M184V (*NEJM* 2006; 354:251; *JAIDS* 2006; 43:535). В сравнительном исследовании (ACTG 5202) комбинаций TDF/FTC и ABC/3TC (каждая комбинация назначалась в сочетании либо с ATV/r, либо с EFV), у пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл, получавших ABC/3TC, отмечалась повышенная частота вирусологической неэффективности лечения, было больше побочных эффектов и случаев замены НИОТ (*NEJM* 2009; 361:2230). У пациентов с исходной вирусологической нагрузкой <100 000 копий/мл показатели частоты вирусологического ответа существенно не различались, хотя отмечались различия в конечных точках профиля безопасности в пользу комбинации TDF/FTC (*Ann Intern Med* 2011; 154:445). В некоторых других исследованиях, в которых проводилось сравнение комбинаций TDF/FTC и ABC/3TC, не было выявлено различий в клинических конечных точках (*AIDS* 2009; 23:1547). К недостаткам TDF относятся плохое проникновение в ЦНС (клиническая значимость неясна), токсическое действие на почки и более выраженное снижение минеральной плотности костной ткани по сравнению с другими препаратами. Из-за потенциальной нефротоксичности TDF лучше не назначать пациентам с болезнью почек и клиренсом креатинина <50 мл/мин, и всем пациентам, получающим TDF, следует регулярно определять показатели функции почек. Четких рекомендаций по наблюдению за показателями минеральной плотности костной ткани у пациентов, получающих TDF, нет, однако следует проявлять осторожность при лечении пациентов с остеопорозом и остеопенией. Как TDF, так и FTC обладают активностью против ВГВ, что делает эту пару НИОТ в комбинации с третьим антиретровирусным препаратом предпочтительной для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом B (*NEJM* 2007; 356:1445; *Hepatology* 2006; 44:1110; *CID* 2010; 51:1201).
- **Комбинация ABC/3TC** выпускается в виде комбинированного препарата (*Эпзиком*) для приема один раз в сутки в сочетании с третьим препаратом. Раньше применение ABC было сопряжено с риском развития потенциально опасной реакции гиперчувствительности, однако предварительное типирование на HLA-B*5701 позволяет существенно снизить этот риск (*NEJM* 2008; 358:568).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ABC, в отличие от TDF, не оказывает нефротоксического действия, но, возможно, менее вирусологически эффективен у пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл (см. информацию об исследовании ACTG 5202, см. стр. 178) и, возможно, повышает риск сердечно-сосудистых осложнений. В исследованиях получены противоречивые данные об обоих недостатках этого препарата, поэтому определенные выводы сделать сложно, однако, в клинических стандартах DHHS 2011 года комбинация ABC/3TC указана как альтернатива комбинации TDF/FTC, а в клинические стандарты IAS-USA и европейские клинические стандарты также включено предупреждение о применении ABC у пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой или множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Основные доказательства повышения риска развития инфаркта миокарда (ИМ) на фоне приема ABC были получены при ретроспективном анализе данных исследования D:A:D, включавшего 33 347 пациентов, в котором отношение шансов развития ИМ при приеме ABC составило 1,9 (p<0,003) по сравнению с приемом других антиретровирусных препаратов (*Lancet* 2008; 371:1417). Аналогичная связь также была обнаружена в исследованиях SMART и STEAL (см. стр. 180), но не прослеживалась в нескольких других исследованиях. Данные о более высоком риске вирусологической неэффективности лечения на фоне приема ABC/3TC по сравнению с TDF/FTC были получены в крупном рандомизированном исследовании AGTC 5202, в котором участвовали пациенты, ранее не получавшие АРТ. В этом исследовании с подгруппы пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл была снята маска по причине выраженной разницы в количестве случаев неэффективности лечения, указывающей на преимущество TDF/FTC (*NEJM* 2009; 361:2230). При окончательном анализе данных подгруппы с исходной вирусной нагрузкой <100 000 копий/мл разницы в частоте вирусологической неэффективности лечения выявлено не было (*Ann Intern Med* 2011; 154:445), а в других исследованиях такая разница прослеживалась не всегда (см. стр. 180).

- **Комбинация AZT/3TC** выпускается в виде комбинированного лекарственного препарата (*Комбивир*) и широко применяется с 1997 года. Сейчас появились непатентованные препараты AZT/3TC, и в клинических стандартах DHHS 2011 года эта комбинация НИОТ рассматривается как «приемлемая». Эта комбинация считается лишь «приемлемой» вследствие более низкого вирусологического и иммунологического ответа по сравнению с TDF/FTC, необходимости приема 2 раза в сутки, наличия побочных эффектов, таких как непереносимость со стороны ЖКТ, повышенная утомляемость, угнетение кроветворения, липоатрофия и лактацидоз (см. стр. 387). Результаты опорного исследования GS934, в котором сравнивались AZT/3TC и TDF/FTC (каждая комбинация в сочетании с EFV), приведены выше (*NEJM* 2006; 354:251).
- **Комбинация ddI/3TC или ddI/FTC.** Побочные эффекты ddI включают панкреатит, периферическую нейропатию и лактацидоз. Кроме того, возможна связь между приемом ddI и развитием нецирротической портальной гипертензии. Клинический опыт применения этих комбинаций невелик, и во многих исследованиях комбинаций ddI/3TC или ddI/FTC они либо не сравнивались с другими комбинациями НИОТ, либо сравнивались с нестандартными комбинациями НИОТ. В одном исследовании была продемонстрирована хорошая вирусологическая эффективность схемы ddI/FTC/EFV, принимаемой один раз в сутки (*Antivir Ther* 2003; 8 Suppl 1:594).
- **AZT, d4T и ddI.** В клинических стандартах США и Европы в целом не рекомендуется назначать аналоги тимидина и ddI из-за митохондриальной токсичности (см. стр. 134). В странах с ограниченными ресурсами эти препараты часто назначаются в комбинации с 3TC из экономических соображений и считаются безопасными при условии наблюдения за состоянием пациента. В клинических стандартах DHHS 2011 года AZT отнесен к категории «приемлемых для применения» (см. таблицу 4.8), а в клинических стандартах Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом 2010 года «приемлемыми для применения» считаются AZT и ddI (см. таблицу 4.10).
- **Комбинации двух НИОТ, которые не следует назначать: 3TC/FTC** (одинаковое противовирусное действие), **AZT/d4T** (антагонисты), **ddI/d4T** (токсичность), **TDF/ddI** (высокая частота вирусологической неэффективности, формирования резистентности вируса, усиление токсичности ddI и стертый иммунологический ответ (слабо выраженный прирост количества лимфоцитов CD4)).
- **Комбинация AZT/3TC/ABC** уступает комбинации AZT/3TC/EFV у ранее не получавших АРТ пациентов (*NEJM* 2004; 350:1850). Эта «схема из трех НИОТ» была «предпочтительной схемой

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

лечения» для ранее не получавших АРТ пациентов до опубликования результатов исследования ACTG 5095 в 2003 году (см. стр. 235). Тем не менее, по-видимому, это наилучшая комбинация из всех изученных схем АРТ из трех НИОТ.

- **Сравнение ИП/r- и ННИОТ-содержащих схем АРТ.** ACTG 5142 — важное исследование, в котором оценивались относительные преимущества ИП/r- и ННИОТ-содержащих схем АРТ. Согласно показателям, полученным через 96 недель терапии, схема EFV + 2 НИОТ превосходит по вирусологической эффективности (доле пациентов, у которых было достигнуто снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл) схему LPV/r + 2 НИОТ (89% против 77%, p=0,006). Однако в группе LPV/r был зарегистрирован более выраженный прирост медианы количества лимфоцитов CD4 (+285 мкл$^{-1}$ против +240 мкл$^{-1}$, p=0,01), и у пациентов с вирусологической неэффективностью схемы с LPV/r обнаруживалось меньше мутаций резистентности вируса (0 против 16) (*NEJM* 2008; 358:2095) (см. стр. 239). Высоким барьером к формированию резистентности обладают также другие ИП/r-содержащие схемы АРТ, включающие DRV/r, ATV/r, FPV/r и SQV/r. Защита от формирования мутаций резистентности также в целом распространяется на входящие в схему НИОТ. Напротив, при вирусологической неэффективности схемы, включающей EFV или NVP, часто возникает резистентность вируса не только к EFV или NFV, но и к некоторым входящим в схему НИОТ (см. таблицу 4.18).
- **EFV.** Во всех клинических стандартах эфавиренз отнесен к категории «предпочтительных» третьих препаратов для лечения ранее не получавших АРТ пациентов в основном из-за того, что по данным крупных клинических исследований пока ни одна схема АРТ не превзошла схему с EFV по вирусологической эффективности. К другим преимуществам схем с EFV относится наличие комбинированной лекарственной формы, включающей три антиретровирусных препарата, для приема одной таблетки один раз в сутки. Она широко используется с момента одобрения FDA в 1998 году, поэтому у этой комбинации более длительный опыт применения, чем у любой другой схемы выбора для лечения ранее не получавших АРТ пациентов. Основные проблемы, связанные с применением EFV, включают низкий генетический барьер к формированию резистентности, тератогенное действие, не позволяющее применять EFV в первом триместре беременности, а также у женщин, которые могут забеременеть, и частые побочные эффекты со стороны ЦНС (неврологические и психические расстройства) в раннем периоде лечения, с риском развития более тяжелых или длительных нарушений психики у небольшой доли пациентов. Помимо этого, опасения вызывает относительно высокая частота исходной резистентности к EFV (см. стр. 239), учитывая возможность того, что при исходном стандартном генотипировании минорные штаммы с резистентностью к EFV могут не выявиться (*JID* 2010; 201:662). Также остается неопределенность в отношении отдаленного влияния препарата на психическое состояние пациентов (*Drug Saf* 2006; 29:865; *JAIDS* 2006; 29:865), а также в отношении развития метаболических нарушений, в том числе гиперлипидемии (*AIDS* 2009; 23:1109; *JAIDS* 2010; 55:39).
- **ИП.** Многие усиленные ритонавиром ИП обладают сопоставимой противовирусной активностью; это было установлено по результатам рандомизированных клинических исследований с участием ранее не получавших АРТ пациентов, у которых не было выявлено статистически значимых различий в показателях вирусологического ответа (процентных долях пациентов, у которых вирусная нагрузка опустилась до уровня >50 копий/мл после 48 недель лечения, согласно ITT-анализу) на фоне приема схем с ИП/r. Опорные сравнительные исследования LPV/r и других ИП/r:
  - ◊ Исследование KLEAN (см. стр. 268): FPV/r против LPV/r (*Lancet* 2006; 368:476).
  - ◊ Исследование GEMINI (см. стр. 350): SQV/r против LPV/r (*JAIDS* 2009; 50:367).
  - ◊ Исследование CASTLE (см. стр. 191): ATV/r против LPV/r (*Lancet* 2008; 372:646).
  - ◊ Исследование ARTEMIS (см. стр. 217): DRV против LPV/r (*AIDS* 2008; 22:1389).

  В клинических стандартах США в категорию предпочтительных ИП/r для лечения ранее не получавших АРТ пациентов включены ATV/r и DRV/r, препараты, не менее эффективные или превосходящие по вирусологической эффективности LPV/r, по данным исследования CASTLE (см. стр. 191) и ARTEMIS (см. стр. 217) соответственно, при этом характеризующиеся лучшей переносимостью и меньшим влиянием на уровни липидов крови. В клинических исследованиях с участием ранее не получавших АРТ пациентов ни ATV/r, ни DRV/r не уступали по вирусологической эффекивности другим препаратам.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **ATV/r.** Этот препарат сравнивался с EFV в исследовании ACTG 5202 (см. стр. 104–105), включавшем 928 пациентов, рандомизированных для приема TDF/FTC или ABC/3TC в сочетании с EFV или ATV/r. Показатели вирусологической неэффективности (доли пациентов с вирусологической нагрузкой >50 копий/мл) через 96 недель в группах EFV и ATV/r были сопоставимы: 13,5% в группе EFV и 15% в группе ATV/r (*p* = статистически незначимо) (*Ann Intern Med* 2011; 154:445). Однако отмечалась выраженная разница в частоте возникновения мутаций резистентности: у пациентов с неэффективностью схем с EFV мутации резистентности вируса обнаруживались в 54% случаев (у 68 из 126 пациентов), а у пациентов с неэффективностью схем с ATV/r, как и при неэффективности схем с другими усиленными ритонавиром ИП, основные мутации резистентности вируса обнаруживались только в 18% случаев (у 7 из 38 пациентов). У пациентов с неэффективностью схем с ATV/r мутации резистентности к входящим в схему НИОТ также возникают намного реже: 12% против 37% (*p*=0,0003). К недостаткам ATV/r относятся риск пожелтения склер или развития кожной желтухи, прием препарата во время еды, необходимость достаточной степени кислотности желудочного сока для обеспечения биодоступности, редкие случаи нефролитиаза и, возможно, нефротоксическое действие, лекарственные взаимодействия при одновременном применении с TDF или EFV, необходимость коррекции дозы при печеночной недостаточности, плохое проникновение в ЦНС (клиническая значимость неясна). См. стр. 189.
- **DRV/r.** Этот усиленный ритонавиром ИП входит в одну из четырех схем АРТ, включенных в категорию предпочтительных для применения как в клинических стандартах DHHS 2011 года, так и в клинических стандартах IAS-USA 2010 года, однако схема АРТ с DRV/r никогда не сравнивалась с тремя другими предпочтительными схемами АРТ для лечения ранее не получавших АРТ пациентов, указанными в обоих клинических стандартах. Вирусологическая активность и переносимость были установлены в исследовании ARTEMIS: через 96 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 79% из 343 пациентов, получавших начальную схему с DRV/r (один раз в сутки) (*AIDS* 2009; 23:1679). При этом полная супрессия репликации вируса была достигнута у 76% из 141 пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл и у 79% из 269 пациентов с исходным количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$. DRV/r вызывает меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ, чем LPV/r, и в меньшей степени влияет на уровни липидов крови. Преимущества DRV/r по сравнению с ATV/r включают отсутствие гипербилирубинемии и риска развития желтухи, а также возможность приема препарата с ингибиторами протонной помпы (ИПП). К недостаткам относится риск развития сыпи, которая иногда служит показанием к отмене препарата. См. стр. 222.
- **Ралтегравир (RAL).** В исследовании STARTMRK (см. стр. 332) проводилось сравнение EFV и RAL (каждый препарат назначался в комбинации TDF/FTC) среди 566 пациентов, ранее не получавших АРТ (*Lancet* 2009; 374:796). Через 48 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 86% пациентов, получавших RAL, и у 82% пациентов, получавших EFV (разница 4,2%; 95%-й ДИ=1,9–10,3) (см. стр. 333). У пациентов, получавших RAL, быстрее достигалось полное подавление репликации вируса (клинически незначимо), было существенно меньше побочных реакций, приводивших к отмене АРТ, был более выражен прирост количества лимфоцитов CD4 и в меньшей степени повышались уровни липидов крови (*JID* 2011; 203:1204). Через 96 недель (*JAIDS* 2010; 55:39) вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 84% пациентов, получавших EFV, и у 83% пациентов, получавших RAL. В последующем несравнительном исследовании с участием 35 пациентов, получавших RAL в комбинации с ABC/3TC, у 31 (91%) пациента было достигнуто снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл (*HIV Clin Trials* 2010; 11:260). Попытки назначения RAL в режиме один раз в сутки не увенчались успехом (*HIV Clin Trials* 2010; 11:197; *JAC* 2010; 44:145). RAL — мощный ингибитор интегразы, вступающий в лекарственные взаимодействия с очень небольшим количеством препаратов, отличающийся великолепной переносимостью, однако его следует принимать 2 раза в сутки и он обладает низким порогом к формированию резистентности, в том числе перекрестной резистентности к препарату следующего поколения элвитегравиру, но не к долутегравиру. См. стр. 331.
- **Маравирок (MVC).** В клиническом исследовании MERIT сравнивалась эффективность EFV и MVC (каждый препарат назначался в комбинации с AZT/3TC) у пациентов, инфицированных R5-тропным вирусом по результатам скринингового обследования (*JID* 2010; 201:803). Исследование в группе пациентов, получавших MVC один раз в сутки, было прекращено досрочно вследствие слишком высокой частоты случаев вирусологической неэффективности лечения. По результатам, полученным через 48 недель (n=721), MVC уступал EFV по частоте снижения вирусной нагрузки

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

до уровня <50 копий/мл, однако после коррекции результатов с учетом ошибок, выявленных при ретроспективном повторном определении исходного тропизма вируса с помощью более чувствительной тест-системы (применяющейся в настоящее время), оказалось, что обе схемы существенно не различаются по вирусологической эффективности. После коррекции результатов с учетом исходного тропизма вируса обнаружилось, что основные причины отмены терапии в группах лечения были разными. В группе MVC чаще возникала вирусологическая неэффективность терапии (12% против 4%), а в группе EFV чаще возникали побочные эффекты, требующие отмены терапии (4% против 14%). Вирусологические результаты через 96 недель в обеих группах были сопоставимыми: вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 59% пациентов, получавших MVC, и у 63% пациентов, получавших EFV (*HIV Clin Trials* 2010; 11:125). Кроме того, в исследовании MERIT у пациентов, получавших MVC, отмечался более выраженный прирост количества лимфоцитов CD4 через 96 недель (медианный прирост +212 мкл$^{-1}$ против +171 мкл$^{-1}$) (*HIV Clin Trials* 2010; 11:125), более благоприятный липидный профиль (*HIV Clin Trials* 2011; 12:24) и чуть более выраженное снижение маркеров активации иммунной системы (*PLoS One* 2010; 5:e13188) (см. стр. 302).

Выбор начальной схемы АРТ с учетом индивидуальных особенностей пациента (см. таблицу 4.12)

Приведенные выше сведения в основном дают представление об относительной противовирусной активности антиретровирусных препаратов, одобренных к применению на сегодняшний день. При выборе подходящей схемы АРТ необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента, в том числе:

- результаты исследований резистентных свойств вируса, проведенных перед началом АРТ, а также всех ранее проводившихся исследований резистентности;
- сопутствующие заболевания, в том числе болезни сердечно-сосудистой системы, почек, печени, метаболические нарушения, психические расстройства;
- лекарственные препараты, которые пациент принимает постоянно (см. таблицу 4.12);
- беременность или вероятность наступления беременности (см. таблицу 4.38);
- пожелания и возможности пациента, в том числе в отношении количества таблеток, кратности приема препаратов в сутки, необходимости принимать препараты во время еды или натощак (см. таблицу 4.15);
- результаты обследования перед началом АРТ, в том числе количество лимфоцитов CD4 перед началом схемы с NVP и результаты типирования на HLA-B*5701 перед назначением схемы с ABC;
- наличие сопутствующего гепатита В (см. стр. 462);
- острая ВИЧ-инфекция: если АРТ начинают до получения результатов исследования резистентных свойств вируса, обычно рекомендуется назначать схему с усиленным ритонавиром ИП, поскольку пациенты с большей вероятностью инфицируются резистентным к ННИОТ вирусом, чем вирусом, резистентным к ИП.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.8. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии: клинические стандарты DHHS от октября 2011 г.

Схемы выбора (в алфавитном порядке)	ATV/r* + TDF/FTC[†] DRV/r + TDF/FTC[†] EFV[‡] + TDF/FTC[†] RAL + TDF/FTC[†]
Схемы выбора (для беременных)	LPV/r (2 раза в сутки) + ZDV/3TC[†] (комбинация выбора для беременных)
Альтернативные схемы (в алфавитном порядке)	ATV/r* + ABC[#]/3TC[†] DRV/r + ABC[#]/3TC[†] EFV[‡] + ABC[#]/3TC[†] FPV/r (1 или 2 раза в сутки) + (ABC[#]/3TC[†] или TDF/FTC[†]) LPV/r (1 или 2 раза в сутки) + (ABC[#]/3TC[†] или TDF/FTC[†]) RAL + ABC[#]/3TC[†] RPV[§] + (TDF/FTC или ABC[#]/3TC[†])

* ATV и ATV/r нельзя назначать пациентам, получающим ингибитор протонной помпы в дозе, эквивалентной >20 мг/сут омепразола.
[†] 3TC можно заменять на FTC и наоборот.
[‡] EFV не следует назначать во время первого триместра беременности, а также женщинам детородного возраста, которые пытаются забеременеть или не пользуются эффективными средствами контрацепции.
[§] С осторожностью применять RPV у пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл. Применение ингибиторов протонной помпы одновременно с RPV противопоказано.
[#] ABC не следует назначать пациентам с положительными результатами типирования на HLA-B*5701. Применять с осторожностью у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, а также у пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл.
Примечание: см. в клинических стандартах DHHS схемы, принадлежащие к другим категориям: 1) приемлемые схемы; 2) предположительно приемлемые схемы, о которых необходимо получить больше данных; 3) предположительно приемлемые схемы, которые следует применять с осторожностью.

Таблица 4.9. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии: клинические стандарты IAS-USA (*JAMA* 2010; 304:321)

Выберите комбинацию двух НИОТ из второго столбца и третий препарат из третьего столбца		
	Комбинация двух НИОТ	**Третий препарат**
Препараты выбора	TDF/FTC	EFV, ATV/r, DRV/r, RAL
Альтернативные	ABC/3TC	LPV/r, FPV/r, MVC

Таблица 4.10. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии: клинические стандарты Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ 2009 г.

Выберите комбинацию двух НИОТ из второго столбца и третий препарат из третьего столбца		
	Комбинация двух НИОТ	**Третий препарат***
Препараты выбора	ABC/3TC или TDF/FTC	ATV/r, DRV/r, LPV/r, SQV/r (1000/100 мг 2 раза в сутки)
Альтернативные	AZT/3TC, ddI+3TC, ddI+FTC	FPV/r, SQV/r (2000/100 мг 1 раз в сутки), RAL

* Дозы в мг для третьего препарата: ATV/r 300/100 мг 1 раз в сутки; DRV/r 800/100 мг 1 раз в сутки; LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки или 800/200 мг 1 раз в сутки; FPV/r 700/100 мг 2 раза в сутки или 1400/200 1 раз в сутки; RAL 400 мг 2 раза в сутки

Таблица 4.11. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии в условиях ограниченных ресурсов: клинические стандарты ВОЗ 2010 г.

Клиническая ситуация	Схемы АРТ
Стандартная	EFV + (AZT/3TC или TDF/FTC или TDF+3TC); или NVP + (AZT/3TC или TDF/FTC или TDF+3TC)
Сопутствующий гепатит В	(EFV или NVP) + (TDF/FTC или TDF+3TC)
Туберкулез	Как можно раньше начать АРТ с EFV
Беременность	EFV* + (AZT/3TC или TDF/FTC); или NVP + (AZT/3TC или TDF/FTC)

* Не начинать прием EFV в первом триместре.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Лечение ВИЧ-2-инфекции (*HIV Med* 2010; 11:611; *CID* 2011; 52:1780)

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ: см. стр. 19.

- **ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА.** В продаже есть только одна тест-система для определения вирусной нагрузки ВИЧ-2 (*HIV-Type 2 RNA*, для количественного анализа, факультет лабораторной медицины Вашингтонского университета, код CPT (текущая процедурная терминология) 87539, тел. 800-713-5198). Контролируемых исследований АРТ при ВИЧ-2-инфекции или при сочетанной инфекции ВИЧ-1 и ВИЧ-2 не проводилось. Рекомендации большей частью основываются на данных отдельных клинических наблюдений и результатах экспериментов *in vitro*.
- **НИОТ.** ВИЧ-2 в целом чувствителен к препаратам группы НИОТ, но относительно резистентен к AZT, обладает низким барьером к формированию генетической резистентности к НИОТ и характеризуется высокой частотой возникновения мутации K65R (*Leukemia* 1997; 11 Suppl 3:120; *HIV Med* 2010; 11:611).
- **ННИОТ.** ВИЧ-2 обладает природной резистентностью к препаратам этого класса благодаря полиморфизму Y188L (*Antiviral Ther* 2004; 9:3), изменяющего структуру участка связывания ННИОТ («кармана»), что приводит к высокой частоте случаев вирусологической неэффективности при применении ННИОТ для лечения ВИЧ-2-инфекции или сочетанной инфекции ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (*AIDS* 2010; 24:1043).
- **ИП.** ИП-содержащие схемы АРТ считаются предпочтительными, однако очень важно правильно выбрать антиретровирусные препараты и тщательно наблюдать за ответом на лечение, поскольку возможности выбора препаратов при вирусологической неэффективности ограничены: ННИОТ неактивны, а у НИОТ низкий генетический барьер к формированию резистентности. Наиболее эффективны LPV, DRV и SQV (*AAC* 2008; 52:1545); ATV, NFV и TPV намного менее эффективны по причине более слабого связывания с молекулой фермента (*AAC* 2008; 52:1545; *JAC* 2002; 46:731). Результаты клинического опыта применения ИП-содержащих схем АРТ при ВИЧ-2-инфекции или при сочетанной инфекции ВИЧ-1 и ВИЧ-2 несколько хуже, чем при ВИЧ-1-инфекции (*AIDS* 2010; 24:1043; *Trop R Soc Med Hyg* 2010; 104:151). Наилучший и наиболее обширный опыт лечения ВИЧ-2-инфекции накоплен в отношении LPV/r (*AIDS* 2009; 23:1171; *AIDS* 2006; 20:127). Точечная мутация proV47A обеспечивает резистентность к LPV, но гиперчувствительность к SQV, что влияет на очередность назначения антиретровирусных препаратов (*AAC* 2008; 52:1545; *JAC* 2002; 46:731).
- **RAL.** RAL в целом активен против ВИЧ-2, который приобретает резистентность к этому препарату с помощью тех же мутаций, что и ВИЧ-1. Опубликованный клинический опыт ограничен и вариабелен (*Eur J Med Res* 2009; 14 Suppl 3:47; *Antivir Res* 2010; 86:224; *J Clin Virol* 2009; 46:176; *AIDS* 2008; 22:665; *AIDS* 2008; 22:109; *JAC* 2008;62:941).
- **MVC.** ВИЧ-2, по-видимому, способен пользоваться другими рецепторами, поэтому MVC применять не следует (*J Virol* 2005; 79:1686; *J Virol* 1998; 72:5425).
- **ENF.** ВИЧ-2 резистентен к ENF *in vitro* (*Antiviral Ther* 2004; 9:57).

РЕКОМЕНДАЦИИ (клинические стандарты DHHS 2011 года; *CID* 2011; 52:1334)

- **Пациентам с нелеченой ВИЧ-2-моноинфекцией или «двойной» инфекцией ВИЧ-1 и ВИЧ-2,** которым показана АРТ, следует назначать 2 НИОТ и усиленный ритонавиром ИП исходя из накопленного ограниченного клинического опыта (*BMC Infect Dis* 2008;8:21), в том числе результатов результаты одного исследования серии случаев, в котором хороший вирусологический ответ на лечение наблюдался у 17 из 29 (59%) взрослых с ВИЧ-2-моноинфекцией (*AIDS* 2009; 23:1171; *HIV Med* 2010; 11:611; *CID* 2011;52:1257). Самое крупное опубликованное исследование серии случаев включало 126 пациентов, получавших LPV/r в комбинации с 3TC и либо с AZT, либо с TDF) (*CID* 2011; 52:1334). Средний прирост количества лимфоцитов CD4 в этой группе составил +12 мкл$^{-1}$ в месяц, а средняя вирусная нагрузка через год составила 2,2 lg копий/мл.
- **Оценка ответа на терапию в динамике.** Стандартные методы не позволяют отслеживать изменения вирусной нагрузки в динамике и выявлять отдельные мутации резистентности (*JID* 2009; 199:1323; *HIV Med* 2010; 11:611). Рекомендуется отслеживать изменения количества лимфоцитов CD4 в динамике, учитывая, что это плохой индикатор вирусологического ответа или вирусологической неэффективности лечения (*AIDS* 2008; 22:457).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.12. Преимущества и недостатки отдельных антиретровирусных препаратов и их комбинаций, включаемых в схемы начальной терапии
(препараты перечислены по группам в алфавитном порядке)

Препараты	Преимущества	Недостатки
2 НИОТ + 1 ИП или усиленный ритонавиром ИП*		
ATV +/- RTV	• Прием небольшого количества таблеток в сутки • Прием один раз в сутки (ATV 400 мг 1 раз в сутки или ATV/r 300/100 мг 1 раз в сутки) • Оказывает минимальный эффект или не влияет на уровни липидов и резистентность к инсулину • Меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ по сравнению с LPV/r (по результатам исследования CASTLE) • ATV можно применять без усиления ритонавиром, если в схему не входят TDF или EFV • При вирусологической неэффективности начальной схемы с ATV/r формируется минимальная резистентность к ИП • Основная мутация резистентности к ATV — 150L — обеспечивает минимальную перекрестную резистентность к ИП • Никогда не уступал по вирусологической эффективности другим препаратам в клинических исследованиях	• Зависимость приема препарата от приема пищи • Побочные эффекты: гипербилирубинемия (клинически незначимая, если не вызывает желтуху), возможно нефротоксическое действие, сыпь, нефролитиаз (редко) и удлинение интервалов PR и QT (без клинически значимых последствий, если в схему не входит второй препарат, удлиняющий интервалы PR и QTc) • При одновременном применении с TDF или EFV AUC атазанавира уменьшается (применять ATV/r в дозе 300/100 мг 1 раз в сутки при одновременном приеме с TDF и 400/100 мг 1 раз в сутки при одновременном приеме с EFV). Нельзя комбинировать с NVP • Вирусологическая неэффективность и резистентность вируса чаще возникают при приеме ATV, чем при приеме ATV/r • Всасывание улучшается при приеме препарата во время еды и в кислой среде (ингибиторы протонной помпы, антациды и H2-блокаторы могут снижать всасывание препарата)
DRV/r	• Лучше переносимость со стороны ЖКТ и влияние на уровни липидов в крови (по результатам исследования ARTEMIS) • При вирусологической неэффективности формируется минимальная резистентность вируса • При отсутствии мутаций резистентности к DRV назначается один раз в сутки • Возможна монотерапия после индукционной фазы терапии тремя препаратами (исследование MONET, сейчас эта стратегия не рекомендуется к применению) • Никогда не уступал по вирусологической эффективности другим препаратам в клинических исследованиях	• Ограниченные данные о стабильности противовирусного действия и переносимости при долговременном приеме • Зависимость приема препарата от приема пищи • Необходимость усиления ритонавиром • Возможны гепатотоксическое действие и сыпь
FPV и FPV/r	• Возможен прием один раз в сутки (одобрен FDA для лечения пациентов, у которых не было вирусологической неэффективности ИП-содержащей схемы АРТ), в том числе FPV/r 1400/100 мг, что обеспечивает меньшую токсичность ритонавира • Нет зависимости приема препарата от времени приема и состава пищи • При вирусологической неэффективности начальной схемы с FPV/r формируется минимальная резистентность к ИП • FPV/r близок по эффективности к LPV/r (по результатам исследования KLEAN) • FPV/r (1400/100 мг 1 раз в сутки) сопоставим с ATV/r по переносимости со стороны ЖКТ и влиянию на уровни липидов в крови (по результатам исследования ALERT)	• Сыпь, симптомы непереносимости со стороны ЖКТ • Гиперлипидемия • Данных о применении FPV/r 1400/100 мг 1 раз в сутки меньше, чем о применении ATV/r или DRV/r; данных о применении FPV/r 700/100 2 раза в сутки меньше, чем о применении LPV/r • Применение не усиленного ритонавиром FPV может привести к формированию перекрестной резистентности к DRV

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.12. Преимущества и недостатки отдельных антиретровирусных препаратов и их комбинаций, включаемых в схемы начальной терапии *(продолжение)*

Препараты	Преимущества	Недостатки
IDV/r	• Данные о долгосрочном применении препарата свидетельствуют о стабильности противовирусного действия у некоторых пациентов • При усилении ритонавиром нет необходимости принимать натощак и через каждые 8 часов • У 90% пациентов через 24 недели достигается вирусная нагрузка <500 копий/мл (NEJM 1997; 337:779)	• Нефролитиаз и нефротоксичность • Требуется принимать 2 раза в сутки • IDV/r: • 400/400 мг 2 раза в сутки – плохая переносимость со стороны ЖКТ • 800/100 мг 2 раза в сутки – увеличивается риск нефролитиаза • Синдром сухости слизистых оболочек, алопеция, паронихии • Резистентность к инсулину и гипергликемия
LPV/r	• Есть комбинированные лекарственные формы (Калетра) • Высокая эффективность и стабильность противовирусного эффекта в течение длительного времени подтверждены исследованиями • Нет зависимости приема препарата от приема пищи • При вирусологической неэффективности начальной схемы формируется минимальная резистентность к ИП • У ранее не получавших АРТ пациентов эффективен режим приема один раз в сутки, но этот режим приема не рекомендуется при наличии ≥3 мутаций резистентности вируса к LPV или при беременности • Препарат выбора класса ИП для применения во время беременности (клинические стандарты DHHS)	• Тошнота, диарея • Чаще возникает вирусологическая неэффективность, чем при применении схем АРТ с EFV (исследование ACTG 5142) , DRV/r (исследование ARTEMIS) и ATV/r (исследование CASTLE) • Часто проявления непереносимости со стороны ЖКТ • Побочные эффекты (метаболические нарушения), характерные для ИП в целом • Требуется усиление ритонавиром в дозе 200 мг/сут (в отличие от ATV, DRV, FPV, которым требуется усиление ритонавиром в дозе 100 мг/сут)
NFV	• Мутация D30N не обеспечивает перекрестную резистентность к ИП • Накоплен обширный опыт применения	• Диарея • Побочные эффекты, характерные для ИП в целом • Противовирусная активность ниже, чем у ИП, усиленных ритонавиром (основной недостаток) • Противовирусный эффект ниже при низком количестве лимфоцитов CD4 и/или вирусной нагрузке >100 000 копий/мл • Необходимо принимать с жирной пищей • Мутация L90M обеспечивает перекрестную резистентность к другим ИП • Единственный ИП, активность которого не усиливает ритонавир • Требуется прием 2 раза в сутки
SQV/r*	• Не уступает LPV/r (по результатам исследования GEMINI) • В меньшей степени вызывает увеличение уровней липидов в крови, чем LPV/r (по результатам исследования GEMINI)	• Плохая переносимость со стороны ЖКТ • Побочные эффекты, характерные для ИП в целом • Требуется усиление ритонавиром • Большинство опубликованных научных данных относится к препарату Фортоваза, который больше не выпускается • Больше таблеток по сравнению с другими рекомендуемыми комбинациями ИП/r • Предупреждение FDA «в черной рамке» о риске удлинения интервала QTc • Рекомендация FDA: перед началом лечения регистрировать ЭКГ для измерения интервала QTc (см. стр. 351)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.12. Преимущества и недостатки отдельных антиретровирусных препаратов и их комбинаций, включаемых в схемы начальной терапии *(продолжение)*

Препараты	Преимущества	Недостатки
2 НИОТ + ННИОТ		
EFV	• Высокая противовирусная активность и стабильность противовирусного эффекта в течение длительного времени подтверждены исследованиями • При вирусной нагрузке • >100 000 копий/мл столь же эффективен, как и при более низкой вирусной нагрузке • Есть комбинированный препарат с TDF/FTC, что позволяет принимать всего 1 таблетку в сутки • Длительный период полувыведения препятствует формированию резистентности при задержке приема или пропуске очередной дозы препарата • Можно применять одновременно с рифампином • В клинических исследованиях не уступал другим препаратам по вирусологической эффективности и устойчивости противовирусного эффекта	• Неврологические и психические нарушения; сыпь • Тератогенен: противопоказан в первом триместре беременности и при возможности наступления беременности • Низкий генетический барьер к формированию резистентности • Риск формирования резистентности при одновременном прекращении приема всех препаратов, входящих в EFV-содержащую схему АРТ • Меньший прирост количества лимфоцитов CD4 по сравнению со схемами АРТ, включающими ИП, RAL и MVC • Вступает в лекарственные взаимодействия с метадоном • Уменьшает концентрации ИП • Метаболические побочные эффекты • Высокая частота передачи штаммов с резистентностью к EFV • Менее выраженный прирост количества лимфоцитов CD4 по сравнению с ИП, MVC и RAL.
NVP	• Прием небольшого количества таблеток в сутки • Нет зависимости приема препарата от времени приема и состава пищи • Минимальные изменения уровней липидов в крови • Наиболее дешевый «третий препарат» • Наличие фармакологического барьера к формированию резистентности • Относительно небольшой спектр лекарственных взаимодействий • Появилась новая лекарственная форма с замедленным высвобождением препарата для према один раз в сутки	• Гепатотоксичный препарат, вызывает лекарственный гепатит вплоть до некроза печени с летальным исходом • Ограничение применения в зависимости от количества лимфоцитов CD4: на момент начала лечения количество лимфоцитов должно быть <250 мкл$^{-1}$ (у женщин) или <400 мкл$^{-1}$ (у мужчин) • Часто вызывает сыпь вплоть до развития угрожающих жизни реакций гиперчувствительности • Риск развития резистентности при одновременном прекращении приема всех препаратов, входящих в NVP-содержащую схему АРТ • Низкий генетический барьер к формированию резистентности • Вступает в лекарственные взаимодействия с метадоном • Риск развития резистентности после приема одной дозы NVP с целью ППМР (без последующего короткого курса препаратов класса НИОТ) • Уменьшает концентрации ИП • Меньше данных клинических исследований, чем для EFV
RPV	• Лучше переносится, чем EFV (меньше сыпи, меньше побочных эффектов со стороны ЦНС) • Нет известных тератогенных эффектов • Есть комбинированный препарат с TDF/FTC	• Выше частота случаев вирусологической неэффективности лечения при исходной вирусной нагрузке >100 000 копий/мл, чем при применении EFV • Возможно, в меньшей степени «прощает» случаи пропуска очередной дозы препарата, чем EFV • При неэффективности лечения этим препаратом чаще формируются резистентные штаммы (к НИОТ и ННИОТ), чем при неэффективности лечения EFV • При неэффективности терапии формируется перекрестная резистентность к ETR благодаря мутации 138K • Необходимо принимать во время еды для всасывания в достаточном количестве • Нельзя принимать одновременно с ингибиторами протонной помпы; осторожно назначать одновременно с H2-блокаторами и антацидами

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.12. Преимущества и недостатки отдельных антиретровирусных препаратов и их комбинаций, включаемых в схемы начальной терапии *(продолжение)*

Препараты	Преимущества	Недостатки
2 НИОТ + CCR5-блокатор		
MVC	• По силе противовирусного действия сопоставим с EFV (по результатам исследования MERIT) • Нет зависимости приема препарата от приема пищи	• Необходимо скрининговое определение тропизма вируса • Широкий спектр лекарственных взаимодействий, в зависимости от которых назначается один из трех режимов дозирования • Ограниченный опыт долгосрочного применения • Требуется принимать 2 раза в сутки, сейчас изучается возможность применения препарата в режиме приема 1 раз в сутки
2 НИОТ + ингибитор интегразы		
RAL	• По силе противовирусного действия сопоставим с EFV (по результатам исследования STARTMRK) • Хорошая переносимость • Нет зависимости приема препарата от приема пищи • Относительно небольшой спектр лекарственных взаимодействий	• Барьер к формированию резистентности ниже, чем у ИП/r • Требуется принимать 2 раза в сутки • Большинство данных получено о применении препарата в комбинации с TDF/FTC
3 НИОТ		
AZT/3TC/ ABC	• Накоплен обширный опыт применения • Нет зависимости приема препарата от времени приема и состава пищи • Можно применять одновременно с рифампином • Прием небольшого количества таблеток в сутки • Сохраняет возможность использования ИП и ННИОТ в будущем • Ограниченный спектр лекарственных взаимодействий • Есть комбинированная лекарственная форма • Единственная схема из трех НИОТ с хорошей противовирусной активностью	• При любой вирусной нагрузке эффективность ниже, чем у EFV-содержащих схем АРТ (ACTG 5095) • Побочные эффекты зидовудина и абакавира (см. ниже) • Необходимость скринингового типирования на HLA-B*5701 • Требуется принимать 2 раза в сутки
2 НИОТ (как компонент схемы АРТ)		
AZT/3TC или AZT/FTC	• Накоплен обширный опыт применения • Прием небольшого количества таблеток (капсул) в сутки • Есть комбинированная лекарственная форма (AZT/3TC) • Нет зависимости от приема и состава пищи • Мутация M184V замедляет формирование резистентности к зидовудину и увеличивает противовирусный эффект зидовудина	• Побочные эффекты зидовудина: анемия, нейтропения, расстройства ЖКТ, повышенная утомляемость • МРАТ с формированием перекрестной устойчивости к НИОТ, приводящей к длительной утрате эффективности терапии • Зидовудин вызывает нарушение функции митохондрий, в том числе липоатрофию, лактацидоз и жировую дистрофию печени • Требуется принимать 2 раза в сутки • Менее эффективна, чем комбинация TDF/FTC (по результатам исследования GS934) • Менее выраженный прирост количества лимфоцитов CD4, чем при применении ABC/3TC • Чаще возникает мутация M184V, чем при применении TDF/FTC

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.12. Преимущества и недостатки отдельных антиретровирусных препаратов и их комбинаций, включаемых в схемы начальной терапии *(продолжение)*

Препараты	Преимущества	Недостатки
TDF/FTC или TDF/3TC	• Прием один раз в сутки • Оба препарата эффективны против вируса гепатита B • Хорошая переносимость • Прием небольшого количества таблеток в сутки (один раз в день при приеме FTC) • Не вызывают селекцию MPAT • Есть комбинированные лекарственные формы • Риск нарушения функции митохондрий невелик • По эффективности превосходит комбинацию AZT/3TC (NEJM 2006; 354:251), а по безопасности превосходит d4T/3TC (JAMA 2004; 292:191) • Мутация 184V увеличивает противовирусный эффект TDF	• Риск возникновения перекрестной устойчивости к ABC и ddI при вирусологической неэффективности, обусловленной мутацией K65R (при приеме TDF/FTC возникает редко) • TDF снижает уровни ATV (необходимо применять ATV/r) и повышает уровни ddI (и токсичность ddI) • Риск нефротоксического действия TDF • Более выражено снижение минеральной плотности костной ткани по сравнению с другими антиретровирусными препаратами
ABC/3TC или ABC/FTC	• Прием один раз в сутки • Прием небольшого количества таблеток в сутки (один раз в день при приеме FTC) • Хорошая переносимость • Не вызывают селекцию MPAT • Есть комбинированная лекарственная форма (ABC/3TC) • Риск нарушения функции митохондрий невелик	• Реакция гиперчувствительности к абакавиру (редко при условии выполнения скринингового типирования на HLA B*5701) • Риск формирования перекрестной резистентности к ddI (L74V) или к TDF и ddI (K65R) • Риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний во время приема терапии
ddI/3TC или ddI/FTC	• Прием один раз в сутки • Не вызывают селекцию MPAT	• Минимальные данные • Побочные эффекты ddI: панкреатит, нейропатия, расстройства ЖКТ, нарушение функции митохондрий и, возможно, нецирротическая портальная гипертензия • Зависимость приема препарата от приема пищи (ddI) • Риск закрепления мутации K65R, вызывающей перекрестную устойчивость к ABC и TDF • Повышение токсичности при одновременном приеме с TDF, d4T или рибавирином
d4T/3TC или d4T/FTC (не рекомендуется)	• Хорошая переносимость при краткосрочном приеме • Нет зависимости от приема и состава пищи • Мутация M184V (резистентности к ламивудину) замедляет формирование резистентности к d4T	• Побочные эффекты d4T: нейропатия, лактацидоз, жировая дистрофия печени, липоатрофия • MPAT с формированием перекрестной устойчивости к НИОТ, приводящей к длительной утрате эффективности терапии • Требуется принимать 2 раза в сутки
ddI/d4T (не рекомендуется)	Накоплен обширный опыт применения до эпохи ВААРТ	• Комбинация противопоказана при беременности • Чрезмерное токсическое действие на митохондрии и токсические эффекты отдельных препаратов, входящих в эту комбинацию (см. выше) • Зависимость приема препарата от приема пищи (ddI) и необходимость приема 2 раза в сутки • Возможно, увеличивается риск селекции MPAT и мутаций, обеспечивающих множественную резистентность к нуклеозидным аналогам
AZT/ddI (не рекомендуется)	Накоплен обширный опыт применения до начала эпохи ВААРТ	• Побочные эффекты и токсичность AZT и ddI (см. выше) • Возможно, повышается риск селекции MPAT и мутаций, обеспечивающих множественную резистентность к нуклеозидным аналогам • Сложный режим приема (зидовудин лучше переносится при приеме во время еды, диданозин следует принимать натощак) • Требуется принимать 2 раза в сутки

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.12. Преимущества и недостатки отдельных антиретровирусных препаратов и их комбинаций, включаемых в схемы начальной терапии *(продолжение)*

Препараты	Преимущества	Недостатки
TDF/ddI (не рекомендуется)	• Прием один раз в сутки	• Высокий риск вирусологической неэффективности терапии при комбинировании с третьим НИОТ или с ННИОТ • Меньше прирост количества лимфоцитов CD4 без индивидуальной коррекции доз • Лекарственные взаимодействия, из-за которых приходится снижать дозу ddI • Возможно, повышенный риск токсических эффектов ddI (см. выше)

* При приеме большинства ИП развиваются общие побочные эффекты препаратов этой группы (гиперлипидемия, резистентность к инсулину, синдром перераспределения жировой ткани). Исключение составляют ATV, DRV и FPV (1400/100 мг).
Все ИП, за исключением нелфинавира, усиливают ритонавиром для улучшения фармакокинетики.

Факторы, влияющие на продолжительность периода эффективного подавления репликации вируса

Общая противовирусная активность всех препаратов, входящих в схему лечения. Стандартная схема АРТ включает три антиретровирусных препарата по меньшей мере из двух групп антиретровирусных препаратов. В клинических стандартах DHHS от января 2011 года и IAS-USA 2010 года (см. стр. 97) предпочтительные схемы АРТ совпадают. В этих клинических стандартах рекомендуется назначать TDF/FTC в комбинации с EFV, DRV/r, ATV/r или RAL: все эти схемы не уступали по вирусологической эффективности другим схемам в клинических исследованиях у пациентов, ранее не получавших АРТ, при этом характеризуются приемлемыми требованиями к приему препаратов и профилем побочных эффектов.

Таблица 4.13. Сравнение схем АРТ, содержащих препараты разных групп, по двум критериям эффективности: процентной доле пациентов, у которых через 48 недель вирусная нагрузка снижается до уровня менее 50 копий/мл, и приросту лимфоцитов CD4 через 48 недель (*AIDS* 2006; 20:251)

* Статистически значимое превосходство ($p < 0,05$)

Фармакологическая группа	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Прирост количества лимфоцитов CD4
ННИОТ	64%*	+173 мкл$^{-1}$
ИП/r	64%*	+200 мкл$^{-1}$*
3 НИОТ	54%	+161 мкл$^{-1}$
ИП (не усиленный ритонавиром)	43%	+179 мкл$^{-1}$

ИССЛЕДОВАНИЯ ACTG 5142 И ACTG 5202. Это два основных исследования, в которых сравнивались схемы АРТ с EFV и ИП/r. В исследовании ACTG 5142 было продемонстрировано превосходство схем с EFV по сравнению со схемами с LPV/r по показателям вирусологического ответа, однако вирусологическая неэффективность схем с EFV часто приводит к формированию резистентности вируса к ННИОТ (48%), в то время как при неэффективности схем с LPV/r основные мутации резистентности к ИП не обнаруживались. Впоследствии преимущество ATV/r по сравнению с LPV/r по показателям вирусологического ответа было доказано в исследовании CASTLE. Оно подготовило почву для проведения исследования ACTG 5202 с участием 928 пациентов, ранее не получавших АРТ, в котором сравнивались EFV и ATV/r (*Ann Intern Med* 2011; 154:445). Вирусологическая эффективность этих препаратов была сопоставима, и, как и в других исследованиях усиленных ритонавиром ИП, мутации резистентности вируса к ИП у пациентов с недостаточным вирусологическим ответом обнаруживались редко (см. таблицы 4.14 и 4.18).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.14. ACTG 5202: сравнение схем EFV + 2 НИОТ и ATV/r + 2 НИОТ; результаты через 96 недель (*Ann Intern Med* 2011; 154:445)

	ABC/3TC+		TDF/FTC+	
	ATV/r	EFV	ATV/r	EFV
Вирусологическая неэффективность терапии				
Всего	17%	15%	11%	10%
Исходная вирусная нагрузка >100 000 копий/мл	12%	13%	10%	11%
Основные мутации резистентности				
ННИОТ	1%	65%*	0	56%
ИП	1%	0	0	0
НИОТ	14%	40%*	9%	23%

* $p < 0,05$

СОБЛЮДЕНИЕ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ. В исследовании, проведенном Патерсоном (Paterson) и соавт. (*Ann Intern Med* 2000; 133:21), было показано, что для обеспечения 80-процентной вероятности снижения вирусной нагрузки до уровня ниже 400 копий/мл через 24 недели необходимо принимать более 95% предписанных доз, а при приеме 90–95% предписанных доз вероятность снижения вирусной нагрузки до уровня менее 400 копий/мл снижается до 50%. Хотя важность строгого соблюдения режима терапии подтверждена результатами многочисленных исследований (*AIDS* 2001; 15:2109; *CID* 2001; 33:386; *CID* 2002; 34:115; *AIDS* 2004; 35:S35), эти данные сейчас не так актуальны, поскольку в современных схемах применяются усиленные ритонавиром ИП и ННИОТ с длительными периодами полувыведения. Последние исследования показали, что требования к соблюдению режима приема препаратов зависят от конкретной схемы терапии — вирусологической эффективности входящих в схему препаратов, фармакокинетических свойств препаратов, восприимчивости вируса к препаратам конкретной фармакологической группы и отдельным антиретровирусным препаратам, а также наличия мутаций, обеспечивающих перекрестную резистентность к препаратам одной фармакологической группы. Накопленный опыт показывает, что соблюдение рекомендованного режима приема препаратов позволяет достичь стабильного подавления репликации вируса, если при заражении ВИЧ не были переданы резистентные штаммы ВИЧ. Некоторые подробности:

- **Переданные при инфицировании резистентные штаммы** могут обнаруживаться при первичном обследовании, но резистентные штаммы часто уступают в жизнеспособности вирусу дикого типа, сохраняются в латентных резервуарах и начинают размножаться только на фоне селективного давления антиретровирусных препаратов. Поэтому важно учитывать результаты всех ранее проведенных исследований резистентных свойств вируса, сведения обо всех применявшихся схемах антиретровирусной терапии, а также данные об источнике инфекции.
- **Мутации резистентности у минорных штаммов вируса** или мутации резистентности, сохраняющиеся в латентных резервуарах, могут стать причиной вирусологической неэффективности лечения несмотря на хорошее соблюдение режима лечения.
- Роль мутаций резистентности в снижении репликативной способности вируса пока недостаточно изучена.
- ИП-содержащие схемы терапии обладают генетическим барьером к формированию резистентности вируса, который недостаточно изучен; в отличие от ННИОТ-содержащих схем терапии, после вирусологической неэффективности лечения вирусологический ответ часто достигается с помощью простого улучшения соблюдения режима лечения. Благодаря этому монотерапия DRV/r, ATV/r и LPV/r относительно безопасна (*AIDS* 2008; 22:385; *JAC* 2010; 65:2436; *AIDS Rev* 2010; 12:127; *Antivir Ther* 2011; 16:59; *AIDS* 2010; 24:2365; *AIDS* 2009; 23:279).
- В продаже имеются тест-системы, позволяющие определить **резистентность ВИЧ к препаратам** пяти из шести фармакологических групп антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-1-инфекции. Исключение составляют CCR5-блокаторы (см. стр. 57–58).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Ожидается, что в продаже вскоре появятся тест-системы, которые позволят выявлять **минорные штаммы вируса** (*JID* 2010; 201:662).
- Предполагается, что резистентные штаммы сохраняются в организме пациента пожизненно, хотя эта теория ставится под сомнение исходя из опыта применения одной дозы NVP для профилактики перинатальной передачи ВИЧ (*NEJM* 2010; 363:1499).
- EFV обладает **фармакологическим барьером** к формированию резистентности: длительный период полувыведения предотвращает формирование резистентности при пропуске доз, как было показано в исследовании FOTO («пять дней приема препаратов и два дня перерыв») (*HIV Clin Trials* 2007; 8:19); однако такая стратегия не рекомендуется к применению по причине малой выборки пациентов, участвовавших в этом исследовании.
- **Генетический барьер**: EFV, NVP, ETR, 3TC, FTC, RAL, некоторые не усиленные ритонавиром ИП и ENF обладают более низким барьером к формированию резистентности вируса по сравнению с MVC и усиленными ритонавиром ИП, у которых этот барьер достаточно высокий.
- **Перекрестная резистентность** специфична для препаратов одной фармакологической группы. Так, мутация 103N обеспечивает резистентность к EFV и NVP, но не к ETR или RPV; мутация гена обратной транскриптазы 138K, возникающая на фоне приема RPV, вызывает перекрестную резистентность к ETR. Эти закономерности определяют очередность применения препаратов одного класса.
- Мутация гена обратной транскриптазы 184V в некоторой степени уникальна, поскольку она снижает активность 3TC и FTC, однако продолжение приема этих препаратов не сопровождается риском возникновения дополнительных мутаций резистентности (*JID* 2007; 19:1537).
- Наиболее важно добиться хорошего соблюдения режима начальной схемы терапии для достижения стабильного вирусологического ответа, поскольку при этом требуется снизить вирусную нагрузку на несколько порядков. Поэтому уровень исходной вирусной нагрузки часто определяет величину риска неэффективности лечения и формирования резистентности.
- **Соблюдение режима лечения и резистентность вируса.** Недостаточное соблюдение режима терапии приводит к недостаточному вирусологическому ответу на АРТ, но необязательно к формированию резистентности вируса. Вероятность присутствия в организме пациента резистентного к ИП вируса наиболее высока, если вирусологическая неэффективность обнаруживается на фоне строгого соблюдения режима приема АРТ с ИП, который не усилен ритонавиром (*JAIDS* 2002; 30:278; *AIDS* 2000; 14:357; *AIDS* 2001; 15:1701). По результатам одного исследования, 23% пациентов, у которых вирусологическая неэффективность терапии была объяснена резистентностью вируса, соблюдали режим приема препаратов на 92–100% (по результатам случайных подсчетов количества оставшихся таблеток) (*AIDS* 2003; 17:1925). По результатам другого исследования, 88% пациентов, у которых при исследовании вируса были обнаружены мутации резистентности, приняли >70% предписанных доз (*CID* 2003; 37:1112). В обоих исследованиях было показано, что у пациентов, получавших АРТ с ИП (усиленным или не усиленным ритонавиром) и принявших <60% предписанных доз, наблюдался недостаточный вирусологический ответ, но при этом у вируса практически отсутствовали мутации резистентности. По-видимому, при этом не создавались условия для формирования резистентных штаммов. Позже были получены данные, подтверждающие, что связь между соблюдением режима терапии и формированием резистентности вируса зависит от того, к каким фармакологическим группам принадлежат препараты, включенные в схему, и от того, какие конкретно препараты включены в схему (*AIDS* 2006; 20:223). Как уже говорилось, вирусологическая неэффективность и резистентность вируса с меньшей вероятностью возникают на фоне приема АРТ с усиленными ритонавиром ИП по сравнению со схемами, содержащими не усиленный ритонавиром ИП, предположительно, вследствие фармакологического барьера (*JAIDS* 2008; 47:397; *CID* 2006; 43:939).
  - ◊ Подробное описание исследований резистентных свойств вируса и мутаций резистентности приведено на стр. 44–56.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Рекомендации по улучшению соблюдения режима приема препаратов**

1. Общие рекомендации и наблюдения

◊ Убедитесь в готовности пациента к соблюдению режима лечения (но при этом не забывайте об относительной срочности начала АРТ, как указано на стр. 86).

◊ Для оценки соблюдения режима терапии следует использовать стандартизованные методики, однако в первую очередь необходимо принимать во внимание сообщения пациента о пропусках приема доз.

◊ Все медицинские работники, оказывающие помощь ВИЧ-инфицированному пациенту, должны напоминать ему о важности соблюдения режима терапии.

◊ Нельзя полагаться на субъективное мнение медицинских работников о том, кто из пациентов будет соблюдать режим терапии.

◊ Степень соблюдения режима терапии может снижаться со временем, значимо ухудшаясь через 6–12 месяцев от начала терапии (*Topics HIV Med* 2003; 11:185).

◊ При назначении схемы терапии учитывайте общеизвестные факторы, влияющие на соблюдение режима терапии: количество таблеток (капсул) в сутки, кратность приема препаратов в сутки, необходимость приема препаратов во время еды или натощак, переносимость, размер таблеток (капсул) (см. таблицу 4.15).

Таблица 4.15. Факторы, влияющие на степень соблюдения режима терапии

Фармакологическая группа	Один раз в сутки	Количество таблеток*	Отсутствие зависимости от приема пищи
НИОТ*	ABC, ddI, FTC, TDF, 3TC	1/сут – ABC/3TC; TDF/FTC 2/сут – AZT/3TC	ABC, FTC, 3TC, TDF, d4T, AZT
ННИОТ	EFV, NVP, ETR, RPV	1/сут – EFV, RPV 1 или 2/сут – NVP 2/сут – ETR	NVP
ИП/r*	ATV/r, LPV/r DRV/r, FPV/r	2/сут – ATV/r 3/сут – DRV/r, FPV/r 4/сут – LPV/r, FPV/r 6/сут – SQV/r 8/сут – TPV/r	LPV/r
CCR5-блокатор	MVC	2/сут – MVC	MVC
Ингибиторы интегразы	RAL	2/сут – RAL	RAL
Пары НИОТ	ABC/3TC, TDF/FTC	1/сут – ABC/3TC; TDF/FTC	ABC/3TC, TDF/FTC

*Данные по НИОТ даны только для комбинированных препаратов. Данные по ИП даны только для усиленных ритонавиром ИП; указанное количество таблеток включает таблетки ритонавира, за исключением LPV/r.

2. Факторы, снижающие степень соблюдения режима приема препаратов: побочные эффекты, психические расстройства, употребление психоактивных веществ на фоне терапии, сложность режима приема препаратов, страх раскрытия диагноза в связи с общественными предрассудками, низкий уровень образования, сопутствующие заболевания (например, туберкулез), отсутствие клинических симптомов ВИЧ-инфекции на момент начала терапии, принадлежность к беднейшим слоям населения (бездомность, отсутствие возможности пользоваться общественным транспортом), недостаточное понимание пациентом врачебных назначений, плохое снабжение лекарственными препаратами (*Topics HIV Med* 2003; 11:185; American Public Health Association, “Recommendations for Best Practices” [Американская ассоциация общественного здравоохранения, «Рекомендации по оказанию медицинской помощи»], www.mmhiv.com/link/APHA-Adherence).

3. Обзор результатов исследований, посвященных вопросам соблюдения режима приема препаратов, и рекомендации Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ (www.mmhiv.com/link/BHIVA-Adherence)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Упрощение режима лечения. Обзор результатов 53 клинических исследований, в которых участвовали в общей сложности 14 264 пациента, не выявил значимой корреляции между количеством принимаемых таблеток в сутки и частотой вирусологического ответа (*AIDS* 2006; 20:2051). Среди публикаций о преимуществах режимов терапии с минимальным количеством приемов препаратов в сутки были обнаружены результаты только одного исследования, которые свидетельствовали о лучших результатах терапии среди пациентов, получавших схемы АРТ с режимом приема препарата один раз в сутки (*JAMA* 2002; 288:2868); тем не менее, пациенты, как правило, предпочитают именно такие схемы лечения (см. стр. 108).

◊ Обучение пациентов. Результаты двух исследований продемонстрировали пользу от проведения обучающих занятий с пациентами (*JAIDS* 2003; 34:191; *Patient Educ Couns* 2003; 50:187). Другие исследователи не смогли выявить ощутимую пользу ни от индивидуального консультирования, проводимого квалифицированным консультантом, ни от посещений пациентом групп поддержки (*JAIDS* 2003; 34:174; *J Assoc Nurses AIDS Care* 2003; 14:52).

◊ Пейджеры, будильники, напоминания по телефону. Согласно результатам одного крупного рандомизированного исследования, у пациентов, использующих звуковые средства напоминания о необходимости приема очередной дозы препаратов, чаще наблюдалась вирусологическая неэффективность терапии, чем у пациентов контрольной группы (XV Международная конференция по проблемам СПИДа, 2004 г., тезисы LbOrB15). (Было сделано предположение, что пациенты полагались на звуковой сигнал, который не всегда срабатывал).

◊ Тренировки с использованием плацебо. По результатам одного контролируемого исследования, польза от 5-недельного периода приема плацебо была незначительной и преходящей (*AIDS* 2006; 20:1295).

◊ Прием препаратов в присутствии медработника. Результаты нескольких исследований показали улучшение конечных вирусологических показателей при приеме антиретровирусных препаратов в присутствии медработника среди пациентов, получавших заместительную терапию метадоном (*CID* 2004; 38[suppl 5]:S409; *CID* 2004; 38[suppl 5]:S414; *CID* 2006; 42:1628; *CID* 2007; 45:770; *Public Health Rep* 2007; 122: 472). Однако метаанализ данных 12 исследований, подходящих по методологическим критериям и опубликованных до июля 2001 года, не выявил пользы от применения этой стратегии (*Lancet* 2009; 374:2064).

- **Оценка степени соблюдения режима терапии.** Мнения врачей о степени соблюдения режима терапии их пациентами зачастую ошибочны (*Ann Intern Med* 2000; 133:21). Наиболее достоверны сведения, полученные от самих пациентов, если они признаются в недостаточном соблюдении режима терапии, либо во время бесед с медработником, который не осуждает их за пропуски доз, либо при заполнении простых анкет о дозах препаратов, принятых в течение трех или семи дней, предшествовавших посещению клиники; такие опросы следует проводить при каждом посещении клиники; полезны также безличные опросы, например, на компьютере (*JAIDS* 2006; 43 Suppl 1:S149). Крайне полезную информацию можно получить, просматривая записи в журнале выдачи препаратов (*AIDS Behav* 2008; 12:86); было установлено, что данные фармацевтических журналов коррелируют с вирусологическими показателями (*PLoS Med* 2008; 5:el09).
- **Рекомендации по улучшению соблюдения режима терапии**
  1. По данным исследований, частые, интенсивные или длительные контакты со специалистами-консультантами по соблюдению режима приема препаратов не дают ощутимой пользы; о важности соблюдения режима терапии пациенту должны напоминать все медицинские работники, с которыми он взаимодействует, а не отдельный консультант по этому вопросу.
  2. Режим приема препаратов не следует упрощать, если это приведет к снижению противовирусного действия.
  3. Использование устройств, напоминающих о необходимости приема очередной дозы препаратов с помощью звукового сигнала, может снизить степень соблюдения режима приема препаратов, потому что пациенты полагаются на звуковой сигнал, который может не сработать.
  4. Крайне важно выполнение следующих условий: четкое понимание режима приема препаратов пациентом, хорошие взаимоотношения между медработниками и пациентом, а также назначение схемы терапии, которая в наибольшей степени отвечает потребностям и возможностям пациента.
  5. Анализ записей в фармацевтических журналах и подсчет оставшихся таблеток — наиболее эффективные способы оценки соблюдения режима терапии.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Скорость снижения вирусной нагрузки. Динамика вирусной нагрузки на фоне терапии позволяет сделать прогноз в отношении наименьшего значения уровня РНК ВИЧ в плазме, которое будет достигнуто у данного пациента, и, соответственно, продолжительности вирусологического ответа. Существуют исключения: снижение вирусной нагрузки на фоне приема RAL-содержащей АРТ было более выраженным, чем на фоне приема EFV-содержащей АРТ через первые 6 недель терапии, хотя результаты вирусологического ответа через 24 и 48 недель были сопоставимыми. Недавно полученные результаты свидетельствуют о том, что скорость снижения вирусной нагрузки зависит от фармакологической группы основного антиретровирусного препарата в схеме АРТ и, возможно, определяется тем, какой этап жизненного цикла ВИЧ блокируется эти препаратом (*Nat Med* 2008; 14:762). По данным одного крупного обзора, медиана времени достижения уровня вирусной нагрузки <50 копий/мл у ранее не получавших АРТ пациентов составляет 13,5 недель (*Int J Sex Transm Dis AIDS* 2006; 17:522) (см. стр. 34). Для достижения оптимального и стабильного вирусологического ответа у пациентов, получающих АРТ и не лечившихся ранее, показатели вирусной нагрузки должны изменяться следующим образом:

— снижение вирусной нагрузки на 0,7–1,0 lg копий/мл через неделю от начала терапии (*Lancet* 2001; 358:1760; *JAIDS* 2002; 30:167);

— снижение на 1,5–2,0 lg копий/мл до <5000 копий/мл через 4 недели от начала терапии (*AIDS* 1999; 13:1873; *JAIDS* 2000; 25:36); анализ данных 656 ранее не получавших АРТ пациентов, которые начали получать АРТ, показал, что снижение вирусной нагрузки до уровня <1000 копий/мл через 4 недели предсказывает снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл через 24 недели с вероятностью 82–95% (*JAIDS* 2004; 37:1155);

— снижение до уровня <500 копий/мл через 8–16 недель и до уровня <50 копий/мл через 16–24 недели (*Ann Intern Med* 2001; 135:954; *JAIDS* 2000; 24:433).

Если достичь этих показателей не удается, то это может свидетельствовать о недостаточной силе антиретровирусного действия применяемых препаратов, недостаточном соблюдении пациентом режима лечения, резистентности вируса или недостаточных концентрациях препаратов в крови из-за лекарственных взаимодействий, плохой биодоступности и т. д.

Когда менять режим лечения

- **Вирусологическая неэффективность лечения.** Согласно клиническим стандартам IAS-USA 2010 года (*JAMA* 2008; 300:555), DHHS 2011 года, Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ 2008 года и Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом 2008 года, цель антиретровирусной терапии заключается в достижении уровня вирусной нагрузки, стабильно не превышающего 50 копий/мл.

Таблица 4.16. Рекомендации по оценке ответа на терапию в динамике: клинические стандарты DHHS 2011 года и клинические стандарты по оказанию первичной помощи 2009 года (*CID* 2009; 49:651)

Показатель	Интервалы между измерениями	Дополнительные сведения
Вирусная нагрузка	До начала АРТ, затем через 2–4 недели, затем каждые 4–8 недель до снижения вирусной нагрузки до уровня <200 копий/мл, затем каждые 3–6 месяцев	• При неэффективности лечения определять чаще. • Ожидаемая динамика: снижение вирусной нагрузки на 0,7–1,0 lg копий/мл через 1–2 недели и на 1,5–2,0 lg копий/мл через 4 недели; <200 копий/мл через 24–48 недель.
Количество лимфоцитов CD4	Исходно и каждые 3–12 месяцев	• Ожидаемая динамика: прирост количества лимфоцитов CD4 на 30–70 мкл$^{-1}$ через 4 месяца и на 100–150 мкл$^{-1}$ через год. • Не существует способа увеличить прирост количества лимфоцитов CD4 помимо полного подавления вирусной нагрузки. Интерферон и кортикостероиды существенно снижают количество лимфоцитов CD4. • На фоне полного подавления репликации вируса риск ОИ значительно снижается даже при слабом приросте количества лимфоцитов CD4.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Скорость снижения вирусной нагрузки. Ожидаемый ответ на терапию у пациентов, ранее не получавших АРТ: снижение вирусной нагрузки на 0,7–1,0 lg копий/мл через неделю, на 1,5–2,0 lg копий/мл через 4 недели, и до уровня <50 копий/мл через 16–24 недели от начала терапии (см. стр. 34).

◊ Устойчивость вирусологического ответа. Снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл должно быть стабильным и подтверждаться результатами измерения вирусной нагрузки ВИЧ с интервалом в 3–6 месяцев (см. таблицу 4.16). Обратите внимание, что в клинических стандартах DHHS 2011 года этот интервал был увеличен (ранее рекомендовалось измерять вирусную нагрузку каждые 3–4 месяца); в этом документе говорится, что у пациентов, в достаточной степени соблюдающих режим приема препаратов, у которых вирусная нагрузка сохраняется стабильно подавленной в течение не менее 2–3 лет, интервалы между измерениями можно увеличить.

◊ «Скачки» виремии. Скачки виремии определяются как преходящие повышения вирусной нагрузки до уровня >50 копий/мл, перед которыми и после которых вирусная нагрузка составляет <50 копий/мл, на фоне приема одной и той же схемы терапии. В одном исследовании у пациентов со стабильным уровнем вирусной нагрузки <50 копий/мл вирусная нагрузка измерялась каждые 2–3 дня на протяжении 3–4 месяцев. Оказалось, что скачки виремии происходили часто (у 9 из 10 пациентов), они были небольшими по амплитуде (медиана составила 79 копий/мл), кратковременными (выявлялись только при отдельных измерениях), не связанными с клиническими событиями (заболевания, вакцинации и т. д.), противоречивыми (отмечались только в одном из двух одинаковых образцов) и, по-видимому, представляли собой статистическую вариацию (разброс) вокруг среднего значения вирусной нагрузки, составляющего <50 копий/мл, что позволяет объяснить большинство «скачков», не подтвержденных при повторном измерении, погрешностью лабораторных измерений (*JAMA* 2005; 293:817). Из-за высокой частоты обнаружения «скачков» как ACTG, так и DHHS изменили определение вирусологической неэффективности лечения на подтвержденное повышение вирусной нагрузки до уровня >200 копий/мл.

◊ Частота вирусологической неэффективности терапии. Анализ результатов 12 исследований, проведенных в США и включавших 1197 пациентов, показал, что через 24 недели от начала терапии у 62% пациентов не было достигнуто снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл (*CID* 2004; 38:614). Обзор данных 14 264 ранее не получавших терапию пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях между 1994 и 2004 годами, выявил, что у 45% пациентов через 48 недель не было достигнуто снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл, однако в 2003–2004 годах доля таких пациентов уменьшилась до 36% (*AIDS* 2006; 20:2051). В последующих публикациях результатов исследований отмечается дальнейшее улучшение этих показателей (Yazdanpanah Y., 17-я Международная конференция по СПИДу, 2008 г., тезисы THAB0406).

◊ Обоснованность порогового значения, равного 50–200 копий/мл. При анализе нуклеотидных последовательностей клонов ВИЧ, выделенных из крови пациентов с устойчивой вирусной нагрузкой менее 50 копий/мл, не были выявлены признаки эволюции с появлением мутаций резистентности (*JAMA* 2005; 293:817; *JID* 2004; 189:1444; *JID* 2004; 189:1452; *J Virol* 2006; 80:6441; *PloS Path* 2007; 3:3122). Результаты измерения вирусной нагрузки <200 копий/мл, как правило, соответствуют скачкам виремии. Анализ нуклеотидных последовательностей вируса, проведенный у пациентов со стабильно низким уровнем виремии (50–400 копий/мл), выявил наличие мутаций резистентности вируса у 9/21 пациентов, медианный период наблюдения за которыми составил 11 месяцев (*CID* 2004; 39:1030). Исследования, в которых применялись тест-системы, способные выявить «одиночные копии вируса», показали, что у этих пациентов вирусная нагрузка стабильна, при этом медианный уровень составил 3 копии/мл (*CID* 2008; 47:102; *PloS Path* 2007; 3:e46). Эти наблюдения позволяют предположить, что при вирусной нагрузке <50 копий/мл не происходит репликации вируса; по-видимому, вирусная нагрузка ниже указанного порогового значения отражает высвобождение вируса из латентных резервуаров — «спящих» лимфоцитов CD4. Необходимо заметить, что некоторые специалисты считают, что репликация вируса продолжается даже при таком уровне виремии и поэтому следует усиливать схему антиретровирусной терапии (*JID* 2011; 203:906; *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5:491).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Иммунологическая неэффективность лечения**. Общепринятых критериев иммунологической неэффективности лечения не существует. У пациентов с исходным количеством лимфоцитов CD4 <350 мкл$^{-1}$ ожидается прирост количества лимфоцитов CD4 примерно на 100 мкл$^{-1}$ за первый год терапии и примерно на 50 мкл$^{-1}$ в год в течение второго и третьего года терапии; медиана прироста лимфоцитов CD4 через 5 лет составляет 250–300 мкл$^{-1}$ (*Lancet* 2007; 370:470; *CID* 2007; 44:441). У пациентов, начавших терапию при исходном количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$, наблюдается менее выраженный иммунологический ответ (*CID* 2007; 44:441; *JAIDS* 2004; 36:702); в некоторых исследованиях было зарегистрировано прекращение прироста количества лимфоцитов CD4 после достижения уровня 350–500 мкл$^{-1}$ через 4–6 лет, что указывает на ограниченную способность иммунной системы к восстановлению при позднем начале терапии (*JAIDS* 2007; 45:515). В других крупных когортных исследованиях отмечалось увеличение средних показателей количества лимфоцитов CD4 до уровней >600 мкл$^{-1}$ даже при позднем начале терапии (*Lancet* 2007; 370:407). При хорошем вирусологическом ответе и стабильно низком количестве лимфоцитов CD4 СПИД-индикаторные осложнения развиваются редко. В большинстве случаев усиление или замена схемы АРТ при полном подавлении вирусной нагрузки не способствует восстановлению количества лимфоцитов CD4.
  - ◊ Увеличение количества лимфоцитов CD4 несмотря на вирусологическую неэффективность лечения. В ходе многочисленных исследований было показано, что недостаточный вирусологический ответ на АРТ обычно сопровождается увеличением количества лимфоцитов CD4. Это постоянно наблюдалось в крупных исследованиях схем «спасения» (RESIST, POWER, BENCHMRK, TORO), в которых у большинства пациентов из контрольных групп, получавших оптимизированные фоновые схемы АРТ (ОФС) без добавления экспериментального препарата, регистрировалось увеличение медианы количества лимфоцитов CD4 несмотря на недостаточный вирусологический ответ на терапию. Однако этот прирост количества лимфоцитов CD4 был значительно менее выражен по сравнению с приростом количества лимфоцитов CD4 на фоне вирусологически эффективной терапии (*NEJM* 2003; 348:2175; *Lancet* 2006; 368:406; *JAIDS* 2007; 46:24; *JAIDS* 2007; 46:125). Кроме того, результаты нескольких крупных исследований показали, что ОИ при вирусной нагрузке <5000 копий/мл развиваются редко независимо от количества лимфоцитов CD4. См. таблицу 4.19.
  - ◊ Вирусологическая неэффективность лечения и формирование резистентности вируса к препаратам. Величина вирусной нагрузки также определяет вероятность формирования резистентности, поскольку скорость образования мутаций зависит от скорости репликации вируса, а продолжающееся воздействие антиретровирусного препарата способствует селекции дополнительных мутаций резистентности с вероятностью, зависящей от величины вирусной нагрузки (скорости репликации вируса). Это означает, что риск возникновения новых мутаций резистентности при вирусной нагрузке, равной 100 000 копий/мл, на несколько порядков выше, чем при вирусной нагрузке, равной 1000 копий/мл, хотя оба эти значения вирусной нагрузки указывают на вирусологическую неэффективность лечения (*JAIDS* 2002; 30:154; *JAIDS* 2001; 27:44; *AIDS* 1999; 13:1035; *AIDS* 1999; 13:341).
  - ◊ Динамика вирусной нагрузки и динамика количества лимфоцитов CD4. Динамика прироста количества лимфоцитов CD4 коррелирует с динамикой снижения вирусной нагрузки; кривая прироста количества лимфоцитов носит двухфазный характер: сначала наблюдается повышение на 50–120 мкл$^{-1}$ в течение первых трех месяцев от начала терапии, затем количество лимфоцитов повышается на 2–7 мкл$^{-1}$ в месяц (*JID* 2006; 94:29; *JAMA* 2002; 288:222; *JID* 2002; 185:471; *JAMA* 2004; 292:1911). Подчеркивавшаяся в ранних исследованиях роль вирусной нагрузки как наиболее точного прогностического фактора в отношении изменений количества лимфоцитов CD4 у не получающих АРТ пациентов (*Ann Intern Med* 1997; 126:946), возможно, была преувеличена, как показали более поздние исследования (*JAMA* 2006; 296:144918). По результатам недавно проведенных исследований было сделано предположение, что динамика количества лимфоцитов CD4 главным образом определяется степенью активации иммунной системы, которую связывают с репликацией ВИЧ, но, возможно, на нее оказывают влияние и сопутствующие заболевания (туберкулез, герпетическая инфекция, цитомегаловирусная инфекция и т. д.), а также проникновение в кровь микроорганизмов из просвета кишечника и продуктов их метаболизма (*Nat Med* 2006; 12:1365; *Nat Rev Immunol* 2004; 4:485). Тем не менее, следует отметить, что антиретровирусная терапия — это единственный метод лечения, который заметно и устойчиво влияет как на исход заболевания, так и на прирост количества лим-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

фоцитов CD4. Справедливость этого утверждения подтверждается результатами повторных исследований, показывающими, что при подавлении репликации вируса немедленно начинается увеличение количества лимфоцитов CD4 (что не приводит к заметным изменениям течения сопутствующих инфекций или возрастанию количества лимфоцитов CD4 в лимфоидной ткани кишечника); исследования также показывают, что не существует альтернативных методов повышения прироста количества лимфоцитов CD4 у пациентов с дискордантным ответом на антиретровирусную терапию; прекращение АРТ в многочисленных клинических исследованиях прерывания терапии приводило к немедленному росту вирусной нагрузки и быстрому уменьшению количества лимфоцитов CD4 в среднем на 30–80 мкл$^{-1}$ в месяц в течение первых двух месяцев. Единого мнения по этому поводу не существует, поскольку некоторые специалисты утверждают, что первоначально полученные данные верны, и повторный анализ данных исследования MACS показал, что исходный показатель вирусной нагрузки (до лечения) позволяет сделать точный долгосрочный прогноз (*JAMA* 2007; 297:2349).

◊ Дискордантность показателей количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки. На фоне подавления репликации вируса происходит восстановление иммунной системы, и величина прироста количества лимфоцитов CD4 коррелирует со степенью подавления вирусной нагрузки. Однако индивидуальные значения показателей колеблются в широких пределах, и нередко наблюдаются дискордантные изменения показателей в обоих направлениях (*JID* 2001; 183:1328; *CID* 2002; 35:1005). В большинстве случаев причину дискордантных результатов объяснить не удается. Исключение составляет прием комбинации ddI в полной дозе и TDF, на фоне которого наблюдается стертый иммунологический ответ. Эту комбинацию применять не рекомендуется (*AIDS* 2004; 18:2442). В некоторых исследованиях был зарегистрирован более выраженный прирост количества лимфоцитов CD4 при применении схем АРТ с RAL, MVC и ИП по сравнению с применением схем АРТ с ННИОТ (*JAIDS* 2010; 55:39; *PLoS One* 2010; 5:e13188; *JID* 2010; 201:803; *Antivir Ther* 2009; 14:771). Из лекарственных препаратов снижение количества лимфоцитов CD4 наиболее часто вызывают интерферон и кортикостероиды (см. стр. 38).

à Тактика ведения пациента при дискордантных показателях вирусной нагрузки и количества лимфоцитов CD4. Решения относительно применения антиретровирусных препаратов следует принимать исходя из показателей вирусной нагрузки, поскольку: 1) подавление репликации вируса, по-видимому, уменьшает вероятность возникновения оппортунистических инфекций независимо от количества лимфоцитов CD4; и 2) не существует рекомендаций по выбору схемы антиретровирусных препаратов, которая обладала бы преимуществами в этой клинической ситуации (за исключением рекомендации не назначать комбинацию ddI/TDF и, возможно, AZT). Возможно, при применении схем АРТ с RAL, MVC или ингибитором протеазы иммунологический ответ более выражен, чем при применении схем с ННИОТ, однако клинические данные не подтверждают пользу от замены схемы АРТ с целью увеличения прироста количества лимфоцитов CD4. ИЛ-2 повышает количество лимфоцитов CD4, что, однако, не приводит к улучшению клинических результатов (AIDS 2005; 19:279; AIDS 2006; 20:405; JAIDS 2006; 42:140).

- **Клиническая неэффективность лечения** определяется как возникновение новой или обострение латентной СПИД-индикаторной оппортунистической инфекции через 3 месяца от начала АРТ. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС) (см. стр. 478) не указывает на неэффективность лечения.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.17. Выявление побочных эффектов антиретровирусной терапии (*CID* 2006; 43:645 и клинические стандарты DHHS 2008 года)

Анализы	Интервалы между измерениями	Дополнительные сведения
Биохимический анализ крови	При первичном обследовании и каждые 6–12 месяцев На фоне АРТ: перед началом АРТ, через 2–8 недель, затем каждые 3–6 месяцев	• Включает определение уровней электролитов, азота мочевины крови, креатинина, расчетного клиренса креатинина, показателей функции печени • Некоторые специалисты рекомендуют определять уровень фосфата сыворотки крови на фоне приема TDF
Определение уровней липидов крови: холестерина (общего, ЛПНП, ЛПВП), триглицеридов	При первичном обследовании и каждый год при отсутствии патологических изменений На фоне АРТ: перед началом АРТ, через 4–8 недель, затем каждые 6 месяцев при обнаружении патологических изменений или каждые 12 месяцев при отсутствии патологических изменений	• Для определения величины риска по Фремингемской шкале (см. стр. 140) и оценки рисков, связанных с приемом отдельных антиретровирусных препаратов
Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой	При первичном обследовании, затем каждые 3–6 месяцев	• У пациентов, получающих AZT, повторять каждые 2–8 недель и при возникновении показаний
Уровень глюкозы (натощак)	При первичном обследовании, затем ежегодно На фоне АРТ: перед началом АРТ, затем каждые 3–6 месяцев	• Определять каждые 3–6 месяцев, если результаты последнего измерения были патологическими, и каждые 6 месяцев, если результаты в пределах нормы
Анализ мочи	При первичном обследовании На фоне АРТ: перед началом АРТ, затем каждые 12 месяцев	• У пациентов, получающих TDF, повторять каждые 6 месяцев и при возникновении показаний

Рекомендации по замене схемы антиретровирусной терапии

(Клинические стандарты DHHS 2011 г. и клинические стандарты IAS-USA 2008 г., с изменениями)

Основные причины замены первоначальной схемы антиретровирусной терапии: токсические побочные эффекты препаратов, вирусологическая неэффективность, а также другие причины, в том числе стоимость, доступность, удобство приема препаратов.

- **Замена АРТ по причине токсичности:** можно заменить один препарат в схеме терапии при условии адекватного вирусологического ответа и выбора препарата на замену с учетом силы его противовирусного действия и результатов ранее выполнявшихся исследований резистентных свойств вируса (см. таблицу 4.17).
- **Замена АРТ с целью повышения удобства приема препаратов и соблюдения режима терапии:** в частности, для уменьшения количества принимаемых таблеток или кратности приема препаратов (см. таблицу 4.15), во избежание лекарственных взаимодействий (например, при необходимости приема метадона или рифампина) или для устранения побочных эффектов (например, замена ENF на RAL).
- **Замена АРТ по причине вирусологической неэффективности лечения.** Вирусологическая неэффективность лечения определяется как снижение вирусной нагрузки менее чем на 1 lg копий/мл через первые 1–4 недели, вирусная нагрузка >500 копий/мл через 24 недели, вирусная нагрузка >200 копий/мл через 48 недель и стабильный уровень вирусной нагрузки >200 копий/мл после 48 недель терапии. Обратите внимание, что в клинических стандартах ACTG и DHHS 2011 года пороговое значение вирусной нагрузки (измеренной при помощи стандартных тест-систем) для диагностики вирусологической неэффективности терапии было изменено с >50 копий/мл до >200 копий/мл. Причиной такого изменения послужило то, что большинство результатов измерений

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

вирусной нагрузки в диапазоне 50–200 копий/мл отражают лишь безобидные скачки вирусной нагрузки, но из-за них пациентам назначают дополнительные визиты и ненужные исследования резистентности вируса, что приводит к излишним волнениям, расходам и неудобству. Тем не менее, целью лечения остается стабилизация вирусной нагрузки на уровне <50 копий/мл, поскольку при этом уровне не происходит репликации вируса, как показывают исследования эволюции вируса путем секвенирования нуклеотидных последовательностей (*J Virol* 2006; 80:6441; *J Virol* 2009; 83: 8470). Данные исследований показывают, что скачки вирусной нагрузки не связаны с репликацией вируса и клинически незначимы (*JAMA* 2005; 293:817; *J Virol* 2004; 78:968), к тому же усиление схемы АРТ не приводит к улучшению вирусологического ответа (*PNAS* 2009; 106:9403; *CID* 2010; 50:912).

- **Факторы риска вирусологической неэффективности:** 1) недостаточное (субоптимальное) соблюдение режима терапии: наиболее важный фактор (по результатам крупных исследований) (*AIDS* 2001; 15:185); 2) время начала АРТ: пациенты, начавшие лечение до появления ВААРТ, часто получали субоптимальные схемы терапии, для которых были характерны высокая частота случаев вирусологической неэффективности лечения и высокая частота случаев формирования резистентности (*JID* 2008; 197 Suppl3:261); 3) риски, связанные с применением отдельных препаратов: при применении ННИОТ, RAL, 3TC и FTC выше риск формирования мутаций резистентности, чем при применении усиленных ритонавиром ИП и MVC (см. таблицу 4.18); 4) высокая исходная вирусная нагрузка (>100 000 копий/мл); тем не менее, в настоящее время большинство рекомендуемых схем АРТ, по-видимому, практически одинаково эффективны у пациентов с высокой и низкой исходной вирусной нагрузкой; 5) развернутая стадия ВИЧ-инфекции (низкое количество лимфоцитов CD4 или СПИД-индикаторное заболевание); 6) недостаточная концентрация антиретровирусных препаратов вследствие нарушений режима приема препаратов, лекарственных взаимодействий (с метадоном, рифампином и т. д.) и токсических побочных эффектов антиретровирусных препаратов; на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов влияют такие факторы, как заболевания почек и печени, генетические особенности метаболизма препаратов, особенно определяющие активность изоферментов системы цитохрома P450; 7) сопутствующие заболевания и состояния, которые способны существенно повлиять на соблюдение режима терапии, например, депрессия, употребление психоактивных веществ, бедность, а также сопутствующие соматические заболевания; 8) перерывы в приеме препаратов по причине нерегулярности аптечных поставок, проблем с оплатой стоимости препаратов или нежелания пациента обращаться за медицинской помощью; 9) передача резистентных штаммов при инфицировании, которые сохраняются в латентных резервуарах и не определяются при исходном исследовании резистентных свойств вируса.
- **Обследование при вирусологической неэффективности терапии должно включать:**
  - ◊ Тщательный анализ всех факторов, влияющих на соблюдение режима приема препаратов: оцените количество принимаемых таблеток и кратность их приема в сутки, зависимость от приема и состава пищи, лекарственные взаимодействия, убедитесь в доступности препаратов и отсутствии токсических побочных эффектов. Ценные сведения можно получить при анализе записей в журналах выдачи препаратов.
  - ◊ Анализ данных медицинской карты, включая динамику показателей лимфоцитов CD4, вирусной нагрузки, принимаемые лекарственные препараты и сопутствующие заболевания.
  - ◊ Результаты всех исследований резистентных свойств вируса (как выполненных недавно, так и предшествующих). Необходимо обратить особое внимание на: 1) результаты всех когда-либо выполненных исследований резистентности вируса, как последних, так и давних, и 2) принимавшиеся антиретровирусные препараты в прошлом и особенности ответа на антиретровирусную терапию, включая случаи неэффективности и возникновения токсических побочных эффектов. Помните, что однажды возникшие мутации резистентности «архивируются» в латентном пуле вируса и появляются вновь на фоне селективного воздействия соответствующего антиретровирусного препарата (*JID* 2003; 188:1433; *JAMA* 2011; 305:1327). Когда-либо выявленные мутации резистентности сохраняются в популяции вируса, и упоминание в анамнезе о вирусологической неэффективности схемы АРТ, содержащей препараты с низкими генетическими барьерами к формированию резистентности (3TC, FTC, NVP, EFV, и RAL), позволяет с достаточной долей уверенности предположить наличие резистентности вируса к этим препаратам, хотя наиболее достоверны результаты исследований на резистентность, выполненных на фоне неэффективной терапии.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Наиболее важные принципы выбора препаратов для новой схемы АРТ при вирусологической неэффективности текущей схемы АРТ**
  - ◊ Включайте в схему по крайней мере два, а лучше три антиретровирусных препарата (принадлежащих к ≥2 фармакологическим группам), которые обладают активностью против данной популяции вируса по результатам проведенных тестов на резистентность. При оценке резистентных свойств вируса следует учитывать результаты всех тестов на резистентность (см. ниже) и сведения обо всех принимавшихся ранее антиретровирусных препаратах.
  - ◊ Устраняйте факторы, препятствовавшие адекватному ответу на прежнюю или текущую схему терапии. Главный фактор — соблюдение режима терапии; к прочим относятся противовирусная активность входящих в схему препаратов, возможные лекарственные взаимодействия, изменения фармакокинетики и фармакодинамики.
  - ◊ Менять схему терапии по причине вирусологической недостаточности следует как можно быстрее во избежание накопления дополнительных мутаций резистентности, сужающих спектр активных антиретровирусных препаратов для применения в будущем (*AIDS* 2007; 21:721). Исключения составляют 3TC и FTC.
  - ◊ Не прерывайте прием антиретровирусных препаратов за исключением случаев тяжелых токсических побочных эффектов.
  - ◊ Не ограничивайтесь добавлением еще одного антиретровирусного препарата к неэффективной схеме АРТ.
- **Исследования резистентности вируса.** Наиболее точно оценивается резистентность к фармакологическим группам антиретровирусных препаратов, которые пациент принимал на момент проведения исследования или закончил принимать не более чем за 4 недели до проведения исследования. Мутации, которые присутствовали в геноме вируса на момент инфицирования, сохраняются дольше, чем мутации, возникшие впоследствии; длительность персистирования мутации в определенной мере зависит от степени ее влияния на репликативную способность вируса. Например, мутации резистентности к аналогам тимидина (МРАТ) и мутации резистентности к ННИОТ, как правило, сохраняются в течение длительного времени, в то время как штаммы с мутацией M184V (в гене обратной транскриптазы) быстрее вытесняются штаммами вируса дикого типа. С помощью исследований резистентности вируса нельзя получить достоверные результаты в отношении штаммов, составляющих меньшинство (<20%) в общей популяции вируса (*JAMA* 2011; 305:1327), поэтому они лучше выявляют препараты, которые не следует применять, и дают более точную информацию в отношении препаратов, которые пациент получает в настоящее время. Всегда учитывайте результаты старых исследований резистентных свойств вируса и сведения обо всех принимавшихся ранее антиретровирусных препаратах, включая продолжительность приема препаратов на фоне вирусологической неэффективности лечения, а также генетические барьеры к формированию резистентности к конкретным антиретровирусным препаратам (высокий генетический барьер для большинства усиленных ритонавиром ИП и аналогов тимидина; низкий барьер для формирования резистентности к 3TC, FTC, RAL и ННИОТ).

  Чувствительность исследования резистентных свойств вируса, проведенного после отмены АРТ, зависит от времени, прошедшего от момента приема последней дозы антиретровирусного препарата, и от того, к какому препарату проверяется чувствительность вируса (*AAC* 2004; 48:644). Популяция вируса дикого типа может восстановиться уже через 4 недели после отмены АРТ, особенно это касается мутаций резистентности к ИП, поэтому 4 недели — это максимальный срок, в течение которого результаты исследований резистентности вируса еще достаточно информативны. Тем не менее, некоторые мутации, например, мутации резистентности к ННИОТ или МРАТ, могут обнаруживаться спустя 9–12 месяцев после отмены терапии и даже позже (*J Clin Lab Anal* 2002; 16:76); возможно, это объясняется тем, что эти мутации не влияют на репликативную способность вируса (*J Med Virol* 2003; 69:1). Мутация M184V в большей степени снижает репликативную способность вируса (*AAC* 2003; 47:3377) и обычно перестает обнаруживаться через 5–20 недель после отмены АРТ (*AAC* 2002; 46:2255; *AAC* 2004; 48:644). У пациентов, у которых в анамнезе было несколько замен схем АРТ, частота ответа на терапию новыми препаратами в основном зависит от количества входящих в схему препаратов, обладающих активностью против конкретной популяции вируса, а также от количества мутаций резистентности вируса к новым препаратам (см. стр. 42–56).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Тактика ведения пациента при вирусологической неэффективности лечения

Опыт первого десятилетия применения ВААРТ показал, что вероятность добиться успеха наиболее велика при назначении первой схемы терапии и снижается с каждой последующей заменой схемы АРТ. С недавним появлением новых антиретровирусных препаратов ситуация изменилась; в последних клинических исследованиях схем спасения у большой доли пациентов была достигнута полная супрессия репликации вируса несмотря на множественную резистентность вируса к препаратам (*Lancet* 2007; 370:29; *Lancet* 2007; 369:1169; *Lancet* 2006; 268:466; *NEJM* 2008; 359:339). Цель лечения остается прежней — добиться полного подавления репликации вируса (снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл) для предотвращения формирования резистентности вируса, прекращения прогрессирования заболевания и сохранения возможностей применения антиретровирусных препаратов в будущем. В настоящее время эта цель достижима у большинства пациентов (*AIDS* 2010; 24:2469; *NEJM* 2009; 360:1815).

- Вирусологическая неэффективность начальной (первой) схемы терапии. В большинстве случаев начальную схему АРТ меняют на альтернативную исходя из результатов исследований резистентных свойств вируса, которые предпочтительно проводить либо на фоне приема неэффективной схемы, либо в течение первых четырех недель после ее отмены (клинические стандарты DHHS 2011 года и клинические стандарты IAS-USA). Отсутствие мутаций резистентности при неэффективности лечения, как правило, указывает на недостаточное соблюдение режима приема препаратов. У пациентов, получающих ИП-содержащую схему АРТ, улучшение соблюдения режима приема обычно позволяет добиться повторного подавления репликации вируса.
- Резистентность к 3TC и FTC. На фоне недостаточного вирусологического ответа на большинство схем, содержащих 3TC или FTC, первой чаще всего появляется мутация резистентности к НИОТ 184V. Она уменьшает чувствительность вируса к 3TC и FTC (однако некоторый остаточный противовирусный эффект 3TC или FTC сохраняется, предположительно вследствие сниженной репликативной способности штаммов вируса с этой мутацией) и повышает чувствительность вируса к AZT, d4T и TDF без риска появления других мутаций резистентности к НИОТ. По этой причине 3TC или FTC иногда рекомендуется включать в новую схему терапии несмотря на резистентность вируса, однако в таком случае они не входят в число активных препаратов в схеме АРТ.
- Вирусологическая неэффективность при отсутствии мутаций резистентности. Если исследование на резистентность проводилось на фоне терапии, то причиной вирусологической неэффективности чаще всего служит недостаточная концентрация антиретровирусных препаратов, как правило, обусловленная несоблюдением режима терапии, реже лекарственными взаимодействиями, несоблюдением требований к приему препарата (натощак или во время еды) и т. д. Наиболее часто такая ситуация наблюдается у пациентов, получающих ИП/r-содержащую АРТ, и, как правило, она означает, что при устранении указанных выше факторов терапия будет эффективной.
- Вирусологическая неэффективность ИП-содержащей схемы АРТ. При вирусологической неэффективности ИП/r-содержащей схемы АРТ мутации резистентности часто не обнаруживаются; в этом случае неэффективность лечения, как правило, обусловлена недостаточным соблюдением режима терапии. Возможные варианты тактики ведения пациента: 1) продолжить терапию по старой схеме, устранив все факторы, препятствующие достижению адекватного ответа на терапию: ошибки в соблюдении режима приема препаратов, лекарственные взаимодействия и другие факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов; 2) усилить ИП ритонавиром (относится только к FPV и ATV, которые могут применяться без усиления ритонавиром); 3) усилить схему АРТ добавлением еще одного препарата; 4) полностью заменить схему АРТ. Ответ на лечение оценивается по результату измерения вирусной нагрузки через 2–4 недели после перехода на новую схему терапии. Результаты ряда исследований показывают, что вирусологическая неэффективность ИП/r-содержащих схем АРТ у пациентов, у которых нет исходных мутаций резистентности вируса к ИП, не связана с появлением первичных мутаций резистентности к ИП (см. таблицу 4.18). ИП/r также несколько повышают фармакологический барьер к формированию мутаций резистентности к входящим в схему НИОТ, хотя мутации резистентности к НИОТ все же могут появиться, особенно к 3TC или FTC (ACTG 5142; *NEJM* 2008; 358:2059).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Вирусологическая неэффективность ННИОТ-содержащей схемы АРТ. Вирусологическая неэффективность схем с EFV обычно приводит к появлению мутации K103N, обеспечивающей перекрестную резистентность к NVP, но не влияющей на чувствительность вируса к ETR и RPV. На замену можно назначить схему с ETR, а также с ИП/r, RAL или MVC. Резистентность к NVP чаще всего обеспечивает мутация 181C, которая существенно снижает чувствительность вируса к EFV и ETR. Самая частая мутация резистентности к RPV — 138K, которая снижает чувствительность вируса к ETR (*AAC* 2011; 55:600). Переход на схему с ETR из-за вирусологической неэффективности или неприемлемой токсичности схемы с ННИОТ первого поколения трудностей не представляет (*AIDS* 2011; 25:143). Переход с EFV- на RPV-содержащую схему более сложен из-за длительного периода полувыведения EFV и лекарственных взаимодействий RPV. Рекомендации по замене EFV → RPV разрабатываются. Следует подчеркнуть, что продолжение приема EFV или NVP при наличии резистентности вируса не приносит никакой пользы и даже может навредить пациенту. Прием этих препаратов бесполезен, поскольку при возникновении резистентности остаточный противовирусный эффект отсутствует, мутации к ННИОТ не ухудшают способность вируса к репликации (*J Med Virol* 2003; 69:1; *JID* 192:1537). Вред состоит в накоплении мутаций резистентности к ННИОТ, которые могут снизить чувствительность вируса к ННИОТ второго поколения, например, к ETR.
- Вирусологическая неэффективность, обусловленная резистентностью вируса к НИОТ. Комбинация двух НИОТ является стандартным компонентом начальной схемы АРТ. Стандартные схемы АРТ с двумя НИОТ, как правило, эффективнее схем АРТ «без НИОТ» (см. таблицы 4.23A и 4.23B). Прием 3TC или FTC часто продолжают даже при наличии у вируса мутации резистентности M184V, поскольку они хорошо переносятся и способствуют успеху антиретровирусной терапии за счет неполного (остаточного) антиретровирусного эффекта, снижения репликативной способности штаммов с данной мутацией и повышения их чувствительности к AZT, TDF и d4T (*JID* 2005; 192:1537; *AIDS* 2006; 20:795; *AAC* 2003; 47:3478). Комбинация НИОТ подбирается с учетом результатов исследований резистентности вируса и наличия сопутствующих заболеваний (например, нарушения функции почек, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующего гепатита B). Не следует назначать комбинации НИОТ, характеризующиеся высокой токсичностью или не совместимые друг с другом (например, AZT/d4T, ddI/d4T, ddI/TDF).
- Маравирок (MVC). Этот CCR5-блокатор предоставляет относительно новую возможность лечения пациентов, которые принимали много схем АРТ и у которых вирус приобрел множественную резистентность. Однако следует сделать два важных предупреждения, касающихся применения этого препарата. Во-первых, перед назначением MVC следует выполнить анализ на тропизм вируса и убедиться в том, что у пациента вся популяция вируса состоит из R5-тропных вирусов. К сожалению, примерно у 50–60% пациентов, принимавших ранее несколько схем АРТ, обнаруживается популяция вируса с двойным или смешанным тропизмом или X4-тропный вирус, что является противопоказанием к назначению MVC (*CID* 2007; 44:591–595). Во-вторых, MVC вступает в лекарственные взаимодействия со многими препаратами, поэтому часто требуется корректировать дозу этого препарата (см. таблицу 5.58a).
- Ралтегравир (RAL). Этот ингибитор интегразы также открывает новые возможности в лечении, поскольку обладает высокой противовирусной активностью и отличной переносимостью, характеризуется минимальным спектром лекарственных взаимодействий, кроме того, к нему чувствительны практические все штаммы вируса. Результаты разных исследований «схем спасения» приведены в сводной таблице 4.19. Продолжение приема RAL при возникновении мутаций резистентности не приносит никакой клинической пользы (*JAC* 2009; 64:1087).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.18. Частота возникновения мутаций резистентности при вирусологической неэффективности лечения

Фармакологическая группа	Препарат	Исследование	Частота возникновения мутаций резистентности*
ИП/r†	LPV/r	ACTG 5142 (1)	0/76
		ARTEMIS (2)	0/31
		CASTLE (3)	0/15
	ATV/r	ACTG 5202 (4)	0/140
		CASTLE (3)	1/15 (7%)
	DRV/r	ARTEMIS (2)	0/46
	FPV/r	SOLO (8)	0/32
Ингибитор интегразы	RAL	STARTMRK (6)	4/8 (50%)
		BENCHMRK (7)	64/94 (68%)
CCR5-блокатор	MVC	MERIT (8)	13/29‡ (45%)
ННИОТ	EFV	ACTG 5142 (1)	11/46 (24%)
		ACTG 5202 (4)	49/154 (32%)
		MERIT (8)	9/13 (69%)

* Частота возникновения мутаций резистентности = количество основных мутаций резистентности к указанному антиретровирусному препарату / количество исследований резистентных свойств вируса, выполненных на фоне неэффективности лечения.

† Всего для ИП/r –сожержащих схем = 1/323 (0,3%)

‡ X4-тропный вирус = 9/29 (31%); резистентность к CCR5-блокатору = 4/29 (14%)

Литература: 1) *NEJM* 2008; 358:2059; 2) *AIDS* 2009; 23:1679; 3) *JAIDS* 2010; 53:323; 4) *Ann Intern Med* 2011; 154:445; 5) *AIDS* 2004; 18:651; 6) *Lancet* 2009; 374:796; 7) *NEJM* 2008; 359:355; 8) *JID* 2010; 201:803.

- **Множественная резистентность вируса.** На сегодняшний день к применению одобрены 25 антиретровирусных препаратов принадлежащих к 6 разным фармакологическим группам, поэтому практически у всех пациентов есть возможность получать эффективную АРТ (см. таблицу 4.1), как было показано в клинических исследованиях TRIO (*CID* 2009; 49:1441; *Drugs* 2010; 70:1629). В этих исследованиях у 90% пациентов с «резистентностью вируса к препаратам трех фармакологических групп» через 24 недели приема схемы RAL/ETR/DRV/r вирусная нагрузка снизилась до уровня <200 копий/мл. Тем не менее, в клинической практике всегда будут встречаться пациенты, которым невозможно подобрать эффективную схему лечения. Таким пациентам можно посоветовать принять участие в клинических исследованиях, изучающих возможности применения экспериментального препарата или новой стратегии лечения при множественной резистентности вируса. При невозможности достижения полного подавления репликации вируса цель лечения состоит в том, чтобы добиться максимально возможного снижения вирусной нагрузки для увеличения или хотя бы стабилизации количества лимфоцитов CD4, поскольку этот показатель в конечном счете определяет риск развития большинства осложнений ВИЧ-инфекции. Следует отметить, что, согласно результатам многих исследований, показатель количества лимфоцитов CD4 может оставаться стабильным или даже немного расти даже на фоне показателей вирусной нагрузки, свидетельствующих о вирусологической неэффективности терапии (*AIDS* 1999; 13:1035). Так, при анализе данных шести опорных исследований схем спасения (POWER, RESIST, TORO, DUET, MOTIVATE, BENCHMRK) было обнаружено, что у пациентов контрольных групп, получавших только оптимизированные фоновые схемы АРТ (ОФС), средние показатели лимфоцитов CD4 повышались несмотря на то, что в 60–80% случаях лечение было вирусологически неэффективным. В исследованиях RESIST, POWER, DUET и BENCHMRK отмечалась высокая частота неэффективности лечения в группах, получавших только ОФС (в среднем 54%), однако средний показатель количества лимфоцитов CD4 через год увеличился на 38 мкл$^{-1}$ (а в группе, получавшей исследуемый препарат, этот показатель вырос на 103 мкл$^{-1}$). Тем не менее,

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

следует подчеркнуть, что цель терапии все-таки состоит в снижении вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл.

Польза от продолжения антиретровирусной терапии при недостаточном вирусологическом ответе состоит в уменьшении риска прогрессирования ВИЧ-инфекции ценой накопления мутаций резистентности и уменьшения шансов на эффективное антиретровирусное лечение в будущем. Ранее проведенные исследования показали, что продолжение приема прежней схемы терапии на фоне вирусной нагрузки >1000 копий/мл приводит к уменьшению возможностей дальнейшего лечения примерно на один препарат в год (*Scand JID* 2005; 37:890; *CID* 2006; 43:1329). Решения в данных клинических ситуациях следует принимать исходя из количества лимфоцитов CD4 и текущих возможностей по проведению антиретровирусной терапии. После отмены АРТ происходит быстрый рост вирусной нагрузки и снижение количества лимфоцитов CD4, как было показано в исследовании SMART (см. таблицу 4.20).

Таблица 4.19. Опорные исследования схем спасения: результаты через 48 недель

Препарат	Ссылка на публикацию	Исследование	Кол-во	ВН <50 копий/мл на фоне ОФС*	Среднее количество лимфоцитов CD4 на фоне ОФС†
ENF	*JAIDS* 2005; 40:40	TORO	661	8%	+90
TPV	*Lancet* 2006; 368:46	RESIST	1486	10%	+18
DRV	*Lancet* 2007; 369:1169	POWER	255	10%	+19
RAL	*NEJM* 2008; 359:1429	BENCHMRK	703	33%	+54
MVC	*NEJM* 2008; 359:339 и 355	MOTIVATE	1049	17%	+45
ETR	*Lancet* 2007; 370:29 и 39	DUET	1203	40%	+73

* ОФС = оптимизированная фоновая схема терапии

† Средний прирост количества лимфоцитов CD4 (мкл$^{-1}$) через 48 недель в группах, получавших ОФС, в которых частота неэффективности вирусологического ответа составляла 60–92%.

Краткие рекомендации по лечению пациентов с множественной резистентностью вируса

1. Схема АРТ должна включать не менее двух, а, желательно, три препарата, к которым вирус сохраняет чувствительность.
2. 3TC или FTC обычно оставляют в схеме АРТ, несмотря на резистентность вируса (но они не учитываются в числе «активных» препаратов, т.е. препаратов, к которым вирус продолжает быть чувствительным). Применение других НИОТ, к которым вирус потерял чувствительность, остается на усмотрение лечащего врача, однако в некоторых исследованиях было показано, что можно добиться эффективного ответа даже при ограниченных возможностях лечения (*JAIDS* 2011; 57:24).
3. ННИОТ первого поколения (NVP или EFV) следует отменить сразу после обнаружения резистентности вируса и больше не возобновлять их прием. После этого можно назначить ННИОТ второго поколения (RPV и ETR), если позволяют результаты исследований резистентных свойств вируса и отсутствуют проблемы, связанные с лекарственными взаимодействиями этих препаратов.
4. Оптимальную схему АРТ следует подбирать с учетом результатов исследований резистентных свойств вируса, как свежих, так и старых.
5. Пациентам с множественной резистентностью и ограниченными возможностями лечения можно назначать редко используемые препараты, например, ENF или схему АРТ, которая применялась в исследовании TRIO (RAL+ETR+DRV/r) (*Drugs* 2010; 70:1629). Польза от возобновления приема препаратов, к которым вирус уже приобрел резистентность, не доказана.
6. При необходимости следует попытаться организовать лечение подходящими экспериментальными препаратами либо в рамках клинического исследования, либо через программу расширенного доступа.
7. Цели лечения в случае, когда нет возможности назначить схему, включающую хотя бы два препарата, к которым чувствителен вирус: (а) удерживать вирусную нагрузку на максимально низком

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

уровне в течение как можно более длительного времени, (б) воспрепятствовать дальнейшему снижению количества лимфоцитов CD4, (в) уменьшить токсичность схемы лечения, (г) по возможности отказаться от препаратов, применение которых связано с риском появления мутаций резистентности, ограничивающих возможности лечения в будущем. Следует отметить, что у большинства пациентов с вирусной нагрузкой <10 000 копий/мл на фоне АРТ количество лимфоцитов CD4 остается стабильным или даже немного возрастает (*AIDS* 1999; 13:1035).

8. Срочность принятия решений, касающихся АРТ, у пациентов с ограниченными возможностями лечения обычно зависит от риска прогрессирования ВИЧ-инфекции, который в наибольшей степени зависит от количества лимфоцитов CD4.
9. Такие стратегии лечения пациентов с множественной резистентностью вируса, как «мега-ВААРТ», возобновление приема АРВ препаратов, которые пациент принимал в прошлом, а также прерывание терапии, считаются устаревшими и в настоящее время не рекомендуются к применению.

Стратегии лечения

ОТМЕНА АРТ

- **Отмена АРТ по причине вирусологической неэффективности терапии**. Прекращать АРТ при вирусологической неэффективности терапии и невозможности назначения эффективной схемы спасения обычно не рекомендуется, поскольку по результатам проведенных исследований после прекращения антиретровирусной терапии наблюдается быстрое повышение вирусной нагрузки в среднем на 0,8–1,0 lg копий/мл (до уровня вирусной нагрузки перед началом лечения) и снижение количества лимфоцитов CD4 в среднем на 85–100 мкл$^{-1}$ через 3 месяца (*NEJM* 2003; 349:837; *JID* 2000; 181:946). Таким образом, несмотря на недостаточный вирусологический ответ (определяемый как превышение пороговой величины вирусной нагрузки, равной 200 копий/мл), неэффективная схема терапии все же оказывает значимое антиретровирусное действие. При попытках установить, какие именно антиретровирусные препараты обладают остаточной активностью, было обнаружено, что такими свойствами обладает 3TC (и, соответственно, FTC), а также, возможно, другие НИОТ или ИП, но не EFV или NVP (*JID* 2005; 192:1537). Тем не менее, продолжение приема антиретровирусных препаратов на фоне сохраняющейся репликации вируса сопряжено с очевидными рисками, связанными со стоимостью лечения, токсическими эффектами и формированием резистентности. В когортном исследовании EuroSIDA было показано, что на фоне приема неэффективной схемы терапии каждые полгода у вируса появляется в среднем 2 новые мутации резистентности, а количество препаратов с сохраненной противовирусной активностью уменьшается примерно на 1,25 (*AIDS* 2007; 21:721), что существенно сужает возможности лечения в будущем (*JID* 2003; 188:1001). Поэтому обычно рекомендуется не прерывать АРТ, но подобрать схему индивидуально с учетом величины показателя количества лимфоцитов CD4, селективного действия препаратов в отношении закрепления новых мутаций резистентности, которые могут сократить возможности лечения в будущем, а также способности препаратов обеспечить частичное снижение вирусной нагрузки. Результаты ранее проведенных исследований подтверждают пользу стабилизации вирусной нагрузки на уровне ≤10 000 копий/мл по клиническим и иммунологическим показателям (*Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:23; *NEJM* 2001; 344:472). Что касается выбора препаратов, то в схему терапии обычно включают 3TC или FTC по указанным выше причинам. Также предпочтение отдается ИП/r, при этом конкретный препарат выбирается на основании заключения специалиста, составленных по результатам генотипирования и фенотипирования вируса. RAL можно включать в схему терапии только при условии высокой вероятности полного подавления репликации вируса, поскольку при недостаточном вирусологическом ответе существует опасность возникновения резистентности вируса к этому препарату и препаратам следующего поколения этой фармакологической группы. Доказательств сохранения остаточной противовирусной активности у EFV и NVP при резистентности к ним вируса не получено, а продолжение приема любого из этих препаратов на фоне недостаточного вирусологического ответа приводит к появлению новых мутаций резистентности к ННИОТ, которые способны снизить чувствительность вируса к ETR или RPV. На сегодняшний день накоплено недостаточно данных для выработки рекомендаций по включению конкретных препаратов в схемы АРТ для частичного снижения вирусной нагрузки.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ОТМЕНА СХЕМЫ АРТ С NVP ИЛИ EFV. У этих препаратов длительные периоды полувыведения, поэтому после одновременного прекращения всех входящих в схему АРТ препаратов развивается эффект «монотерапии» препаратом с низким генетическим барьером к формированию резистентности (*JID* 2006; 42:401). Риск развития резистентности во время длительного периода воздействия субтерапевтических концентраций этих препаратов можно уменьшить путем «ступенчатой отмены», когда после отмены NVP или EFV пациент продолжает некоторое время принимать два НИОТ или «замещающей отмены», когда перед полной отменой АРТ пациента переводят на ИП/r-содержащую схему на 2–4 недели.

- NVP. Невирапин ускоряет собственный метаболизм, индуцируя изофермент 3А4 цитохрома Р450, поэтому через 2–4 недели терапии период полувыведения невирапина из плазмы уменьшается с 45 до 25 часов (*JID* 1995; 171:537). Мутации резистентности обнаруживались у 15–75% женщин, получивших одну дозу NVP для профилактики перинатальной передачи ВИЧ; формирование мутаций было обусловлено продолжительным воздействием субтерапевтических концентраций NVP (*JID* 2005; 192:24). Прием AZT/3TC в течение 3–7 дней после приема однократной дозы NVP позволил существенно снизить частоту формирования резистентности (*JID* 2006; 193:482), хотя у 5 (13%) из 39 женщин, получавших AZT/3TC, все равно появились основные мутации резистентности к NVP. На основании этого наблюдения в «*Клинические стандарты применения антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных*» 2008 года была внесена рекомендация о назначении 7-дневного курса AZT/3TC (так называемого «шлейфа из НИОТ») после приема одной дозы NVP, что уменьшает, но не устраняет риск возникновения резистентности к NVP, поскольку не установлено, сколь длительно в организме человека сохраняются малые концентрации NVP. Риск развития резистентности к ННИОТ после отмены NVP-содержащей схемы терапии, возможно, ниже, чем после приема одной дозы NVP, при условии, что на момент отмены терапии репликация вируса подавлена. Тем не менее, опасения, связанные с EFV (см. ниже), также относятся к NVP. Некоторые специалисты полагают, что длительность приема комбинации НИОТ («шлейфа из НИОТ») после отмены NVP следует продлить до двух недель, особенно если его отменяют в первые 1–2 недели, когда еще не произошло ускорение NVP собственного метаболизма (*AIDS* 2007; 21:1673). Способность NVP ускорять активность ферментов печени, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, вызывает опасения в отношении возобновления приема NVP в полной дозе после перерыва. Рекомендуется возобновлять прием препарата, начиная с приема половинной дозы (200 мг/сут) в течение двух недель, если перерыв в приеме NVP составил более двух недель.
- EFV. Период полувыведения EFV составляет 36–100 часов; это намного больше, чем у NVP. В основном он метаболизируется изоферментом 2В6 системы цитохрома Р450; существенная вариабельность длительности периода полувыведения в основном обусловлена полиморфизмами 516-го кодона гена, кодирующего изофермент 2В6 (*CID* 2006; 42:401; *CID* 2007; 45:1230; *JID* 2011; 203:246). В результате у некоторых пациентов терапевтические концентрации препарата после его отмены обнаруживаются в течение 21 дня и дольше (*AIDS* 2005; 19:716; *CID* 2006; 42:401). Частота формирования резистентности к EFV после одновременного прекращения приема всех препаратов, входящих в схему EFV-содержащей АРТ, составила 16% в исследовании SMART; другие исследователи сообщали о единичных случаях (*Lancet* 2006; 368:459; *AIDS* 2007; 21:1673, *CID* 2008; 46:1601). Для предотвращения формирования резистентности в этой ситуации рекомендуется либо продолжить прием НИОТ после прекращения приема EFV в течение одной или двух недель (метод «шлейфа из НИОТ»), либо заменить текущую схему терапии на ИП-содержащую на 3–4 недели, а затем отменить все препараты одновременно (метод «замещения») (*AIDS* 2007; 21:1673). Несмотря на эту рекомендацию, следует отметить, что период полувыведения EFV колеблется в широких пределах по причине генетических вариаций, влияющих на метаболизм этого препарата, поэтому оптимальная длительность приема «шлейфа из НИОТ» неизвестна. В связи с этим метод «замещения» представляется предпочтительным, поскольку результаты «шлейфа из НИОТ» менее предсказуемы (клинические стандарты DHHS 2011 года).

НАЧАЛО АРТ НА ФОНЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. У многих пациентов на момент обращения есть осложнение ВИЧ-инфекции (характерное для ВИЧ-инфекции сопутствующее заболевание), и практически всем таким пациентам показана АРТ, равно как и лечение по поводу сопутствующего заболевания. Основная проблема заключается в том, чтобы определить оптимальный момент начала АРТ. Сложность принятия решения обусловлена несколькими взаимосвязанными

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

факторами: 1) риском развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС); 2) срочностью начала АРТ, которая в основном определяется количеством лимфоцитов CD4; 3) риском возникновения проблем при одновременном лечении двух заболеваний по причине лекарственных взаимодействий, токсичности препаратов и необходимости приема большого количества таблеток. Раньше преобладали следующие взгляды: потребность в срочном назначении АРТ встречается редко, а ВСВИС представляет собой потенциально серьезное осложнение, которое нередко вводит врача в заблуждение. Поэтому врачи предпочитали откладывать начало АРТ. Этот вопрос изучался в нескольких исследованиях, по результатам которых было выработано консенсусное мнение, изложенное ниже.

- При заболеваниях и состояниях, представляющих собой тяжелые осложнения развернутой ВИЧ-инфекции, для которых нет эффективных способов лечения помимо АРТ (ПМЛ, микроспоридиоз, криптоспоридиоз, ВИЧ-ассоциированная нефропатия и ВИЧ-ассоциированная деменция), АРТ следует начинать как можно быстрее.
- При заболеваниях, для которых есть эффективные методы лечения и при которых есть риск развития ВСВИС (таких, как МАК-инфекция, пневмоцистная пневмония, криптококковый менингит и токсоплазмоз), АРТ обычно следует начинать в течение двух недель. Эта рекомендация главным образом основывается на результатах исследования ACTG 5164, рандомизированного исследования с участием 283 ранее не получавших АРТ ВИЧ-инфицированных с медианным количеством лимфоцитов CD4 29 мкл$^{-1}$ и впервые возникшей СПИД-индикаторной нетуберкулезной ОИ (*PLoS One* 2009; 4:e5575). Участники были рандомизированы в группы раннего начала АРТ (в течение первых 14 дней) и отсроченного начала АРТ (после завершения курса лечения ОИ). Анализ конечных точек (прогрессирование до стадии СПИДа или смерть) выявил значимую пользу от раннего начала АРТ (ОР 0,51; 95%-й ДИ: 0,27–0,94). Медианный промежуток времени до начала АРТ в этом исследовании составил 12 дней в группе раннего начала и 45 дней в группе отсроченного начала АРТ. Последующий анализ данных этого исследования показал, что раннее начало АРТ не повышает риск развития ВСВИС при нетуберкулезной ОИ (*PLoS One* 2010; 5:e11416). Польза раннего начала АРТ у пациентов с криптококковым менингитом сомнительна, поскольку в исследовании, проведенном в Зимбабве, смертность пациентов, начавших получать АРТ в первые 72 часа, составила 88%, а смертность пациентов, начавших получать АРТ через 10 недель, была меньше и составила 54% (*CID* 2010; 50:1532) Из-за очень высоких показателей смертности в этом исследовании его результаты сложно интерпретировать и обобщать, однако многие специалисты считают, что пациентам с криптококковым менингитом, особенно с повышенным внутричерепным давлением, лучше не начинать АРТ рано.
- Туберкулез: см. стр. 423.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ определяется как необъяснимое отсутствие прироста количества лимфоцитов CD4 до ожидаемого уровня, соответствующего вирусологическому ответу, или отсутствие стабилизации количества лимфоцитов CD4 на этом уровне. Консенсусного определения иммунологической неэффективности не существует: некоторые специалисты диагностируют ее при отсутствии прироста лимфоцитов CD4 до выбранных пороговых значений, соответствующих рискам развития осложнений ВИЧ-инфекции, например, 50, 100 или 200 мкл$^{-1}$; другие определяют ее как субоптимальный иммунологический ответ (прирост количества лимфоцитов CD4 на фоне начальной схемы терапии <50 мкл$^{-1}$ в год; некоторые руководствуются отсутствием достижения пороговых значений, равных 350 или 500 мкл$^{-1}$ через 4–7 лет терапии. Обзор данных 53 клинических исследований разных схем терапии, в которых приняли участие 14 264 ранее не получавших АРТ пациентов, показал, что медиана прироста количества лимфоцитов CD4 за первый год терапии при условии вирусологической эффективности терапии составляет 180–200 мкл$^{-1}$ (*AIDS* 2006; 20:2051). Прирост количества лимфоцитов CD4 был существенно больше на фоне приема ИП/r-содержащих схем, чем на фоне приема ННИОТ-содержащих схем АРТ (+200 мкл$^{-1}$ против +179 мкл$^{-1}$).

- К факторам, ухудшающим иммунологический ответ, относятся лечение интерфероном или преднизоном, пожилой возраст, сопутствующая инфекция вирусами HTLV-1 или HTLV-2, гепатит С или ВИЧ-2, а также тяжелые сопутствующие заболевания (см. стр. 39).
- Антиретровирусные препараты: прирост количества лимфоцитов CD4: 1) несколько менее выражен на фоне EFV-содержащих схем АРТ, чем на фоне схем АРТ, включающих ИП/r, MVC или RAL; разница в приросте количества лимфоцитов CD4 в крупных исследованиях с участием

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ранее не получавших АРТ пациентов часто была статистически значимой, но не приводила к явным клиническим последствиям; 2) иммунологический ответ, возможно, менее выражен на фоне приема схем с AZT (это предположение было сделано на основании результатов исследований, в которых при смене AZT на ABC или TDF наблюдалось увеличение количества лимфоцитов CD4) (*NEJM* 2006; 354:251); 3) на фоне приема схемы АРТ, содержащей комбинацию TDF/ddI, наблюдался стертый иммунологический ответ (*CID* 2005; 19:569).

- Риск развития оппортунистических инфекций у пациентов с полностью подавленной вирусной нагрузкой значительно снижен несмотря на стертый иммунологический ответ (*JID* 2005; 192:1407; *AIDS* 2006; 20:371). Лучше всего этот вопрос был изучен в исследовании ClinSurv (*JID* 2011; 203:364), в котором были проанализированы данные 1318 пациентов с вирусной нагрузкой <50 копий/мл и количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$. За 5038 пациенто-лет наблюдения было зарегистрировано всего 42 эпизода ОИ, т. е. приблизительно 1 эпизод на 120 пациенто-лет. Хотя таким пациентам по-прежнему рекомендуется проводить медикаментозную профилактику пневмоцистной пневмонии, риск возникновения ПП очень мал. В одном исследовании у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 100–200 мкл$^{-1}$ за 1000 пациенто-лет наблюдения вообще не было зарегистрировано случаев пневмоцистной пневмонии (*CID* 2010; 51:611).
- Методы коррекции иммунологического ответа. Способы улучшения иммунологического ответа включают замену схемы АРТ. Как уже упоминалось, у пациентов с вирусной нагрузкой <50 копий/мл прирост количества лимфоцитов CD4 на фоне EFV-содержащей АРТ несколько менее выражен, чем на фоне RAL-, DRV/r-, LPV/r- или MVC-содержащей АРТ (см. стр. 191, 238, 332). Однако клиническая значимость такой разницы в показателях иммунологического ответа не установлена, и убедительных доказательств пользы от замены схемы АРТ не получено. Обычно иммунологический ответ не пытаются улучшить, исходя из результатов исследования ClinSurv. Еще один способ — усиление схемы АРТ путем добавления дополнительных препаратов несмотря на эффективный вирусологический ответ — оказался неэффективным (*PLoS One* 2011; 6:e14764). Также были попытки добавить к схеме АРТ препарат, стимулирующий выработку лимфоцитов CD4. ИЛ-2 стимулирует прирост количества лимфоцитов CD4 (*Arch Intern Med* 2007; 167:597), однако, несмотря на это, в двух рандомизированных клинических исследованиях (ESPRIT и SILCAAT) с участием 5706 пациентов не удалось доказать клиническую пользу от применения этого препарата (*NEJM* 2009; 361:1548). Результаты некоторых исследований подтверждают наличие генетической предрасположенности к стертому иммунологическому ответу (*JID* 2006;194:1098; *JAIDS* 2006:41:1). В настоящее время рекомендации по стимуляции восстановления иммунной системы отсутствуют; наиболее приоритетным остается достижение полноценного вирусологического ответа, также следует уделять особое внимание применению препаратов для лечения сопутствующей патологии (например, применению стероидов и т. д.) и сопутствующим заболеваниям, которые могут препятствовать восстановлению иммунной системы.

ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ПЕРЕРЫВЫ В ПРИЕМЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ. Обоснованиями данной стратегии служат возможное снижение стоимости лечения, побочных эффектов препаратов и повышение удобства режима лечения при сохранении уровня подавления вирусной нагрузки. Однако в исследовании **SMART** было показано, что в группе прерывания АРТ в зависимости от количества лимфоцитов CD4 (прерывание терапии при количестве лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$ и возобновление при количестве лимфоцитов 250 мкл$^{-1}$) риск развития оппортунистических инфекций и смерти был значительно выше, чем в группе непрерывного приема АРТ (*JID* 2008; 97:1145) (см. таблицу 4.20).

Запланированные пропуски в приеме АРВ препаратов. В исследовании **STACCATO** изучалась эффективность нескольких схем АРТ в режиме приема препаратов каждую вторую неделю (этот режим получил название «**WOWO**» — «week-on, week-off» [неделя приема — неделя перерыва]). В группе, получавшей терапию в экспериментальном режиме WOWO, частота вирусологической неэффективности составила 53%, а в контрольной группе, в которой пациенты принимали АРВ препараты ежедневно — всего 5% (*Lancet* 2006; 368:459). В группе WOWO также была обнаружена высокая частота возникновения новых мутаций резистентности (*CID* 2005; 40:728). Позднее в исследовании **DART** была предпринята попытка изучить новый режим прерывистого приема АРВ препаратов — 8 недель приема, 8 недель перерыва; это исследование было прекращено досрочно по причине чрезмерно высокой частоты осложнений ВИЧ-инфекции в группе периодического приема АРВ препаратов (*Lancet* 2010; 395:123). Еще одно исследование прерывистого приема препаратов

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

получило название **FOTO** — «five [days] on, two off» [5 дней приема, 2 дня перерыв]. Было сделано предположение, что благодаря длительному периоду полувыведения EFV его противовирусное действие будет сохраняться на выходных. В исследовании FOTO вирусологический ответ сохранился у 19 из 20 пациентов, получавших ННИОТ-содержащие схемы АРТ в экспериментальном режиме в течение года (*HIV Clin Trials* 2007; 8:256). Эту стратегию рекомендуется применять только в рамках клинических исследований, пока не будет накоплен достаточный опыт. Никогда не следует применять стратегию прерывания терапии, особенно если она приводит к подъему вирусной нагрузки.

Таблица 4.20. Результаты исследования SMART (*NEJM* 2006; 355:2283)

Препарат	Прерывание АРТ N = 2720		Продолжение АРТ N = 2752	
	N	Частота НЯ (/100 пациенто-лет)	N	Частота НЯ (/100 пациенто-лет)
Первичная конечная точка	120	3,3	47	1,3*
Смерть от любой причины	55	1,5	30	0,8*
Тяжелая ОИ	13	0,4	2	0,1*
Тяжелое сердечно-сосудистое заболевание, заболевание печени или почек	65	1,8	39	1,1*
Сердечно-сосудистое	46	1,3	31	0,8*
Почек	9	0,2	2	0,1*
Печени	10	0,3	7	0,2*
Нежелательное явление (НЯ) IV степени тяжести	173	5,0	1480	4,2*

* $p < 0{,}05$

МОНОТЕРАПИЯ. Стандарт лечения ВИЧ-инфекции не менее чем двумя активными антиретровирусными (предпочтительнее тремя) был установлен в 1996 году на основании результатов исследования Merck 035 и ознаменовал начало эпохи ВААРТ (*NEJM* 1997; 337:734). При применении комбинации AZT/3TC+IDV вирусологический ответ (<50 копий/мл) был достигнут у 80% пациентов, по сравнению с 43% пациентов, получавших IDV, и 0% пациентов, получавших AZT/3TC. В стремлении найти исключения из этого правила было проведено нескольких исследований монотерапии усиленными ритонавиром ИП для изучения возможностей снижения количества принимаемых таблеток, стоимости лечения и побочных эффектов. Результаты 11 исследований, в которых изучался этот подход, сведены в таблице 4.21: 6 исследований, в которых изучалась монотерапия LPV/r 2 раза в сутки, 2 исследования монотерапии DRV/r и 3 небольших исследования монотерапии ATV/r. В 9 из 11 исследований сначала достигался вирусологический ответ (вирусная нагрузка <50 копий/мл) с помощью стандартной схемы АРТ, включающей 3 препарата, а затем отменялись НИОТ, и пациенты оставались на монотерапии усиленным ритонавиром ИП. Обычно пациенты контрольной группы продолжали принимать стандартную схему АРТ, включающую 3 препарата. В качестве монотерапии пробовали применять только ИП/r, исходя из предположения, что развитие резистентности маловероятно, и в случае необходимости вирусологический эффект можно восстановить путем возобновления приема НИОТ.

На основании результатов исследований, перечисленных в таблице 4.21, и обзорной статьи, написанной I. Perez-Valero и J. Arribas (*Curr Opin Infect Dis* 2011; 24:7), были сделаны следующие выводы:

- **Относительная польза от проведения исследований:** 1) лучшие результаты были получены в исследовании MONET, в котором изучалась монотерапия DRV/r в режиме приема один раз в сутки; 2) исследования монотерапии ATV/r проводились на слишком малых выборках, чтобы делать определенные заключения; 3) наиболее обширные данные получены в отношении монотерапии LPV/r в режиме 2 раза в сутки.
- **Положительный результат:** у большой доли пациентов на фоне монотерапии DRV/r или LPV/r (после предварительной индукционной терапии тремя препаратами) вирусологический эффект сохранялся.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Риски:** при монотерапии LPV/r была выше частота низкоуровневой виремии (50–500 копий/мл) и вирусологической неэффективности, чем при стандартной АРТ, однако в большинстве случаев вирусологический эффект удавалось восстановить путем возобновления приема НИОТ, и мутации резистентности обнаруживались относительно редко. По данным исследования SHCS (*AIDS* 2010; 24:2347), монотерапия LPV/r не способна защитить ЦНС. (Возможно, это также относится к DRV/r, но это не изучалось).
- **В большинстве клинических стандартов по лечению ВИЧ-**инфекции применять монотерапию ИП/r не рекомендуется, за исключением клинических стандартов Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом, в которых говорится, что такая терапия допустима у строго соблюдающих режим лечения пациентов с токсическими эффектами НИОТ или другими противопоказаниями к получению стандартной АРТ.

Таблица 4.21. Исследования монотерапии ингибитором протеазы, усиленным ритонавиром

Исследование	Дизайн*	Продолжительность (кол-во недель)	Схема	Кол-во	ВН <50 копий/мл
LPV/r					
MONARK [1]	Ранее не получавшие АРТ пациенты	48	LPV/r 2 раза в сутки	83	67%
			LPV/r+AZT/3TC	53	75%
OK-04 [2]	Индукционная и поддерживающая терапия	96	LPV/r 2 раза в сутки	100	77%
			LPV/r+2 НИОТ	98	78%
KalMo [3]	Индукционная и поддерживающая терапия	96	LPV/r 2 раза в сутки	30	80%
			Текущая схема терапии	30	87%
SHCS [4]	Индукционная и поддерживающая терапия	†	LPV/r 2 раза в сутки	42	75%
			Текущая схема терапии	18	100%
STAR [5]	Неэффективность НИОТ	48	LPV/r 2 раза в сутки	100	64%
			LPV/r+TDF+3TC	100	82%
Cameron [6]	Индукционная и поддерживающая терапия	96	LPV/r 2 раза в сутки	104	48%
			EFV+AZT/3TC	51	61%
DRV/r					
MONOI [7]	Индукционная и поддерживающая терапия	48	DRV/r 1 раз в сутки	113	94%
			DRV/r+2 НИОТ	112	99%
MONET [8]	Индукционная и поддерживающая терапия	48	DRV/r 1 раз в сутки	127	86%
			DRV/r+2 НИОТ	129	88%
ATV/r					
ATARITMO [9]	Индукционная и поддерживающая терапия	24	ATV/r 1 раз в сутки	27	93%
Karolinski [10]	Индукционная и поддерживающая терапия	72	ATV/r 1 раз в сутки	15	83%
ACTG5201 [11]	Индукционная и поддерживающая терапия	28	ATV/r 1 раз в сутки	34	85%

* В исследованиях, в которых изучалась поддерживающая монотерапия ИП/r, проводилась рандомизация пациентов с вирусной нагрузкой <50 копий/мл

† Исследование было прекращено досрочно из-за слишком большой частоты неэффективности лечения в группе монотерапии (6 против 0 пациентов), при этом у 5 пациентов отмечалась высокая вирусная нагрузка в СМЖ4

Литература: 1) *AIDS* 2008; 22:385, см. стр. 294; 2) *JAIDS* 2009; 51:147, см. стр. 294; 3) *HIV Clin Trials* 2009; 10:368, см. стр. 294; 4) *AIDS* 2010; 24:2347; 5) 2011 CROI; тезисы 584, см. стр. 294; 6) *AIDS* 2010; 24L223; 7) *AIDS* 2010; 24:2365, см. стр. 220; 8) *JAIDS* 2010; 47:223, см. стр. 220; 9) *AIDS* 2007; 21:1309; 10) *JAIDS* 2007; 44:417; 11) *JID* 2009; 199:866.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

СХЕМЫ БЕЗ НИОТ. Стандартные схемы лечения для всех ранее не получавших АРТ пациентов и для большинства уже получавших АРТ пациентов включают «каркас» из двух НИОТ. Однако существует множество клинических ситуаций, в которых применение этих препаратов нецелесообразно, в основном из-за побочных эффектов и, реже, резистентности вируса. Изучались разные схемы без НИОТ (см. таблицы 4.22а и 4.22б). Большинство схем без НИОТ приносят мало пользы по сравнению со стандартными схемами. Обратите внимание, что противопоказания к применению 3TC и FTC встречаются крайне редко, поскольку эти препараты обладают великолепной переносимостью, они не вызывают известных отдаленных метаболических осложнений и продолжают оказывать противовирусное действие, хотя и менее выраженное, в присутствии мутации резистентности 184V. Продолжение приема этих препаратов не приводит к закреплению новых мутаций резистентности и дальнейшему снижению противовирусной активности (*JAIDS* 2010; 54:51; *AIDS* 2006; 20:795; *J Virol* 2008; 80:201; *JID* 2005; 192:1537).

УПРОЩЕНИЕ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ. Этим термином в клинических стандартах DHHS 2011 года называется изменение схемы лечения для уменьшения количества принимаемых таблеток или кратности приема препаратов, улучшения переносимости лечения или усиления антиретровирусного действия схемы лечения. Кроме того, изменение схемы лечения может быть связано с получением новых научных данных или появлением новых рекомендаций по лечению. Конечная цель состоит в том, чтобы назначенная пациенту схема лечения обеспечивала стабильное подавление вирусной нагрузки и хорошее качество жизни с минимальными рисками. В пользу этого подхода говорят данные исследований, в которых было показано, что длительному строгому соблюдению режима терапии способствуют уменьшение требований к приему препаратов, уменьшение количества принимаемых таблеток, а также соответствие лечения ожиданиям пациента (*NEJM* 2006; 354:251; *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:1505; *JAIDS* 2004; 36:808). Лучшие кандидаты для такой замены схемы терапии — пациенты, у которых не было неэффективности лечения, а также пациенты, у которых вирус чувствителен к препаратам, входящим в новую схему лечения. См. информацию об исследовании **SWITCHMRK** на стр. 334.

- **Замены препаратов в пределах одной фармакологической группы**. Одним из примеров служит стремление заменить аналоги тимидина (AZT, d4T) и ddI на менее токсичные препараты или более удобные комбинации препаратов. Другим примером служит замена LPV/r на другой усиленный ритонавиром ИП для упрощения схемы лечения, устранения побочных эффектов, вызываемых LPV/r, а также усиления противовирусного действия (например, на ATV/r или DRV/r).
- **Замены препарата одной группы на препарат другой группы**. Примерами служат замены для уменьшения количества принимаемых таблеток. С появлением новых комбинированных лекарственных форм для приема одной таблетки один раз в сутки возможности таких замен расширяются.
- **Токсичность**. По этой причине часто приходится заменять ENF, и с появлением новых препаратов, таких как RAL и ETR, обычно удается сохранить вирусологический эффект (*JAC* 2009; 64:1341).
- **Стоимость.** Раньше эта проблема была не на первом месте, однако замены могут потребоваться в случаях, когда стоимость АРТ является существенной проблемой, и есть соответствующие непатентованные лекарственные препараты.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.22а. Применение схем без НИОТ у ранее не получавших АРТ пациентов

Исследование	Схема (дозы в мг)	Продолжительность	Кол-во	Дополнительные сведения
1	LPV/r 533/133 2 раза в сутки + NVP 200 2 раза в сутки против LPV/r + 2 НИОТ и NVP + 2 НИОТ	96 недель	26	Высокая частота побочных эффектов — только 6/26 (23%) принимали препараты в течение 96 недель. Отсутствие преимуществ по сравнению со стандартной схемой АРТ.
ACTG 5142 [2]	LPV/r 533/133 2 раза в сутки + EFV 600 1 раз в сутки против (EFV или LPV/r) + 2 НИОТ	96 недель	250	Частота вирусологической неэффективности — 26% (сопоставима во всех трех группах). В группе, получавшей схему без НИОТ, выявлено больше мутаций резистентности вируса
Исследование 4001078 [3]	MVC 150 1 раз в сутки + ATV/r 300/100 1 раз в сутки против ATV/r + TDF/FTC	24 недели	60	Чаще отмечалась вирусологическая неэффективность терапии (20% против 11%; p = статистически незначимо) и гипербилирубинемия IV степени тяжести (33%)
ACTG 5262 [4]	DRV/r 800/100 1 раз в сутки + RAL 100 2 раза в сутки	48 недель	112	Минимальная концентрация DRV ↓ на 57%. Отсутствие группы сравнения. Повышенная частота вирусологической неэффективности и резистентности к ингибитору интегразы у пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл.
ANRS-121 [5]	(EFV или NVP) + (LPV/r или IDV/r) против НИОТ-содержащая схема АРТ	24 недели	117	В группе, получавшей схему без НИОТ, вирусологическая неэффективность наблюдалась чаще (28% против 12%), кроме того, в этой группе обнаружено больше мутаций резистентности вируса к EFV; применять не рекомендуется
ACTG A5110 [6]	LPV/r 533/133 2 раза в сутки + NVP 200 2 раза в сутки против LPV/r + (AZT или d4T) или LPV/r + ABC	48 недель	101	Вирусная нагрузка >200 копий/мл у 3–6% (во всех трех группах). Существенное повышение токсических эффектов при применении схемы LPV/r+NVP (*p*=0,007).

Литература:

1) *JAIDS* 2009; 50:335; 2) *NEJM* 2008; 358:2095; 3) Mills A. 2010 IAC; тезисы THLBB203; 4) TAIWO B. 2011 CROI: тезисы 551:5; 5) *AIDS* 2009; 23:1605; 6) *JAC* 2009; 63:998.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.22б. Применение схем без НИОТ у ранее получавших АРТ пациентов

Исследование	Схема (дозы в мг)	Продолжительность	Кол-во	Дополнительные сведения
SPARTAN [7]	ATV 400 2 раза в сутки + RAL 300 2 раза в сутки против ATV/r + TDF/FTC	24 недели	63	Вирусная нагрузка <50 копий/мл: 84% против 76% в контрольной группе; исследование было досрочно прекращено по следующим причинам: формирование резистентности к RAL, режим приема 2 раза в сутки и частое возникновение желтухи у пациентов. Высокая частота вирусологического ответа, однако у 4 пациентов были обнаружены мутации резистентности к RAL, а также отмечалась высокая частота гипербилирубинемии IV степени тяжести (21% против 0%).
«Без НИОТ» ANRS-108 [8]	ИП/r+ННИОТ (преимущественно IDV/r или LPV/r + NVP или EFV) против НИОТ-содержащая схема АРТ	48 недель	45	Цель исследования состояла в том, чтобы оценить обратимость липодистрофии после отмены d4T или AZT. Вирусологический эффект АРТ сохранялся, а количество подкожной жировой клетчатки увеличивалось.
ACTG 5110 [9]	LPV/r 533/133 2 раза в сутки + NVP 200 2 раза в сутки против LPV/r+NVP+ABC	48 недель	53	В группе, получавшей схему без НИОТ, вирусологический ответ сохранялся и уменьшались проявления липодистрофии, однако было больше побочных эффектов в раннем периоде лечения ($p < 0{,}007$)
MULTINEKA [10]	LPV/r 400/100 2 раза в сутки + NVP 200 2 раза в сутки против LPV/r + 2 NRTI	48 недель	34	Уровень вирусной нагрузки <50 копий/мл сохранялся, отмечалось слабое уменьшение проявлений липодистрофии.
ACTG A5116 [11]	LPV/r 533/133 2 раза в сутки + EFV 600 1 раз в сутки против EFV+ 2 НИОТ	2,1 года	226	У пациентов, получавших LPV/r+EFV, чаще регистрировалась вирусологическая неэффективность лечения (12% против 6%) и токсические побочные эффекты (17% против 4%).
PROGRESS [12]	LPV 400/100+ RAL 400 1 раз в сутки против LPV/r+TDF/FTC	48 недель	206	Уровень вирусной нагрузки <50 копий/мл к концу исследования отмечался у 83–85% пациентов в обеих группах. Спектр побочных эффектов существенно не различался. У большинства участников исследования была низкая исходная вирусная нагрузка.
Схемы монотерапии	DRV/r, LPV/r			См. таблицу 4.21.
TRIO	RAL+ETR+DRV/r			См. информацию об исследовании TRIO на стр. 219 и 255.

Литература:

7) Kozal M. 2010 IAS; тезисы THLBB2004; 8) *HIV Med* 2008; 9:625; 9) *JAC* 2009; 63:998; 10) *CID* 2009; 49:892; 11) *AIDS* 2007; 21:325; 12) Reynes J. IAC; тезисы MOAB010

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Коррекция режимов дозирования (антиретровирусные препараты)

Коррекция режима дозирования антиретровирусных препаратов при печеночной недостаточности: см. клинические стандарты DHHS 2011 года; шкала Чайлда-Пью (ШЧП) приведена в таблице 5.1.

- **НИОТ:** при печеночной недостаточности фармакокинетика НИОТ изменяется минимально, поскольку у этих препаратов не выражен эффект первого прохождения через печень, у них низкий уровень связывания с белками, и они выводятся в основном почками. Корректировать дозы НИОТ не требуется; исключение составляет абакавир, от применения которого при печеночной недостаточности желательно воздержаться, но возможно применение в сниженной дозе 200 мг 2 р/сут.
- **ННИОТ:** при печеночной недостаточности минимальные концентрации EFV, RPV, ETR и NVP изменяются в минимальной степени. Не следует применять NVP при печеночной недостаточности класса B или C по шкале Чайлда-Пью из-за риска гепатотоксичности. Возможности применения RPV у пациентов с печеночной недостаточностью класса C по шкале Чайлда-Пью не изучались.
- **ИП:** эти препараты подвергаются интенсивному метаболизму изоферментами системы цитохрома P450; рекомендации приведены ниже.
  - ◊ **NFV, LPV/r:** стандартные дозы; применять с осторожностью.
  - ◊ **IDV:** рекомендуемая доза IDV составляет 600 мг каждые 8 часов. Клинические данные ограничены.
  - ◊ **ATV:** при печеночной недостаточности класса B по шкале Чайлда-Пью — 300 мг 1 раз в сутки без усиления ритонавиром; при печеночной недостаточности класса C — противопоказан.
  - ◊ **DRV/r:** применять с осторожностью; не рекомендуется при заболевании печени тяжелой степени.
  - ◊ **FPV:** при печеночной недостаточности класса A или B по шкале Чайлда-Пью FPV применяют в дозе 700 мг 2 раза в сутки без усиления ритонавиром; при печеночной недостаточности класса C — 350 мг 2 раза в сутки; у пациентов, ранее получавших АРТ: при печеночной недостаточности класса A — 700/100 мг 2 раза в сутки, класса B — 450/100 мг 1 раз в сутки; класса C — 300 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 1 раз в сутки.
- **Ингибитор слияния (ENF):** коррекция режима дозирования не требуется.
- **CCR5-блокатор (MVC):** рекомендаций нет; предполагается увеличение концентраций MVC.
- **Ингибитор интегразы (RAL):** при печеночной недостаточности класса A или B по шкале Чайлда-Пью коррекции дозы не требуется; при печеночной недостаточности класса C — противопоказан.

Коррекция режима дозирования антиретровирусных препаратов при почечной недостаточности: см. клинические стандарты DHHS 2011 года и таблицу 4.35.

- **НИОТ:** следует корректировать дозы всех препаратов, за исключением ABC (см. стр. 176).
- **ННИОТ: EFV, ETR, NVP, RPV:** при болезни почек легкой степени коррекция дозы не требуется; при болезни почек умеренной и тяжелой степени применять с осторожностью.
- **ИП:**
  - ◊ **DRV, FPV, IDV, LPV/r, RTV, SQV** и **TPV:** применять в стандартных дозах.
  - ◊ **ATV:** пациентам, ранее не получавшим АРТ и находящимся на гемодиализе, назначать ATV/r в дозе 300/100мг 1 раз в сутки; пациентам, ранее получавшим АРТ, не рекомендуется назначать ATV и ATV/r.
- **CCR5-блокатор (MVC):** 300 мг 2 раза в сутки, если в схему лечения не входят сильные индукторы или ингибиторы изоферментов 3A системы цитохрома P450; не рекомендуется назначать пациентам с постуральной гипотензией и одновременно с сильными индукторами или ингибиторами изоферментов 3A системы цитохрома P450.
- **Ингибитор интегразы (RAL):** коррекция дозы не требуется.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Мониторинг сывороточных концентраций (МСК) (см. таблицу 4.23)**.** МСК лекарственных препаратов помогает определить, достигается ли в крови пациента достаточная концентрация лекарственного препарата, а также разработать индивидуальный режим дозирования. МСК применяют при проблемах соблюдения режима препаратов, при риске лекарственных взаимодействий, при лечении беременных, при дозозависимых токсических эффектах, при значимых различиях результатов измерений между пациентами, а также при нарушениях фармакокинетики и фармакодинамики препаратов по причине нарушений функции печени, почек или желудочно-кишечного тракта. Этот метод плохо применим для подбора доз НИОТ, поскольку их эффективность *in vivo* определяется внутриклеточными концентрациями, а не концентрациями в плазме крови, однако информация о концентрациях НИОТ в плазме крови тоже может быть важной. Кроме того, представляют интерес измерения концентраций препаратов в других органах, например, ЦНС, половых путях и т. д. Тем не менее, в клинических стандартах DHHS 2011 года применять МСК в клинической практике не рекомендуется по следующим причинам:

- ◊ отсутствие результатов крупных проспективных исследований, доказывающих, что применение МСК способствует улучшению клинических результатов;
- ◊ отсутствие непротиворечивых данных, позволяющих определить клинически значимые концентрации препаратов, коррелирующие с лечебными или токсическими эффектами;
- ◊ отсутствие в большинстве лабораторий необходимых ресурсов для определения концентраций препаратов в крови с достаточной точностью;
- ◊ необходимость строгого соблюдения методик забора образцов крови и проведения лабораторного исследования;
- ◊ выраженный разброс результатов измерений у одного и того же пациента.

Как показали клинические исследования, даже если концентрации лекарственных препаратов определяются высококвалифицированными специалистами на хорошем оборудовании с точным соблюдением всех методик, результаты измерений варьируют в широких пределах. В одном исследовании, в ходе которого у каждого пациента было взято в среднем 40 образцов крови для определения концентраций препаратов, коэффициент вариации составил 44% для полученных значений концентраций ИП и 25% для полученных значений концентраций ННИОТ (*CID* 2006; 42:1189). Тем не менее, в некоторых лабораториях, отвечающих высоким стандартам, была доказана клиническая польза от проведения МСК, в том числе для подбора дозы EFV с целью устранения токсического воздействия препарата на ЦНС (*Antivir Ther* 2011; 16:189) или для наблюдения за пациентами, получающими ИП-содержащую схему АРТ (*JAC* 2009; 64:109).

Таблица 4.23. Предполагаемые минимальные концентрации (Cmin) антиретровирусных препаратов для подавления репликации чувствительного к препаратам ВИЧ-1 (клинические стандарты DHHS 2011 года)

Препарат	Концентрация (нг/мл)
APV	400
ATV	150
DRV	3300
EFV	1000*
ETR	275
FPV	400
IDV	100†
LPV	1000
MVC	>50
NFV	800
NVP	3000
RAL	72
SQV	100-250
TPV	20 500

* Cmin >4000 нг/мл — токсическое действие на ЦНС
† Cmax >10 000 нг/мл — токсические эффекты

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Клинические стандарты DHHS 2011 года, рекомендации Группы по выработке консенсусных рекомендаций (*CID* 2006; 43:645)

Публикации обзорного характера по данной теме от официальных источников: см. клинические стандарты IAS-USA (*JAIDS* 2002; 31:257); рекомендации по питанию (*CID* 2003; 31:Suppl 2); рекомендации по лечению дислипидемии (*CID* 2003; 31:216); обзорные публикации, посвященные риску сердечно-сосудистых заболеваний и липодистрофиям (*NEJM* 2005;352:48; *Circulation* 2008; 118:198; *CID* 2006; 43:645; *Top HIV Med* 2011; 19:23).

Липодистрофия

Термин «липодистрофия» объединяет два отдельных клинических расстройства: накопление избыточных жировых отложений и липоатрофию. **Накопление избыточных жировых отложений** может происходить в области живота (висцеральное ожирение), в верхней части спины (дорзоцервикальный жир или «бычья холка»), в области молочных желез (гинекомастия) и в подкожной клетчатке (периферический липоматоз). У некоторых пациентов наблюдается сочетание абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии и резистентности к инсулину, что приводит к метаболическому синдрому, который повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (*Atherosclerosis* 2010; 208:222; *NEJM* 2003; 349:1993; *JAIDS* 2002; 31:363; *CID* 2007; 44:726). Это связано с недостаточностью гормона роста, которая наиболее часто обнаруживается у ВИЧ-инфицированных мужчин и чаще всего проявляется избыточным накоплением жировых отложений в области живота. Патогенез этого нарушения сложен, пока недостаточно изучен и, возможно, обусловлен действием нескольких факторов (*Curr Opin Infect Dis* 2011; 24:43). Предполагается, что причинами или способствующими факторами могут быть дефектные периферические адипоциты (*Am J Clin Nutr* 2005; 81:1405), адипонектин (*J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:629), гормон лептин (*CID* 2003; 36:795), избыток кортизола (*Diabetologia* 2004; 47:1668) и (или) фактор, связанный с гормоном роста (*JAMA* 2008; 300:509). Возможно, определенную роль играют антиретровирусные препараты (*Top HIV Med* 2008; 16:127; *Curr HIV Res* 2010; 8:545). При **липоатрофии** происходит потеря жирового подкожного слоя на лице, конечностях и ягодицах. У пациентов с периферической липоатрофией часто наблюдается увеличение объема жировых отложений на туловище (*JAIDS* 2005; 40:121). Липоатрофия развивается у пациентов, принимающих НИОТ, особенно d4T, в меньшей степени — AZT и ddI (*Sex Trans Infect* 2001; 77:158; *NEJM* 2008; 358:2095). Причина липоатрофии — нарушение функции митохондрий вследствие токсического действия препаратов. Установлено наличие генетической предрасположенности к липоатрофии (гомозиготность C/C в локусе HFE187) (*JID* 2008;197:858). Причины накопления избыточных жировых отложений менее ясны, однако в некоторых исследованиях подтвердилось влияние этих препаратов на физиологические процессы в адипоцитах (*J Infect Chemother* 2011; 17:183).

- **Частота возникновения и факторы риска.** По данным разных исследований, липодистрофия развивается у 20–80% пациентов, получающих АРТ. Такой широкий диапазон обусловлен гетерогенностью популяции и отсутствием стандартных диагностических критериев липодистрофии (*CID* 2006; 43:645). Частота случаев развития видимых изменений жирового слоя тела, достаточно серьезных для того, чтобы быть замеченными и врачом, и пациентом, среди пациентов, принимающих 2 НИОТ и ИП, составила 17% при медиане продолжительности наблюдения 18 месяцев (*Lancet* 2001; 357:592). Метаанализ пяти серий случаев, включавших в общей сложности 5435 получавших АРТ пациентов, показал, что накопление избыточных жировых отложений наблюдалось в 13–33% случаев, а атрофия жировой ткани — в 13–34% случаев (*CID* 2003; 36:S84). Частота случаев липоатрофии отражает интенсивность применения аналогов тимидина; в настоящее время липоатрофия наблюдается реже по причине уменьшения частоты применения этих препаратов. AZT, d4T и ddI — единственные препараты, причинная связь которых с развитием липоатрофии доказана. Факторы риска возникновения липоатрофии включают лечение аналогами тимидина, пожилой возраст и эпизод снижения количества лимфоцитов CD4 до величины <200 мкл$^{-1}$ (*AIDS* 2010; 24:353). Факторами риска накопления избыточных жировых отложений служат ожирение в анамнезе, низкое количество лимфоцитов CD4 до начала лечения, прием ИП или ННИОТ и пожилой возраст (*CID* 2006; 43:645).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Антиретровирусные препараты**
  - Накопление избыточных жировых отложений часто наблюдается у пациентов, получающих ИП-содержащие схемы АРТ (*AIDS* 2001; 15:231; AIDS 1999; 13:2493); отношение шансов в контролируемых исследованиях составляет 2,6–3,4 (*CID* 2003; 36[suppl 2]:S84). Тем не менее, жировые отложения у ВИЧ-инфицированных могут накапливаться в отсутствие приема ИП, на фоне приема EFV и в отсутствие гиперлипидемии (*JAIDS* 2000; 23:351; *Arch Intern Med* 2000; 150:2050; *JAIDS 2*007; 45:508). По данным исследований, не усиленный ритонавиром ATV и RAL редко вызывают это нарушение в отличие от остальных препаратов (*J Infect Chemother* 2011; 17:183). Исследование ACTG 5202 — крупное исследование в четырех группах, в котором проводилось сравнение ATV/r и EFV, а также ABC/3TC и TDF/FTC. Изменения жировых отложений на туловище и висцерального жира были более выражены при приеме ATV/r, чем при приеме EFV (37% против 21%), при этом сравнение влияния ABC/3TC и TDF/FTC на жировые отложения не выявило существенной разницы (*Ann Intern Med* 2011; 154:445).
  - Липоатрофия в большей степени связана с приемом НИОТ, наиболее часто с приемом d4T и, реже, ddI и AZT (*AIDS* 2000; 14:F25; *AIDS* 1999; 13:1659; *CID* 2006; 43:645; *NEJM* 206; 354:251; *Curr Pharm Des* 2010; 16:3339). Предполагаемый механизм – ингибирование гамма-ДНК-полимеразы, что приводит к снижению уровня митохондриальной ДНК (*NEJM* 2002; 346:81).
- **Оценка состояния пациента** (*Lancet* 2000; 356:1412; *Lancet* 2001; 357:592; *AIDS* 1999; 13:2493; *CID* 2003; 36[suppl 2]:S63)
  - Липоатрофия: основная проблема — возникновение косметического дефекта, поэтому следует прислушиваться к жалобам пациента и внимательно следить за изменениями его внешнего облика. Иногда выполняются антропометрические измерения толщины кожных складок и окружности конечностей. Количество жировых отложений можно определить с помощью компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) (*JAIDS* 2002; 31:2510; *AIDS* 2010; 24:1717), однако эти методы дорогостоящие и в целом не дают больше информации, чем жалобы пациента (*CID* 2006; 43:645). Они могут применяться для исследовательских целей.
  - Накопление избыточных жировых отложений: его признаком служит отношение окружности талии к окружности бедер, превышающее 0,95 у мужчин и 0,85 у женщин. Некоторые специалисты полагают, что более точными диагностическими критериями являются окружность талии ≥102 см (40 дюймов) у мужчин и >88 см (35 дюймов) у женщин (*BMJ* 1995; 311:158). КТ и МРТ для диагностики увеличения объема жировых отложений выполнять нецелесообразно (*CID* 2006; 43:645); применение ДЭРА также не рекомендуется, за исключением исследовательских целей.
- **Лечение**
  - **Диета с низким содержанием жиров и аэробная физическая нагрузка** могут отчасти замедлить процесс увеличения объема жировой ткани (*AIDS* 1999; 13:231; *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18:CD001796), однако они могут обострить липоатрофию.
  - **Соматотропный гормон (гормон роста):** недостаточность соматотропного гормона (СТГ) при ВИЧ-инфекции обусловлена наблюдающимся примерно у 36% мужчин и 16% женщин уменьшением секреции этого гормона гипофизом в ответ на стимуляцию соматотропин-высвобождающим гормоном (соматолиберином, СТВГ) (*JAMA* 2008; 300:509). Критерием недостаточности гормона роста служит величина пиковой концентрации СТГ <7,5 нг/мл после введения СТВГ с аргинином. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием ВИЧ-инфицированных мужчин с жировыми отложениями в области живота и сниженной секрецией СТГ после введения СТВГ терапия рекомбинантным гормоном роста приводила к выраженному уменьшению отложений жира в области живота и на туловище, снижению диастолического артериального давления и снижению уровня триглицеридов (*JAMA* 2008; 300:509). Побочные эффекты возникали редко, за исключением повышения уровня глюкозы крови через 2 часа после еды. В более ранних исследованиях, в которых применялись высокие дозы СТГ (до 6 мг/сут), наблюдались выраженные побочные эффекты, в том числе гипергликемия, задержка жидкости в организме, артериальная гипертензия, синдром запястного канала, дальнейшая потеря подкожного жира; также была подтверждена необходимость постоянной поддерживающей терапии (*JAIDS* 2002; 35:240; *AIDS* 1999; 13:2099; *JAMA* 2008; 300:509).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Тиазолидиндионы**. Данные о возможности применения тиазолидиндионов для уменьшения проявлений липоатрофии противоречивы (*HIV Clin Trials* 2008; 9:254). Раннее исследование показало, что тиазолидиндионы эффективны при липоатрофии (*Ann Intern Med* 2000; 133:263), однако плацебо-контролируемое исследование не выявило положительных результатов от применения розиглитазона (в дозе 4 мг 2 р/сут в течение 48 недель) у 108 пациентов с липоатрофией (*Lancet* 2004; 363:429). В следующем клиническом исследовании было показано, что прием розиглитазона (4 мг/сут) в течение 48 недель эффективнее уменьшал проявления липоатрофии по сравнению с приемом правастатина (40 мг/сут) или соматотропного гормона (2 мг/сут) (*HIV Clin Trials* 2008; 9:254). Пиоглитазон (30 мг/сут) в контролируемом исследовании оказывал сопоставимый благотворный эффект в отношении проявлений липоатрофии (*Antivir Ther* 2008; 13:67). Метаанализ 7 клинических исследований применения тиазолидиндионов не выявил достоверных изменений объема висцеральной жировой клетчатки (*Top HIV Med* 2008; 16:127), однако в одном исследовании было продемонстрировано небольшое уменьшение висцерального жира на фоне приема розиглитазона ($p<0,05$) (*Ann Intern Med* 143; 199:253). Результаты всех этих исследований позволяют предположить, что эти препараты способны в небольшой степени уменьшать проявления ВИЧ-ассоциированной липоатрофии, однако не оказывают заметного влияния на отложения висцерального жира.
- **Тезаморелин** является синтетическим аналогом соматотропин-высвобождающего гормона (соматолиберина, СТВГ), который усиливает продукцию гормона роста, вопреки ингибированию по принципу отрицательной обратной связи. В сравнительном плацебо-контролируемом исследовании введение тезаморелина в дозе 2 мг/сут привело к уменьшению объема висцеральных жировых отложений на 15% через 6 месяцев (*JAIDS* 2010; 53:311). В другом исследовании тезаморелин вводился 265 пациентам в течение 6 месяцев, после чего пациенты были повторно рандомизированы — в группу продолжения лечения тезаморелином и группу плацебо. Через 12 месяцев пациенты, продолжающие получать тезаморелин, потеряли 18% объема висцерального жира, в то время как у пациентов, которые были переведены на плацебо, отмечалось увеличение объема жировых отложений (*JAIDS* 2010; 53:311). Тезаморелин (Эгрифта) был одобрен FDA к применению в ноябре 2010 года. Для лечения липоатрофии этот препарат назначается в дозе 2 мг/сут в течение до 6 месяцев. Наиболее распространенные побочные эффекты — артралгии, кожная сыпь в местах инъекций и повышение уровня глюкозы. К проблемам, связанным с применением этого препарата, относятся необходимость ежедневных инъекций, ограниченный благоприятный эффект, который быстро исчезает после прекращения лечения, стоимость и побочные эффекты (*J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4291).
- **Тестостерон.** Применение геля с тестостероном у получающих АРТ мужчин с низкими уровнями тестостерона в крови и абдоминальным ожирением, возможно, уменьшит не только жировые отложения в области живота, но и жировые отложения на конечностях (*CID* 2006; 43:645) (см. стр. 367).
- **Метформин** (500 мг 2 раза в сутки) улучшает чувствительность к инсулину, а также способствует потере веса и уменьшению избыточных жировых отложений (*JAMA* 2000; 284:472; *AIDS* 1999; 13:1000). Он может также снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний (*J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4611). Результаты сравнительного клинического исследования розиглитазона (8 мг/сут) и метформина (2 г/сут) у пациентов с липодистрофией продемонстрировали превосходство метформина в уменьшении объема висцеральной жировой клетчатки и уровней липидов крови натощак (*Ann Intern Med* 2005;143:337).
- **Косметическая хирургия** при избыточных жировых отложениях включает удаление липом и жировой ткани с груди и верхней части спины хирургическим путем или при помощи липосакции (*Ann Plast Surg* 2007; 58:255). Сейчас изучается эффективность ряда методов коррекции лицевой липоатрофии, в том числе с помощью имплантатов и инъекций. В контролируемых исследованиях были зарегистрированы минимальные изменения объема мягких тканей лица после применения наполнителей (по данным мультиспиральной КТ), однако эти процедуры редко сопровождаются побочными эффектами и пациенты в основном довольны их результатами (*JAIDS* 2007; 46:581; *AIDS* 2011; 25:1; *AIDS* 2007; 21:1147). Поли-L-молочная кислота одобрена FDA для лечения лицевой липоатрофии, однако к недостаткам этого препарата относятся высокая стоимость и, как правило, необходимость множественных инъекций. Инъекции жира или коллагена быстро рассасываются, давая кратковременный эф-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

фект. При анализе данных 14 исследований, в которых изучались разные методы контурной пластики с помощью наполнителей (поли-L-молочной кислоты, гидроксиапатита кальция, полиакриламидного геля, гиалуроновой кислоты и силиконового масла) для лечения ВИЧ-ассоциированной липоатрофии, было установлено, что стоимость пластики одной анатомической зоны составляла от 3690 до 16 544 долларов, при этом эта процедура часто не покрывается медицинской страховкой. Введение наполнителя следует повторять каждые 1–3 года (*AIDS Care* 2009; 21:664).

- **Изменение схемы АРТ** с переходом от ИП к ННИОТ иногда способствует некоторому уменьшению избыточных жировых отложений, хотя полученные доказательства неубедительны, а изменения происходят медленно (*JID* 2001; 184:914; *CID* 2000; 31:1266). В исследовании SPIRAL (см. стр. 334) было установлено, что продолжение приема ИП/r-содержащей схемы АРТ сопровождалось увеличением объема висцеральных жировых отложений (по данным ДЭРА), однако у пациентов, которые были переведены на прием RAL-содержащей схемы, дальнейшего прироста жировых отложений не отмечалось (*AIDS* 2010; 24:1697). Наблюдения в течение 2 лет и более показывают, что после замены d4T или AZT на ABC или TDF у пациентов с липоатрофией наблюдается значимое увеличение объема жировой клетчатки на конечностях (которое поддается количественной оценке), однако гораздо в большей степени пациентов беспокоит атрофия жировой клетчатки в области щек, которую трудно оценить количественно, к тому же этот процесс практически необратим (*AIDS* 2006; 20:2043). Результаты исследования TARHEEL показали, что замена d4T на ABC или AZT может вызвать значимый прирост объема жировой клетчатки на руках, ногах и туловище через 48 недель, но улучшение наблюдалось у <40% пациентов, и доля пациентов, у которых улучшение было зарегистрировано по данным ДЭРА, была больше доли пациентов, которые сами заметили улучшения в собственной внешности (*JAIDS* 2004; 36:935; *CID* 2004; 38:263). Доказательств того, что замена схемы АРТ, не включающей AZT, ddI или d4T, будет эффективна при липоатрофии, не получено, поэтому менять схему АРТ в такой ситуации нецелесообразно (*Curr Opinion Infect Dis* 2011; 24:43).

Лактацидоз/жировая дистрофия печени

Лактацидоз и гиперлактатемия — побочные эффекты d4T, реже AZT и ddI. Обычно они развиваются через несколько месяцев от начала лечения (медиана составляет 9 месяцев) и могут протекать как бессимптомно (*CID* 2001; 33:1931), так и со стертой, неспецифической симптоматикой, нарастающей в течение нескольких недель (*CID* 2007; 45:261). Различают тяжелую гиперлактатемию (уровень лактата в двух измерениях подряд >5 ммоль/л + HCO_3^- ≥20 ммоль/л и pH >7,35) и лактацидоз, диагностическими критериями которого служат повышение уровня лактата (>2 ммоль/л) в сочетании с pH <7,35 и HCO_3^- <20 ммоль/л (согласно руководству Международной рабочей группы по лактацидозу [International Lactic Acidosis Group]) (*AIDS* 2007; 21:2455; *CID* 2007; 45:254). Лактацидоз встречается реже и относится к угрожающим жизни состояниям. Многие случаи выявления гиперлактатемии без ацидоза, возможно, представляют собой артефактные результаты, которые отражают недостаточно точное соблюдение методики забора венозной крови для определения уровня лактата (*JAIDS* 2004; 35:27; *CID* 2001; 33:1931).

- **Причина.** Механизм возникновения лактацидоза — ингибирование нуклеозидными аналогами гамма-ДНК-полимеразы, что ведет к продукции лактата в процессе анаэробного гликолиза (*NEJM* 2002; 346:811; *Nat Med* 1995; 1:417; *J Clin Invest* 1995; 96:126; *Lancet* 1999; 354:1112). Результаты исследований *in vitro* токсического действия НИОТ на митохондрии, связанного с ингибированием гамма-ДНК-полимеразы, показали, что наиболее часто лактацидоз вызывает ddC, затем (в порядке убывания частоты) d4T, ddI и AZT; у 3TC, FTC, TDF и ABC этот побочный эффект минимален (*CID* 2001; 33:2072; *CID* 2002; 34:838; *NEJM* 2006; 354:251; *CID* 2000; 31:162; *AIDS* 2001; 15:717).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.24. Влияние антиретровирусных препаратов на метаболизм (из «Клинических стандартов по лечению метаболических нарушений при ВИЧ-инфекции» [3-я редакция, 2008 г.] Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом)

Меньше → Больше	ННИОТ	НИОТ	ИП
	NVP	3TC,ABC, TDF FTC	FPV ATV
	EFV	AZT, ABC	ATV/r SQV/r
		ddI	LPV/r, FPV/r* DRV/r*
Больше		d4T	IDV/r, TPV/r RTV (в полной дозе)

* Авторы не согласны с оценкой этих препаратов, поскольку данные недавно завершенных исследований показывают, что их влияние на метаболические процессы минимально.

- **Факторы риска.** Основной фактор риска — прием НИОТ (d4T > ddI > AZT). Риск возрастает с увеличением продолжительности приема НИОТ; кроме того, риск повышают такие факторы, как принадлежность к женскому полу, беременность и ожирение (*PLoS One* 2011; 6:e18736). В исследовании, проведенном в Бостоне (2003–2007 гг.), заболеваемость составляла 3,2 на 100 пациенто-лет среди пациентов, получавших ddI, d4T или AZT (*PLoS One* 2011; 6:e18736). В исследовании, проведенном в ЮАР, частота повышения уровня лактата у женщин составила 16 случаев на 1000 пациенто-лет по сравнению с 1 случаем на 1000 пациенто-лет у мужчин (*CID* 2007; 45:261). По результатам другого проведенного в ЮАР исследования, все случаи повышения уровня лактата в крови были зарегистрированы только у женщин, медиана возраста которых составила 36 лет, а медиана массы тела — 81 кг (*S Afr Med J* 2006; 96:722). Большинство случаев в начале 1990-х были связаны с приемом AZT, однако в течение первого десятилетия применения ВААРТ практически все случаи возникали на фоне приема d4T и ddI (*CID* 2002; 34:838; *CID* 2007; 45:254; *CID* 2007; 45:514; *CID* 2007; 45:261; *S. Afr Med J* 2006; 96:722; *AIDS* 2007; 21:2455). В исследовании 110 случаев методом «случай-контроль» было установлено, что к факторам наибольшего риска (помимо приема ddI или d4T) относились женский пол (ОШ=6), возраст >40 лет (ОШ=2,6) и количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ (ОШ=7) (*AIDS* 2007; 21:2455). В настоящее время в регионах, где перестали применять d4T и ddI, в число препаратов, часто вызывающих повышение уровня лактата, вошел метформин (*Diabetologia* 2010; 53:2546), однако этот риск все же чрезвычайно мал (*Ann Intern Med* 2010; 153:JC1).
- **Симптоматика и диагностика.** Повышение уровня лактата может протекать бессимптомно, хронически или остро. Симптомы неспецифические и неопределенные: беспричинная потеря веса, симптомы со стороны ЖКТ (потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе), одышка и утомляемость. При осмотре могут обнаруживаться гепатомегалия, тахикардия, липоатрофия, отеки (*Ann Intern Med* 2000; 133:192; *CID* 2002; 34:838; *AIDS* 2007; 21:2455). Большинство пациентов получали d4T или ddI в течение 6–12 месяцев, однако случаи повышения лактата в крови регистрировались и через 2 месяца, и после двух лет от начала приема препаратов. Окончательный диагноз устанавливается при обнаружении повышенного уровня лактата в крови, что требует забора крови в предварительно охлажденную пробирку с фторидами и оксалатами без использования жгута и без сжатия кисти в кулак; кровь должна быть поставлена в лед, быстро доставлена в лабораторию и исследована не позднее, чем через 4 часа. В течение суток перед забором крови противопоказаны физические нагрузки; нельзя определять уровень лактата на фоне обезвоживания. При определении лактата в крови очень часто допускаются ошибки в соблюдении методики проведения исследования, вследствие этого результаты нередко получаются завышенными. Для дифференциальной диагностики между гиперлактатемией и лактацидозом измеряют pH и концентрацию HCO_3^-. Лактацидоз опасен тяжелыми осложнениями и высокой смертностью; прогностические значения уровня лактата (при условии, что он был определен правильно): 0–2 ммоль/л — норма, 5–10 ммоль/л — смертность 7%, 10–15 ммоль/л — смертность >30%, и у

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

пациентов с уровнем лактата >15 ммоль/л — смертность >60% (*CID* 2002; 34:838). Для лактацидоза характерны также следующие изменения лабораторных показателей: повышенная активность КФК, отклонения от нормы показателей функции печени (протромбинового времени, активности трансаминаз, уровня билирубина), повышенная активность ЛДГ, увеличенный анионный разрыв (Na-[Cl+CO_2] >16), низкий уровень альбумина в сыворотке крови, низкий pH, низкое содержание бикарбонатов, а также признаки жировой дистрофии печени, определяемые методами компьютерной томографии, УЗИ или при помощи биопсии ткани печени.

- **Лечение.** При уровне лактата <5 ммоль/л и при отсутствии симптомов лечение обычно не требуется; можно рассмотреть вопрос о целесообразности замены НИОТ в схеме АРТ. Клиническая симптоматика, как правило, появляется при уровне лактата >5 ммоль/л и обычно служит показанием к прекращению терапии препаратами класса НИОТ. В некоторых случаях допустима замена d4T, ddI или AZT на ABC, 3TC, FTC или TDF, но только если состояние пациента оценивается как нетяжелое и есть возможность тщательного наблюдения. Пациентам с уровнем лактата >10 ммоль/л (при условии строгого соблюдения всех правил забора и анализа крови) требуется оказание неотложной помощи, поскольку у таких пациентов высокий риск наступления смерти. Тяжелобольным может потребоваться поддерживающая терапия, включая внутривенную инфузионную терапию, ИВЛ и диализ. Выздоровление происходит медленно. Период полураспада митохондриальной ДНК варьирует от 4,5 до 8 недель, и время, необходимое для клинического выздоровления, составляет от 4 до 28 недель (*AIDS 2000;* 14:F25; *NEJM* 2002; 346:811). Введение бикарбоната натрия при этом состоянии представляется логичным, однако эффективность этого метода не подтверждена в полной мере клиническими исследованиями и он может даже причинить вред (*Am J Physiol* 1982; 242:F586; *J Hosp Med* 2010; 5:E1; *Crit Care Med* 1991; 19:1352). Введение других буферных растворов также не приносило существенной пользы. Опубликованы единичные сообщения о пользе назначения тиамина (50 или 100 мг/сут), рибофлавина (50–200 мг/сут), L-карнитина (990 мг 3 раза в сутки) и кофермента Q10 (>50 мг/сут) (*CID* 2006; 43:645; *CID* 2002; 34:838). По всей видимости, положительный опыт применения рибофлавина (50 мг в сутки) наиболее обширен. Препараты класса НИОТ, с меньшей вероятностью вызывающие лактацидоз (3TC, FTC, ABC, TDF), обычно назначают не менее чем через три месяца, в течение которых результаты ежемесячных определений уровня лактата соответствуют норме. Были опубликованы результаты наблюдения за 56 пациентами, у которых на фоне приема d4T развилась гиперлактатемия или лактацидоз. У всех пациентов наблюдалась хорошая переносимость схем АРТ с AZT после возобновления антиретровирусной терапии (*CID* 2007; 45:261). Пациентам, перенесшим гиперлактатемию или лактацидоз, из НИОТ предпочтительно назначать TDF, ABC, FTC или 3TC. В качестве альтернативы можно использовать схемы АРТ, не содержащие препараты класса НИОТ (см. таблицу 4.22).

Резистентность к инсулину

Резистентность к инсулину (нарушение захвата глюкозы мышечной тканью и угнетение процесса глюконеогенеза в печени) часто развивается на фоне приема ИП-содержащих схем АРТ, однако сахарный диабет (уровень глюкозы натощак >126 мг/дл или >7,0 ммоль/л) возникает намного реже, при этом инсулинотерапия требуется еще реже, за исключением пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к диабету (у которых есть ближайшие родственники, больные диабетом).

- **Определения**
  - Резистентность к инсулину: снижение чувствительности тканей к инсулину, приводящее к увеличению продукции инсулина поджелудочной железой.
  - Нарушение толерантности к глюкозе: уровень гликозилированного гемоглобина A1C 5,7-6,4%, уровень глюкозы в крови 140–199 мг/дл (7,8–11,0 ммоль/л) через 2 часа после приема 75 г глюкозы или уровень глюкозы в крови 100–125 мг/дл (5,6–6,9 ммоль/л) после 8-часового голодания.
  - Сахарный диабет: Критерии Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) (*Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1:S1): 1) уровень гликозилированного гемоглобина A1C >6,5%; 2) уровень глюкозы в крови >200 мг/дл (>11,1 ммоль/л) через 2 часа после приема 75 г глюкозы («сахарной нагрузки»); 3) уровень глюкозы в крови ≥126 мг/дл (≥7 ммоль/л) после 8-часового голодания; 4) наличие симптомов сахарного диабета и измеренный в произвольное время уровень глюкозы крови >200 мг/дл (>11,1 ммоль/л).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Частота.** Резистентность к инсулину наблюдается у 30–90% пациентов, принимающих ингибиторы протеазы; явный сахарный диабет развивается в 1–11% случаев, в среднем примерно в 7% случаев за 5 лет (*AIDS* 1999; 13:F63; *Lancet* 1999; 353:2093; *Arch Intern Med* 2000; 160:2050). Согласно результатам анализа данных, собранных в рамках исследования MACS (Многоцентрового когортного исследования СПИДа), заболеваемость сахарным диабетом составила 4,7/100 пациенто-лет для пациентов, принимающих АРТ, и была выше в 4,1 раза, чем у пациентов контрольной группы, не получающих АРТ (*Arch Intern Med* 2005; 165:1179). У здоровых добровольцев резистентность к инсулину возникала на фоне приема LPV/r, IDV и RTV. При приеме атазанавира изменений чувствительности тканей к инсулину не отмечалось (*AIDS* 2006; 20:1813; *JID* 2004; 182:209; *AIDS* 2004; 18:2137), однако ритонавир повышал резистентность к инсулину при приеме ATV/r. В отношении SQV, DRV, FPV и NFV данных меньше (*CID* 2006; 43:645). Изменения уровня глюкозы в крови обычно обнаруживаются уже через 2–3 месяца от начала терапии при помощи измерения глюкозы крови натощак (*Lancet* 1999; 353:2093). Что касается IDV, то резистентность к инсулину обнаруживалась уже после приема одной дозы этого препарата (*AIDS* 2002; 16:F1).
- **Скрининговое обследование.** В клинических стандартах DHHS 2011 года рекомендуется измерять глюкозу крови натощак при первичном обследовании и затем ежегодно, если пациент не получает АРТ. Также рекомендуется измерять уровень глюкозы крови натощак перед началом АРТ и затем каждые 6 месяцев, если предыдущий результат измерения находится в пределах нормы, и каждые 3 месяца, если предыдущий результат выходит за пределы нормы; при преддиабете и при наличии особых факторов риска измерение уровня глюкозы крови следует повторять чаще (см. ниже).
- **Риск.** Очень важно выявлять резистентность к инсулину, поскольку это состояние относится к факторам риска атеросклероза (*NEJM* 1996; 334:952; *Am J Med* 1997; 103:152), особенно в сочетании с дислипидемией, артериальной гипертензией и висцеральным ожирением, т. е. компонентами метаболического синдрома (*J Intern Med* 1994; 736:13). При оценке риска возникновения резистентности к инсулину следует учитывать факторы риска сахарного диабета, в том числе ожирение, прием ИП (за исключением ATV, не усиленного ритонавиром), прием НИОТ (особенно d4T и ddI), пожилой возраст, наличие больных диабетом среди ближайших родственников, принадлежность не к белокожей расе и, возможно, сопутствующий гепатит С (*JAIDS* 2003; 32:298; *AIDS* 2005; 19:1375; *CID* 2007; 45:111). Помимо перечисленных выше антиретровирусных препаратов риск возникновения резистентности к инсулину повышают стероиды, ниацин, соматотропный гормон (гормон роста) и некоторые нейролептики.
- **Профилактика.** Рекомендации Американской диабетической ассоциации для лиц с преддиабетом (A1C 5,7–6,4%): снижение веса на 7% и умеренные физические нагрузки (например, ходьба) в течение >150 минут в неделю. При уровне гликозилированного гемоглобина A1C >6% рассмотрите возможность применения метформина в дополнение к изменениям образа жизни.

Лечение

- При лечении диабета рекомендуется руководствоваться клиническими стандартами (*Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1:11).
  - Цель лечения — добиться снижения уровня глюкозы крови натощак до 70–130 мг/дл (3,9–7,2 ммоль/л) и гликозилированного гемоглобина A1C до <7,0%. Эти целевые значения были получены на основании данных крупных контролируемых исследований, в которых было показано, что гликемический контроль коррелирует со снижением микрососудистых и неврологических осложнений (*Lancet* 1998; 352:854; *Lancet* 1998; 352:837; *NEJM* 2000; 342:381; *NEJM* 2008; 359:1577; *NEJM* 2009;361:1024; *NEJM* 2009; 361:1024).
  - Дневной рацион должен включать 50–60% углеводов, 10–20% белков и <30% жира, причем потребление холестерина не должно превышать 100 мг в сутки и на насыщенные жиры должно приходиться менее 10% калорий.
  - При необходимости медикаментозной терапии чаще всего применяются метформин и тиазолидиндионы, поскольку эти препараты повышают чувствительность к инсулину и уменьшают объем висцеральной жировой клетчатки (*AIDS* 1999; 13:100; *JAMA* 2000; 284: 472; *Ann Intern Med* 2005; 143:337), а также, возможно, снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний. На фоне приема тиазолидиндионов необходимо регулярно определять показатели функции печени (уровень активности АЛТ каждые 2 месяца в течение года); тиазолидиндионы назна-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

чать нельзя, если уровень активности АЛТ до начала терапии превышает верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза. Метформин противопоказан пациентам, у которых уровень креатинина или лактата до начала терапии превышает верхнюю границу нормы в 2 и более раза.

- Наблюдение: по рекомендациям ADA 2011 года уровень гликозилированного гемоглобина у больных диабетом следует измерять >2 раз в год при стабильном течении диабета и >4 раз в год, если меняется схема лечения или состояние пациента нестабильно.
- Инсулин применяется при неэффективности пероральных гипогликемических препаратов. Начинают с введения 10–15 единиц каждые 3 дня до снижения глюкозы крови натощак до уровня <110 мг/дл (<6,1 ммоль/л). Инсулин можно назначать вместе с метформином. Производные сульфонилмочевины и препараты других групп снижают уровень глюкозы в крови, но не повышают чувствительность тканей к инсулину. Можно также назначить другую схему АРТ, которая либо не содержит ИП, либо содержит ИП, с меньшей вероятностью вызывающий резистентность к инсулину, например, схему АРТ с ATV (*AIDS* 1999; 13:805; *JAIDS* 2001; 27:229; *CID* 2000; 31:1266).

Таблица 4.25. Рекомендации Европейского общества по борьбе со СПИДом по лечению сахарного диабета у пациентов, получающих АРТ (2007 г.)

Цель: HbA1c <6,5–7% без гипогликемии и уровень глюкозы крови натощак в диапазоне 73–110 мг/дл (3,9–6,1 ммоль/л).

* Эти рекомендации были опубликованы в 2007 году; впоследствии розиглитазон был отозван с европейского фармакологического рынка, а пиоглитазон был отозван с рынка в отдельных странах.

Рекомендации по лечению	Ожидаемый уровень снижения HbA1c	Примечания
Изменения образа жизни	1–2%	
Метформин 500–1500/сут с последующим повышением до 2–3 г/сут в течение 4–6 недель	1,5%	Непереносимость со стороны ЖКТ Противопоказан при почечной недостаточности Предпочтителен при ожирении Может усугубить липоатрофию
Тиазолидиндион* • Розиглитазон 4–8 мг/сут • Пиоглитазон 15–45 мг/сут	0,5–1,4%	Задержка жидкости, сердечная недостаточность, прибавка веса Предпочтительны при липоатрофии
Инсулин	неограниченно	Гипогликемия Могут потребоваться высокие дозы (1–2 МЕ/кг)

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти населения США и входят в число основных причин смерти ВИЧ-инфицированных в эпоху ВААРТ. Анализ 2482 случаев смерти пациентов за 180 176 пациенто-лет наблюдения в исследовании D:A:D показал, что сердечно-сосудистые заболевания, наряду с хроническим гепатитом и не-СПИД-индикаторными онкологическими заболеваниями, являются основными не связанными со СПИДом причинами смерти, при этом доля каждой из этих причин в структуре смертности составила 15–17% (*AIDS* 2010; 24:1537). Получены доказательства того, что ВИЧ-инфекция повышает риск возникновения острого инфаркта миокарда (ИМ) приблизительно на 60% по сравнению с подобранной по возрасту контрольной группой (*J Clin Endocrin Metab* 2007; 92:2506). На риск развития сердечно-сосудистых заболеваний влияют много факторов, среди которых есть обратимые. Многие факторы риска связаны с ВИЧ-инфекцией. Относительные риски развития острого ИМ, по данным исследования D:A:D, приведены в таблице 4.26.

Анализ данных 6517 пациентов, получавших лечение в Бостонской системе здравоохранения с 1998 по 2008 год, выявил значимое повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при вирусной нагрузке >100 000 копий/мл (ОР 2,2; p=0,01) и снижение риска при вирусной нагрузке <400 копий/мл (ОР 0,6; p=0,6). Аналогично, при количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ риск развития сердечно-сосудистых заболеваний значимо повышен (ОР 1,5; p=0,02), а каждое увеличение количества лимфоцитов CD4 на 50 мкл$^{-1}$ сопровождается снижением риска (ОР 0,95; p=0,001) (*JAIDS* 2010; 55:615).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Также получены доказательства того, что антиретровирусная терапия может быть важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (см. ниже). Возможно, основную роль играет активация иммунной системы, на что указывает повышение уровней маркеров воспаления, которое выявляется практически у всех пациентов по непонятной причине (*PLoS Med* 2008; 5:e203; *JID* 2010; 201:1788; *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13:94). В исследованиях на крупных выборках пациентов, в том числе в исследовании SMART, было показано, что АРТ снижает уровни маркеров воспаления, но не до нормальных значений (*AIDS* 2010; 24:1657). Тем не менее, отмена АРТ в исследовании SMART сопровождалась существенным повышением риска развития острого инфаркта миокарда (ОР 1,6; *p*=0,05) (*NEJM* 2006; 355:2283).

Таблица 4.26. Факторы риска развития острого инфаркта миокарда (ИМ) в исследовании D:A:D*

Категории риска	ОР†
Прием ИП (на каждый год)	1,1
Возраст (на каждые 5 лет)	1,2
Мужской пол	2,1
ИМТ >30	1,3
Курение	
Активное курение	2,9
Курение в прошлом	1,6
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе	4,6
Диабет	1,7
Артериальная гипертензия	1,3
Общий холестерин (ммоль/л)	1,3
Семейный анамнез	1,4

* Данные исследования D:A:D (*NEJM* 2007; 356:1723)
† ОР = скорректированная величина относительного риска

- **Гиперлипидемия**. Нарушения липидного баланса у ВИЧ-инфицированных, как получающих, так и не получающих АРТ, представляют собой важную проблему. В исследованиях, проведенных до появления ВААРТ, было показано, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией происходит повышение уровня триглицеридов и снижение уровней холестерина ЛПНП и ЛПВП (*Am J Med* 1991; 90:154; *JAMA* 2003; 289:2978). Повышение уровня триглицеридов и снижение уровня холестерина ЛПВП повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); согласно результатам исследований, у ВИЧ-инфицированных риск развития ССЗ в 1,5–2 раза выше, чем у не инфицированных ВИЧ (*Circulation* 2008; 118:198). Тем не менее, несмотря на статистически значимое возрастание частоты ССЗ, абсолютные показатели частоты ССЗ среди ВИЧ-инфицированных невысокие.
- **Препараты.** D:A:D — крупное когортное исследование с участием ВИЧ-инфицированных пациентов для изучения сердечно-сосудистых заболеваний при ВИЧ-инфекции. Это обсервационное исследование, однако полученные в нем данные достаточно надежны благодаря большой выборке пациентов и применявшимся методам, включавшим оценку всех сердечно-сосудистых событий кардиологами в условиях «ослепления». Анализ данных 23 000 ВИЧ-инфицированных пациентов, участвовавших в ранних исследованиях, показал, что наиболее высокому риску подвергаются пациенты, получающие усиленные ритонавиром ИП (*JID* 2004; 189:1056). Предполагаемый механизм состоит в повышении уровней липидов крови, обусловленном действием антиретровирусных препаратов. У серонегативных добровольцев прием RTV в дозе 100 мг 2 р/сут приводил к повышению уровней триглицеридов на 27%, холестерина ЛПНП на 16% и общего холестерина на 17% (*HIV Med* 2005; 6:421; *NEJM* 1995; 333:1528). Прием LPV/r не приводил к дальнейшему повышению уровней триглицеридов и холестерина ЛПНП, но повышал уровень общего холестерина. FPV, DRV и TPV повышают уровни триглицеридов и холестерина ЛПНП, будучи усиленными ритонавиром; величина прироста показателей зависит от дозы ритонавира (*Lancet* 2006; 368;476; *Lancet* 2007; 369:1169), кроме того, ИП повышают уровень общего холестерина независимо от усиления ритонавиром. Исключение составляет ATV, который сам по себе

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

не влияет на уровни липидов крови, а при усилении ритонавиром в дозе 100 мг/сут вызывает минимальные изменения липидного баланса (*AIDS* 2006; 20:711). d4T и AZT также повышают уровни триглицеридов в крови (*JAIDS* 2006; 43:535; *JAMA* 2004; 292:191). Недавно проведенный анализ данных 178 835 пациенто-лет наблюдения в рамках исследования D:A:D, в котором было зарегистрировано 580 случаев инфаркта миокарда, выявил достоверную связь между существенным повышением риска развития ИМ и применением только четырех антиретровирусных препаратов: недавним приемом ABC или ddI, а также кумулятивным воздействием IDV/r или LPV/r (*JID* 2010; 201:318). Данные в отношении ABC несколько неоднозначны из-за противоречащих друг другу результатов проспективных и ретроспективных исследований (см. стр. 179). Что касается нарушений липидного баланса, связанного с приемом других антиретровирусных препаратов, то при приеме NVP и RPV изменения липидного баланса менее выражены или отсутствуют по сравнению с приемом EFV (*AIDS* 2003; 17:1195; *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13:1). В исследовании MERIT MVC в меньшей степени вызывал дислипидемию, чем EFV (*Clin Trials* 2008; 30:1228). RAL, по-видимому, не влияет на уровни липидов крови (*NEJM* 2008; 359:339; *Lancet* 2010; 375:396). Изменения, связанные с АРТ, обычно становятся заметными в течение 2–3 месяцев после начала терапии.

- **Риск.** Изначально повышение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний на фоне АРТ связывали с изменениями уровней липидов в крови. В исследовании D:A:D (см. выше) было зарегистрировано 126 случаев инфаркта миокарда (ИМ) среди 23 468 пациентов с относительным риском (ОР) 1,25; для курящих ОР составил 2,2 (*NEJM* 2003; 349:1993). Результаты длительного наблюдения (>4 лет) показали, что частота ИМ среди пациентов, получающих АРТ, примерно на 26% превысила ожидаемую (*HIV Med* 2006; 7:218). Обзор публикаций результатов 9 исследований выявил, что существенный риск ССЗ был обнаружен в семи исследованиях (*Circulation* 2008; 118:e29); в ходе остальных исследований также было выявлено умеренное повышение отношения шансов для развития ишемии миокарда на фоне АРТ (*JAMA* 2003; 289:2978; *AIDS* 2003; 17:1179). В целом все эти данные свидетельствуют о том, что при ВИЧ-инфекции повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний и инфарктов миокарда, при этом факторы риска включают ВИЧ-инфекцию как таковую, применение некоторых схем АРТ, а также общепринятые факторы риска, в том числе курение.
- **Оценка риска** должна включать анализ других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний согласно изложенным ниже рекомендациям, составленным на основании клинических стандартов Американской кардиологической ассоциации (AHA), ACTG/IDSA и расчета 10-летнего риска по Фремингемской шкале с помощью программы-калькулятора.
  - Рекомендации по оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний:
    - ◊ Определить уровни липидов крови натощак до начала АРТ и через 4–8 недель после начала новой схемы АРТ; затем каждые 6 месяцев при наличии патологических отклонений и каждые 12 месяцев, если последние показатели были в пределах нормы.
    - ◊ Подсчитать количество факторов риска; если их >2, то вычислить 10-летний риск развития ССЗ (по Фремингемским критериям).
    - ◊ Попытаться устранить обратимые факторы риска, в том числе отказаться от курения и соблюдать диету.
    - ◊ Если уровни липидов крови выше нормы несмотря на изменения образа жизни, рассмотрите возможность гиполипидемической медикаментозной терапии и замены схемы АРТ.
  - **Оценка риска по Фремингемской шкале**. Программа-калькулятор позволяет оценить 10-летний риск развития инфаркта миокарда с летальным исходом с помощью 7 факторов: 1) возраст в годах; 2) пол; 3) уровень общего холестерина (среднее значение по результатам >2 измерений); 4) уровень холестерина ЛПВП в мг/дл (среднее значение по результатам >2 измерений); 5) курение (учитывается, если за последний месяц была выкурена хотя бы одна сигарета); 6) систолическое артериальное давление 7) гипотензивная терапия (да/нет).

    Программы-калькуляторы есть на многих сайтах, в том числе:
    - ◊ www.mmhiv.com/link/10-yr-risk-1
    - ◊ www.mmhiv.com/link/10-yr-risk-2

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.27. Оценка состояния здоровья сердечно-сосудистой системы (Американская кардиологическая ассоциация; *Circulation* 2010; 121:586)

Параметры	Идеальное состояние здоровья сердечно-сосудистой системы
Курение в настоящее время	Никогда не курил или бросил >12 месяцев назад
Индекс массы тела	ИМТ <25 кг/м^2; Окружность талии <88 см (женщины) или 92 см (мужчины)
Физическая активность	≥150 минут в неделю умеренной интенсивности или ≥75 минут в неделю повышенной интенсивности
Рацион питания	Низкогликемический рацион, низкое содержание транс-жиров; высокое содержание зерновой клетчатки, фолиевой кислоты, омега-3-жирных кислот, соотношение полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот
Потребление алкоголя	Небольшое или умеренное
Общий холестерин	<200 мг/дл
Артериальное давление	120/<80 мм рт. ст.
Уровень глюкозы натощак	≤100 мг/дл

- **Биомаркеры.** Для оценки уровня активации иммунной системы в клинических исследованиях наиболее часто определяют СРБ (высокочувствительным методом), ИЛ-6 (и D-димер) (*PLoS Med* 2008; 5:e203). Исследования с участием ВИЧ-инфицированных пациентов показывают, что наилучшие клинические показатели наблюдаются при уровне СРБвч <2 мг/л и ЛПНП <70 мг/дл (*J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1644). ИЛ-6 — еще один маркер, который применялся в исследовании SMART. Эти маркеры также позволяли предсказать наступление смерти у участников исследования SMART после устранения влияния таких факторов, как количество лимфоцитов CD4 и уровень вирусной нагрузки (*JAIDS* 2003; 32:2010; *JID* 2010; 201:1796). D-димер, маркер тромботической активности, также служит прогностическим фактором наступления смерти у пациентов, как инфицированных, так и не инфицированных ВИЧ (*AIDS* 2009; 23:929). Данные показывают, что эти биомаркеры предсказывают риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, и что их уровни повышаются на фоне ВИЧ-инфекции и снижаются, хотя и не до нормальных значений, на фоне АРТ (*Curr Opin AIDS* 2010; 5:511; *JID* 2010; 201:1788). Подробнее об этих биомаркерах см. на стр. 71.

КОНКРЕТНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- **Меры по уменьшению факторов риска.** Необходимо руководствоваться рекомендациями, изложенными в клинических стандартах ACTG и IDSA (*CID* 2003; 37:613), руководстве академического консорциума (*CID* 2006; 43:645), клинических стандартах IAS-USA, клинических стандартах Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом 2008 года, а также рекомендациями NCEP ATP III (изложенными в третьем докладе экспертной комиссии по лечению гиперхолестеринемии у взрослых, работающей в рамках Национальной просветительской программы по борьбе с гиперхолестеринемией) (*JAMA* 2001; 285:2486) и Американской кардиологической ассоциации (*Circulation* 2010; 121:586). Обратите внимание, что рекомендации, касающиеся уровней холестерина ЛПНП, изменились: с учетом недавно полученных данных целевой уровень холестерина ЛПНП в двух группах наибольшего риска теперь составляет <70 мг/дл (*J Am Coll Cardiol* 2004; 44:720).

  Кроме того, произошли изменения во взглядах на холестерин ЛПВП, «хороший холестерин». Он защищает от развития атеросклероза, стимулируя выброс холестерина из макрофагов. Холестерин ЛПВП может превращаться в дисфункциональную форму, поэтому его уровень может быть обманчивым. Поэтому лучше всего оценивать способность ЛПВП стимулировать выброс холестерина (*NEJM* 2011; 264:127). Американская кардиологическая ассоциация также пересмотрела правила интерпретации уровней триглицеридов как важного биомаркера риска сердечно-сосудистых заболеваний. Теперь уровень ≤150 мг/дл считается оптимальным, 150–200 мг/дл — пограничным; 200–499 мг/дл — высоким и ≥500 мг/дл — очень высоким. Отмечается, что изменения образа жизни могут снизить уровень триглицеридов на 50%. Лечение рекомендуется

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

назначать при уровне триглицеридов >500 мг/дл для профилактики панкреатита, однако неизвестно, снижается ли при этом риск сердечно-сосудистых заболеваний (*Circulation* 2011; 123:2292).

- **Обследование перед началом терапии:** определение уровней липидов в крови, в том числе уровней общего холестерина (ОХС), холестерина ЛПНП и ЛПВП и триглицеридов (ТГ) после восьми (а лучше двенадцати) часов голодания. Измерение уровней липидов не натощак также дает полезную информацию об отдельных фракциях холестерина. Голодание необходимо для точного измерения уровня триглицеридов и расчета уровня холестерина ЛПНП; оно практически не влияет на уровень общего холестерина. Уровень холестерина ЛПНП вычисляется по формуле Фридвальда: ХС ЛПНП = (ОХС) – (ХС ЛПВП) – ТГ/5 (*JAIDS* 2002; 31:257). При уровне триглицеридов >400 мг/дл результаты измерения уровня холестерина ЛПНП ненадёжны. В этой ситуации клиницисты могут вычислять уровень холестерина не-ЛПВП, вычитая результат измерения уровня холестерина ЛПВП из результата измерения уровня общего холестерина (*JAMA* 2001; 285:2486), или измерять уровень холестерина ЛПНП напрямую. При интерпретации результатов липидограммы следует учитывать вторичные причины дислипидемии, в том числе нефропатии, алкоголизм, прием тиазидных диуретиков, прием тестостерона или эстрогенов, гипогонадизм, неконтролируемый диабет, употребление кокаина. Цели терапии (снижение уровня ХС ЛПНП) приведены в таблице 4.28.
- **Наблюдение:** уровни липидов крови следует определять через каждые 6 месяцев при наличии патологических отклонений и через каждые 12 месяцев, если уровни липидов сохраняются в пределах нормы (клинические стандарты DHHS 2011 года).

Таблица 4.28. Рекомендации Национальной просветительской программы по борьбе с гиперхолестеринемией (NCEP) (Circulation 2004; 110:227)

Факторы риска	Целевой уровень ЛПНП (мг/дл)	Изменения образа жизни	Медикаментозная терапия
Атеросклероз, диабет или множественные факторы риска	<70 мг/дл	<100 мг/дл	>130 мг/дл 100–130 мг/дл — на усмотрение врача
≥2 факторов риска: курение, высокое АД, ХС ЛПВП <40 мг/дл, наследственность* 10-летний риск 10–20% 10-летний риск <10%	<100 мг/дл <130 мг/дл	<130 мг/дл <130 мг/дл	>130 мг/дл >160 мг/дл
0-1 факторов риска*	<160 мг/дл	<190 мг/дл	>190 мг/дл 160–190 мг/дл — на усмотрение врача

* Возраст: мужчины старше 45 лет, женщины старше 55 лет; холестерин ЛПВП <40 мг/дл; АД >140/90 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов; курение; ИБС у ближайшего родственника – мужчины младше 55 лет или женщины младше 65 лет.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ (См. *Circulation* 2011; 123:243)

Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний*: (*Circulation* 2011; 125:1245)
Класс I–V: I = Польза >>> риски; III = польза > риски.
Уровни доказательности: уровень A – сильный; C – слабый

- **Изменения образа жизни** (см. таблицу 4.27)
  - Курение: отказ от курения (IA) (см. таблицу 7.28).
  - Физическая активность: ходьба >150 мин/неделю или интенсивные физические упражнения >75 мин/неделю. Чем больше, тем лучше (IB).
  - Рацион питания: много фруктов и овощей, цельнозерновых продуктов, клетчатки, рыбы (особенно жирной рыбы, >2 раз в неделю); уменьшение потребления продуктов, содержащих насыщенные жиры и холестерин, уменьшение потребления алкоголя, соли и сахара (IB); исключить из рациона трансжиры.
  - Снижение веса: ИМТ <25 (IB)
  - Омега-3-жирные кислоты: потребление рыбы или пищевых добавок (эйкозапентаеновая кислота, 1800 мг/сут)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Коррекция основных факторов риска**
  - Артериальное давление: <120/80 мм рт. ст.; гипотензивная терапия при АД >140/90 мм рт. ст.: тиазидные диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ.
  - Липиды: холестерин ЛПНП <100 мг/дл, холестерин ЛПВП >50 мг/дл, триглицериды <150 мг/дл; ЛПНП <70 мг/дл при высоком риске (см. таблицу 4.28).
  - Ацетилсалициловая кислота: 75–325 мг/сут при ишемической болезни сердца, диабете, возрасте >65 лет (и отсутствии риска кровотечений из ЖКТ и геморрагического инсульта).
- **Замена схемы АРТ.** В исследовании **D:A:D** на основании данных о 580 случаях смерти за 178 835 пациенто-лет наблюдения была установлена достоверная связь между смертью от острого ИМ и недавним приемом ABC или ddI, а также кумулятивным воздействием IDV/r или LPV/r. Считается, что повышение риска ССЗ на фоне приема ИП обусловлено вызываемой ими дислипидемией; механизм действия НИОТ не установлен. Полученные в клинических исследованиях обширные данные о влиянии препаратов разных фармакологических групп позволили сделать несколько обобщений.
  - **НИОТ**. При анализе данных когортного исследования CNICS с участием 2267 получающих АРТ пациентов было установлено, что TDF, 3TC и ABC оказывают минимальное влияние на уровни липидов крови в отличие от аналогов тимидина. ddI в наибольшей степени повышает уровень холестерина ЛПНП, а у пациентов, получавших d4T, отмечался наиболее выраженный прирост уровня триглицеридов (*AIDS* 2011; 25:185).
  - **ИП/r-содержащие схемы**. У пациентов, получающих эти схемы, часто выявляются липидные профили с самыми высокими индексами атерогенности — наибольшие изменения наблюдаются при приеме LPV/r (ATAZIP: *JAIDS* 2009; 23:16) и RTV (CASTLE: *JAIDS* 2010; 53:323). Данные метаанализа (*JAC* 2010; 65:1878) показывают, что ATV, не усиленный ритонавиром, по-видимому «не влияет на уровни липидов» (*JAIDS* 2009; 57:153). Как было показано в исследовании LESS, RTV приводит к дозозависимому формированию атерогенного липидного профиля (*HIV Clin Trials* 2010; 11:239).
  - **ННИОТ**. EFV в небольшой степени изменяет уровни холестерина ЛПНП и триглицеридов по сравнению с MVC, как было показано в исследовании MERIT (*HIV Clin Trials* 2011; 12:24), и по сравнению с RAL в исследовании STARTMRK (*JAIDS* 2010; 55:39).
  - **MVC**. Как было показано в исследовании MERIT, MVC «не влияет на уровни липидов» (*HIV Clin Trials* 2011; 12:24).
  - **RAL**. По-видимому, не влияет на уровни липидов, как было показано в исследованиях SWITCHMRK (*Lancet* 2010; 375:396) и SPIRAL (*AIDS* 2010; 24:1697). Замена усиленного ритонавиром ИП на ННИОТ, ATV или ATV/r приводила к улучшению липидного профиля (*JAIDS* 2005; 39:174; *AIDS* 2005; 19:917). Замена d4T на ABC или TDF также может быть эффективной (*AIDS* 2004; 18:1475). В одном исследовании было показано, что лечение статинами более эффективно, чем замена антиретровирусных препаратов (*AIDS* 2005; 19:1051).
- **Медикаментозная терапия (см. таблицы 4.29–4.32)**
  - **Статины.** Статины наиболее эффективно снижают уровень холестерина ЛПНП; они также снижают уровень триглицеридов. Клиническая польза коррелирует со степенью снижения холестерина ЛПНП. Анализ данных 700 ВИЧ-инфицированных пациентов показал, что целевые значения уровней липидов чаще достигаются при применении аторвастатина или розувастатина, чем при применении правастатина (*CID* 2011; 52:387) Метаанализ результатов 58 плацебо-контролируемых исследований показал, что каждое снижение уровня холестерина ЛПНП на 1,0 ммоль/л (без пороговой величины) уменьшает вероятность смерти от любых причин на 10% (*Lancet* 2010; 376:1670). Статины обычно принимают в течение всей жизни. После отмены статинов уровни липидов через 2–3 недели возвращаются к исходным (измеренным до начала приема статинов).
    Статины оказывают благоприятные противовоспалительные эффекты, которые не могут быть объяснены только снижением уровней липидов крови. В исследовании JUPITER было установлено, что лечение розувастатином снижает частоту сердечно-сосудистых событий, а достоверное снижение уровня СРБ (измеренного высокочувствительным методом, СРБвч) сохранялось даже после внесения поправок на изменение уровня холестерина ЛПНП (*Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10:383). Лечение статинами приводит к снижению уровня СРБвч (*Arch Med Res* 2010; 41:464). Это также доказано для ВИЧ-инфицированных пациентов (*AIDS* 2011; 25:1128). В недавно проведенном исследовании было зарегистрировано снижение медианной

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

величины СРБвч с 3,0 до 2,4 мг/л (p <0,001), которое не коррелировало с изменениями липидного профиля.

- **Лекарственные взаимодействия с ИП.** Большинство статинов метаболизируются изоферментом 3А4 системы цитохрома Р450; этот фермент ингибируют все ИП. Наиболее сильно изменяются уровни ловастатина и симвастатина; аторвастатин метаболизируется этим ферментом лишь частично; правастатин и розувастатин не метаболизируются данным путем (исключение составляет взаимодействие правастатина и DRV/r) (см. таблицу 4.29). Подавление активности изофермента 3А4 системы цитохрома Р450 приводит к существенному повышению риска развития токсических эффектов при одновременном применении с ИП, но не с ННИОТ.
- **Побочные эффекты.** В исследовании с участием 700 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших статины, 6,4% пациентов прекратили лечение из-за токсических эффектов, при этом частота отмены правастатина, аторвастатина и розувастатина была примерно одинаковой (*CID* 2011; 52:387). Чаще всего наблюдалось повышение активности КФК, а наиболее тяжелым побочным эффектом был рабдомиолиз с почечной недостаточностью. Следует определять уровень активности КФК перед началом лечения и повторно определять его при развитии миалгий; некоторые специалисты рекомендуют отменить статины или снизить их дозу, если уровень активности КФК превышает верхнюю границу нормы в 3–5 раз («*Рекомендации по лечению*», *Med Letter* 2003; 3:15). Также статины вызывают расстройство ЖКТ и повышение активности трансаминаз у 1–2% пациентов, которые обычно исчезают после перехода на прием другого статина. Сообщалось о редких случаях развития полинейропатии (*Neurology* 2002; 58:1333).

Таблица 4.29. Статины

Препарат	Форма выпуска	Доза (FDA)		Снижение ЛПНП
		Начальная	Максимальная	
Аторвастатин (*Липитор*)	Таблетки – 10, 20, 40, 80 мг	10 мг/сут	80 мг/сут	35–60%
Флувастатин (*Лескол*)	Капсулы – 20, 40 мг; 80 мг XL (с замедленным высвобождением активного вещества)	20–40 мг/сут	80 мг/сут	20–40%
Правастатин (*Правахол*)	Таблетки – 10, 20, 40, 80 мг	20–40 мг/сут	80 мг/сут	30–40%
Розувастатин (*Крестор*)	Таблетки – 5, 10, 20, 40 мг	10 мг/сут	40 мг/сут	45–60%

Ловастатин (*Мевакор*) и симвастатин (*Зокор*) не включены по причине значимых лекарственных взаимодействий со всеми ИП.

Таблица 4.30. Лекарственные взаимодействия: влияние антиретровирусных препаратов на AUC статинов

Статин*	ATV	DRV/r	EFV	ETR	FPV/r	LPV/r	SQV/r	TPV
Аторвастатин*	НД	↑4,0	НД	НД	1,5	↑4,9	↑0,8	↑8,0
Правастатин*	НД	↑1,8	↓0,4	–	НД	↑1,3	↓0,5	НД
Розувастатин	↑2,1	↑–	НД	–	–	↑2,0	↑–	↑1,2

НД = нет данных; ↑ = ожидается увеличение AUC статина; = ожидается уменьшение AUC статина
«–» = отсутствие значимого эффекта (клинические стандарты DHHS 2011 года).
* При одновременном применении аторвастатина с DRV/r концентрация аторвастатина повышается в 4 раза.
Ловастатин и симвастатин не включены в таблицу, поскольку оба препарата противопоказаны для одновременного применения с ИП. Эти препараты можно назначать одновременно с EFV и ETR в дозах, подобранных в зависимости от ответа на лечение, не превышающих рекомендованную дозу.

- **Фибраты.** Эти лекарственные препараты (фенофибрат и гемфиброзил) применяются для лечения гипертриглицеридемии >400–500 мг/дл (см. таблицу 4.31). Уровни <150 мг/дл расцениваются как нормальные, а уровни >400 мг/дл представляют собой независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эти препараты можно применять одновременно со статинами; в исследовании ACTG5087 были получены хорошие результаты при применении этой комбинации (*J Clin Lipidol* 2010; 4:279).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Уровни триглицеридов >400 мг/дл:** предпочтительно применять фибраты: либо микронизированный фенофибрат в дозе 48–145 мг 1 раз в сутки, либо гемфиброзил в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Если уровень триглицеридов остается выше 500 мг/дл, рассмотреть возможность применения рыбьего жира в дозе 3–6 г в сутки (*CID* 2005; 41:1498).

Таблица 4.31. Повышенный уровень триглицеридов: препараты выбора из группы фибратов

Препарат	Форма выпуска	Схема
Гемфиброзил (Лопид и непатентованные препараты)	Таблетки – 600 мг	600 мг 2 раза в сутки перед едой
Фенофибрат (Трайкор или непатентованный препарат)	Таблетки – 48, 145 мг Капсулы – 67, 100, 200 мг	48–145 мг 1 раз в сутки 200 мг 1 раз в сутки

- **Ниацин.** Снижает уровни ХС ЛПНП и триглицеридов. К недостаткам терапии ниацином относятся «приливы», малое количество публикаций по опыту применения ниацина у ВИЧ-инфицированных с дислипидемией и возможное развитие резистентности к инсулину (*Antivir Ther* 2006; 11:1081). В одном исследовании были получены хорошие результаты применения ниацина в форме таблеток замедленного высвобождения (ER) с предварительным приемом аспирина для профилактики «приливов» — уровень триглицеридов в среднем снизился на 34%. Недавно крупное клиническое исследование AIM-HIGH, в котором применялся ниацин для повышения холестерина ЛПВП у пациентов с ишемической болезнью сердца, было прекращено досрочно, когда стало очевидно, что повышение уровня холестерина ЛПВП не приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений.
- **Рыбий жир.** Действующее вещество рыбьего жира — омега-3-жирные кислоты, которые применяются для лечения высокой гипертриглицеридемии. Обычная доза составляет 3–6 г/сут, в целом это средство хорошо переносится, и данные, подтверждающие его эффективность у ВИЧ-инфицированных пациентов, ограниченные, но все же благоприятные (*CID* 2005; 41:1498; *Antivir Ther* 2006; 11:1081). Как правило, рыбий жир назначают пациентам, у которых терапия фибратами была неэффективна.
- **Эзетимиб.** Этот препарат в дозе 10 мг/сут уменьшает всасывание холестерина в кишечнике. Результаты недавно проведенного исследования с участием не инфицированных ВИЧ пациентов вызывали сомнения в эффективности этого препарата (*NEJM* 2008; 358:1507), однако впоследствии сообщалось о хорошей переносимости и эффективном снижении ЛПНП у 44 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших комбинацию статина и эзетимиба (*AIDS* 2009; 23:2133).

Таблица 4.32. Медикаментозное лечение разных видов нарушений липидного баланса

Нарушение липидного баланса*	Препарат выбора	Альтернативный препарат	Примечание
Изолированно высокий уровень ХС ЛПНП	Статин	Фибрат	Правастатин (20–80 мг/сут) или аторвастатин (10–80 мг/сут); 40 мг/сут — максимальная доза при одновременном приеме с ИП; не назначать правастатин одновременно с DRV/r
Изолированно высокий уровень ТГ	Фибрат	Статин	Гемфиброзил или фенофибрат; рыбий жир (1–2 г 2 раза в сутки)
Высокий уровень ХС ЛПНП + ТГ 200–500	Статин	Фибрат	Правастатин (20–80 мг/сут) или аторвастатин (10–80 мг/сут); 40 мг/сут — максимальная доза при одновременном приеме с ИП; не назначать правастатин одновременно с DRV/r Альтернативные препараты: флувастатин (20–80 мг/сут) или фенофибрат (48–267 мг/сут)
Высокий уровень ХС ЛПНП + ТГ >1000	Фибрат	Рыбий жир Ниацин Статин	Гемфиброзил (900–1200 мг/сут) или фенофибрат (67–267 мг/сут) Рыбий жир (1–2 г 2 р/сут) Ниацин 1,0–1,5 г/сут + статин

* ТГ = триглицериды; ХС-ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

Большинство антиретровирусных препаратов гепатотоксичны, однако частота, степень выраженности и механизм токсического действия препаратов на печень варьируют в широких пределах (см. таблицы 4.33 и 4.34). Во многих случаях токсическое действие антиретровирусных препаратов усугубляет поражение печени, обусловленное вирусным гепатитом (B или C) или алкоголизмом. Наиболее характерное проявление гепатотоксичности — бессимптомное повышение уровней активности трансаминаз, причем активность трансаминаз часто возвращается к норме на фоне продолжения приема антиретровирусного препарата, вызывавшего это повышение.

Таблица 4.33. Классификация степеней тяжести лекарственного поражения печени (ACTG)

Степень тяжести	АЛТ/АСТ (x ВГН)	ЩФ (x ВГН)	Билирубин (x ВГН)
I	1–2,5x	1–2,5x	1,0–1,5x
II	2,5–5x	2,5–5x	1,5–2,5x
III	5–10x	5–10x	2,5–5x
IV	>10x	>10x	>5x

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ВГН — верхняя граница нормы; 5x — превышение ВГН в 5 раз

- **Сочетанная инфекция ВГВ или ВГС.** У ВИЧ-инфицированных с сочетанной инфекцией вирусом гепатита B или вирусом гепатита C показатели смертности выше, хотя причины этого неизвестны. Инфекция вирусом гепатита C часто служит косвенным признаком употребления внутривенных наркотиков, которое может служить причиной увеличения показателей смертности (*JAIDS* 2003; 33:365; *CID* 2003; 36:363). Течение вирусного гепатита B зависит от характера иммунного ответа, поэтому восстановление иммунитета, обусловленное АРТ, может привести к прогрессированию вирусного гепатита B.
- **НИОТ.** Описано три механизма повреждения печени: 1) жировая дистрофия печени (стеатоз) при лактацидозе, который вызывают аналоги тимидина (d4T или AZT) или ddI; 2) повреждение печени, обусловленное реакцией гиперчувствительности к абакавиру; 3) обострение хронического вирусного гепатита B, вызванное либо отменой антиретровирусных препаратов, обладающих активностью против вируса гепатита B, либо развитием резистентности вируса гепатита B к этим препаратам, либо ВСВИС. Из антиретровирусных препаратов активностью в отношении вируса гепатита B обладают 3TC, FTC и TDF. Резистентность вируса гепатита B к 3TC и, предположительно, к FTC формируется у 30–50% пациентов, принимающих эти препараты больше года; при приеме TDF этот показатель составляет менее 2% (*AIDS* 2003; 17:1649). Реакция гиперчувствительности к ABC представляет собой тяжелое полиорганное поражение и возникает у 4–5% пациентов, принимающих ABC, при этом более чем в 90% случаев она развивается в первые шесть недель приема препарата. Скрининговое типирование на HLA-B*5701 помогает избежать развития этой реакции (*NEJM* 2008; 358:568)
- **ННИОТ.** Все пять препаратов класса ННИОТ способны вызывать лекарственное поражение печени с повышением активности печеночных трансаминаз. Лекарственное поражение печени III–IV степени тяжести, по разным источникам, развивается у 8–15% пациентов, принимающих ННИОТ, наиболее часто на фоне приема NVP (*HIV Clin Trials* 2003; 4:115; *AIDS* 2003; 17:2191; *J Hepatol* 2002; 36:283). По-видимому, можно выделить две различные формы лекарственного поражения печени при приеме NVP с разными механизмами возникновения. Первая форма — лекарственный гепатит с тяжелыми клиническими симптомами, который иногда осложняется некрозом ткани печени. Как правило, он развивается в первые 6 недель от начала терапии, сопровождается общими симптомами (лихорадка, сыпь, расстройство ЖКТ) и напоминает реакцию гиперчувствительности (*AIDS* 2003; 17:2209). Такая форма лекарственного гепатита, согласно опубликованным данным, развивается у 11% женщин, начавших принимать NVP в составе начальной схемы АРТ, у которых на момент начала лечения количество лимфоцитов CD4 превышало 250 мкл$^{-1}$; риск развития такой побочной реакции также повышен у ранее не получавших лечение мужчин, у которых на момент начала лечения NVP количество лимфоцитов CD4 превышало 400 мкл$^{-1}$. Это поражение печени может быть необратимым даже при раннем выявлении. Обычно рекомендуется часто определять уровни активности трансаминаз, хотя нет доказательств, что это помогает предсказать возникновение этой формы лекарственного гепатита. Рекомендации

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

см. на стр. 315. Вторая форма лекарственного поражения печени обычно развивается позже, проявляется повышенной активностью трансаминаз и сходна с «трансаминитом», наблюдающимся у пациентов, принимающих ИП, NVP и EFV, особенно при наличии сочетанной инфекции вирусом гепатита В или вирусом гепатита С. В большинстве случаев протекает бессимптомно. В настоящее время ННИОТ рекомендуется отменять только при наличии клинических симптомов или при уровне активности трансаминаз, превышающем верхнюю границу нормы в 5 раз. Такой пороговый уровень активности трансаминаз был выбран произвольно. У многих пациентов при продолжении приема препаратов уровни активности трансаминаз самопроизвольно возвращаются к норме даже после повышения активности АЛТ до уровня, превышающего верхнюю границу нормы в 10 раз (*Clin Liver Dis* 2003; 7:475; *AIDS* 2003; 17:2209).

- **ИП.** Токсическое действие ИП на печень обычно проявляется бессимптомным повышением уровней активности трансаминаз, механизмы которого неизвестны. В биоптатах ткани печени обычно

Таблица 4.34. Гепатотоксичность антиретровирусных препаратов*

Фармакологические группы и отдельные антиретровирусные препараты	Частота лекарственного поражения печени III–IV степени тяжести	Механизм
НИОТ		
d4T, AZT, ddI	6–13%	Токсическое действие на митохондрии: развитие жировой дистрофии печени, чаще всего при приеме d4T
FTC, TDF, 3TC	6% (?)	Обострение гепатита В при отмене или развитии резистентности к НИОТ Обострение гепатита В как проявление ВСВИС
ABC	5%	Гиперчувствительность: генетическая предрасположенность; не возникает у лиц с отрицательным результатом скринингового типирования на HLA-B*5701
Ингибиторы протеазы		
Все препараты	3–10%	Механизм неизвестен; последствия неизвестны; уровень активности трансаминаз может вернуться к норме при продолжении приема ИП. Наибольший риск гепатотоксичности у ВИЧ-инфицированных с сочетанной инфекцией ВГВ или ВГС
IDV и ATV	>50%	Повышение уровня непрямого билирубина; без повреждения печени, но в 3–5% случаев могут возникать иктеричность склер или желтуха; ATV/r>ATV>IDV
TPV	<1%	Гепатотоксичность: симптоматический лекарственный гепатит, который может привести к развитию печеночной недостаточности и смерти. Самый гепатотоксичный ИП.
ННИОТ		
NVP	1–11%	Гиперчувствительность: клинические симптомы гепатита (обычно тошнота, рвота, сыпь и/или лихорадка в первые 12–16 недель лечения) (JID 2005; 191:825). Факторы риска: количество лимфоцитов CD4 >250 мкл-1 у женщин и >400 мкл-1 у мужчин перед началом терапии; у женщин, которые начали получать терапию при количестве лимфоцитов CD4 >250 мкл-1, лекарственный гепатит развивается в 11% случаев, а если количество лимфоцитов CD4 перед началом терапии было <250 мкл-1, то риск развития лекарственного гепатита составляет менее 2%. Отсроченная гепатотоксичность: повышение активности трансаминаз. Наибольший риск гепатотоксичности у ВИЧ-инфицированных с сочетанной инфекцией ВГВ или ВГС.
EFV, DLV, ETR, RPV	8–15%	Повышение активности трансаминаз: механизм неизвестен; аналогичен механизму развития лекарственного гепатита на фоне приема ИП. Наибольший риск гепатотоксичности у ВИЧ-инфицированных с сочетанной инфекцией ВГВ или ВГС

* Olgledigbe и Sulkowski (*Clin Liver Dis* 2003; 7:475), Sanne (*JID* 2005; 191:825), Price и Thio (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:1002), с изменениями.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

выявляются неспецифические изменения без признаков лекарственного поражения печени. У большинства пациентов лабораторные показатели постепенно возвращаются к норме несмотря на продолжение приема гепатотоксичного препарата. Лекарственное поражение печени III–IV степени тяжести (повышение активности АЛТ до величины, превышающей верхнюю границу нормы в 5–10 раз) чаще наблюдается у пациентов с сочетанной инфекцией вирусом гепатита B или вирусом гепатита C; наиболее часто такое поражение печени связано с приемом ритонавира (*JAMA* 2000; 283:74) и зависит от дозы препарата. При наличии клинических симптомов гепатита или при бессимптомном повышении активности трансаминаз до уровня, превышающего верхнюю границу нормы в 5–10 раз (пороговый уровень активности выбран произвольно), рекомендуется заменить схему АРТ, особенно если повышенная активность АЛТ сохраняется в течение длительного времени.

Нефротоксичность

Нефротоксическое действие выявлено только у трех антиретровирусных препаратов: TDF (см. стр. 362), ATV (см. стр. 189) и IDV (см. стр. 279).

Таблица 4.35. Режимы дозирования антиретровирусных препаратов при почечной и печеночной недостаточности (клинические стандарты DHHS 2011 года)

Препарат	Обычная доза для взрослого	Доза при почечной недостаточности Клиренс креатинина* в мл/мин			Доза при гемодиализе§	Нарушение функции печени¶
НИОТ						
AZT**	300 мг 2 р/сут	Клиренс креатинина <15: 100 мг 3 р/сут или 300 мг 1 р/сут			100 мг 3 р/сут или 300 мг 1 р/сут†	Обычная доза
ddI	При весе >60 кг: 400 мг x1 р/сут	Клиренс креатинина	>60 кг	<60 кг	Как при клиренсе креатинина <10 мл/мин†	Обычная доза
	При весе <60 кг 250 мг 1 р/сут	30–59 10–29 <10	200 мг/сут 125 мг/сут 125 мг/сут	125 мг/сут 100 мг/сут 75 мг/сут		
d4T	При весе >60 кг: 30–40 мг 2 р/сут	Клиренс креатинина	>60 кг	<60 кг	Принимать после диализа	Обычная доза
	При весе <60 кг 30 мг 2 р/сут	26–50 10–25	20 мг 2 р/сутки 20 мг 1 р/сутки	15 мг 2 р/сутки 15 мг 1 р/сутки		
TDF**	300 мг 1 р/сут	Клиренс креатинина 30–49: 300 мг каждые 48 часов 10–29: 300 мг 2 раза в неделю <10: нет рекомендаций			1 раз в неделю Принимать после диализа	Обычная доза
TDF/FTC	300/200 мг 1 р/сут	Клиренс креатинина 30–49: 300/200 мг каждые 48 часов <30 (нет рекомендаций)			Не назначать	Обычная доза
3TC**	300 мг 1 р/сут или 150 мг 2 р/сут	Клиренс креатинина 30–49: 150 мг 1 р/сут 15–29: 150 мг, затем 100 мг 1 р/сут 5–14: 150 мг, затем 50 мг 1 р/сут <5: 50 мг, затем 25 мг 1 р/сут			50 мг, затем 25 мг 1 р/сут Принимать после диализа	Обычная доза
FTC**	200 мг 1 р/сут	Клиренс креатинина ≥50: 200 мг каждые 24 часа 30–49: 200 мг каждые 48 часов 15–29: 200 мг каждые 72 часа <15: 200 мг каждые 96 часов			200 мг каждые 96 часов	Обычная доза
ABC**	300 мг 2 р/сут	Обычная доза			Обычная доза	5–6 баллов по ШЧП¶: 200 мг 2 раза в сутки >6 баллов: не назначать

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Препарат	Обычная доза для взрослого	Клиренс креатинина* 10 – 60 мл/мин	Доза при гемодиализе§	Печеночная недостаточность
ННИОТ				
EFV**	600 мг 1 р/сут	Вероятно, допустима обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
EFV/TDF/FTC	1 таблетка 1 р/сут	Клиренс креатинина <50 мл/мин: комбинированный препарат применять не рекомендуется	Не назначать	Применять с осторожностью
NVP	200 мг 1 р/сут х 14 дней, затем 200 мг 2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	>6 баллов по ШЧП¶: не назначать
ETR	200 мг 2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью при печеночной недостаточности класса С по ШЧП
RPV	25 мг 1 р/сут	Обычная доза	Применять с осторожностью	>6 баллов по ШЧП¶: не назначать
ИП				
SQV/r	1000/100 мг 2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Умеренная печеночная недостаточность: применять с осторожностью Тяжелая печеночная недостаточность: не назначать
LPV/r	400/100 мг 2 р/сут или 800/200 мг 1 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
ATV	400 мг 1 р/сут ATV/r 300/100 мг 1 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	ШЧП¶: 7–9 баллов: 300 мг 1 р/сут >9 баллов: не применять >6 баллов: не усиливать RTV
FPV	1400 мг 2 р/сут FPV/r 700/100 мг 2 р/сут FPV/r 1400/100–200 мг 1 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Не получавшие ИП (FPV) ШЧП¶: 5–9 баллов: 700 мг 2 р/сут ≥10 баллов: 350 мг 2 р/сут Не получавшие или получавшие ИП (FPV/r) ШЧП: 5–6 баллов: 700 мг 2 р/сут / 100 мг 1 р/сут 7–9 баллов: 450 мг 2 р/сут / 100 мг 1 р/сут ≥10 баллов: 300 мг 2 раза в сутки/100 мг 1 р/сут
DRV/r	600/100 мг 2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Противопоказан при тяжелом нарушении функции печени
NFV	1250 мг 2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Не применять при тяжелой печеночной недостаточности
TPV/r	500/200 мг 2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	ШЧП¶: 5–6 баллов: применять с осторожностью ≥7 баллов: не применять
Ингибиторы слияния				
ENF	90 мг подкожно 2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза
Ингибиторы интегразы				
RAL	400 мг 2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза
CCR5-блокаторы				
MVC	150–600 мг 2 р/сут	Клиренс креатинина <30 мл/мин: 300 мг 2 р/сут; 150 мг 2р/сут при постуральной гипотензии Одновременно с сильным индуктором или ингибитором изофермента 3А системы цитохрома р450: не назначать	Применять с осторожностью	Применять с осторожностью

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

* Формула Кокрофта-Голта для расчета клиренса креатинина для мужчин:

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст в годах}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}}$$

Для женщин полученный по этой формуле результат следует умножить на 0,85.

** Большинство комбинированных НИОТ-содежащих препаратов не следует применять при клиренсе креатинина <50 мл/мин.

† Раствор для приема внутрь.

§ В дни диализа принимать препарат следует после диализа. При гемодиализе выводится значительное количество ddI, d4T, 3TC, TDF и NFV (AIDS 2000; 14:89). При гемодиализе выводятся в незначительном количестве или не выводятся совсем AZT, ABC, EFV, IDV и RTV. По коррекции доз большинства антиретровирусных препаратов у пациентов на перитонеальном диализе пока собрано недостаточно данных. d4T, который достоверно или предположительно выводится при перитонеальном диализе, следует принимать после диализа. Другие препараты не выводятся при перитонеальном диализе (что установлено исследованиями или предполагается).

¶ ШЧП — шкала Чайлда-Пью. См. стр. 174.

Повышение кровоточивости у больных гемофилией

При приеме ингибиторов протеазы у пациентов с гемофилией А и В наблюдалось увеличение частоты спонтанных кровотечений (*Hemophilia* 2008; 14:140; *AIDS* 2003; 17:2397). В большинстве случаев наблюдались кровотечения в мягкие ткани и суставы (гемартрозы). Однако также сообщалось о случаях более серьезных кровотечений, в том числе внутричерепных кровоизлияний и кровотечений из ЖКТ. Медиана продолжительности периода от начала терапии ИП до развития кровотечения составляла 22 дня. Некоторые пациенты получали дополнительно факторы свертываемости при продолжении лечения ИП (*Hemophilia* 2000; 6:487).

Типранавир: аннотация к TPV содержит предупреждение «в черной рамке» о риске возникновения внутричерепных кровоизлияний на основании сообщения о 13 случаях внутричерепных кровоизлияний на фоне приема TPV в 2006 году (Письмо медицинским работникам от компании Берингер Ингельхайм Фармасьютикалз [Health Care Provider Letter from Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals] от 30 июня 2006 г.). Предрасположенность к внутричерепным кровоизлияниям служит относительным противопоказанием к назначению TPV.

Остеопения / остеопороз и остеонекроз / аваскулярный некроз

Для **остеопороза** характерно уменьшение прочности костной ткани и предрасположенность к патологическим переломам, которые определяются как переломы вследствие травмы, меньшей, чем падение из положения стоя. Диагноз остеопороза можно установить на основании показателя минеральной плотности костной ткани (МПК), определенного методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). У пациентов >50 лет для оценки МПК применяется Т-критерий. У пациентов <50 лет применяется Z-критерий. См. стандарты и методы ВОЗ для диагностики остеопороза на стр. 70. **Остеомаляция** — снижение минерализации костной ткани, как правило, вызванное дефицитом витамина D, которое также характеризуется дефицитом МПК, но представляет собой другое состояние.

Снижение МПК, по-видимому, происходит на фоне ВИЧ-инфекции как таковой, как было установлено при метаанализе, в котором остеопороз у ВИЧ-инфицированных обнаруживался не менее чем в 3 раза чаще, чем у не инфицированных ВИЧ такого же возраста (*AIDS* 2006; 20:2165; *AIDS* 2010; 24:2827). Непрогрессирующее снижение МПК наблюдалось на фоне всех изучавшихся схем АРТ. Однако МПК наиболее резко снижается на фоне приема TDF (*CID* 2010; 51:937; *JID* 2011; 203:179). Это было установлено в исследовании ASSERT (*CID* 2010; 51:963), в котором сравнивались комбинации ABC/3TC и TDF/FTC и установлена статистически достоверная разница в определенных методом ДЭРА показателях МПК бедренной кости (–3,6% против –1,9%; p=0,001) и тел поясничных позвонков (–3.6% против –1.6%; p=0,04). Другие факторы риска болезней костной ткани у ВИЧ-инфицированных — плохое питание, истощение, курение, употребление алкоголя, гипогонадизм у мужчин, сниженная концентрация витамина D в крови, а также АРТ, независимо от состава схемы. Механизм снижения МПК на фоне АРТ неясен.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Рекомендации по оценке состояния костной ткани приведены из главы «Болезни костей у ВИЧ-инфицированных» руководства «*Практические аспекты и рекомендации для медработников, оказывающих помощь ВИЧ-инфицированным*» (A Practical Review and Recommendation for HIV Care Providers) (*CID* 2010; 51:937) (см. стр. 70; рекомендации по лечению см. на стр. 504). Показания к оценке состояния костной ткани: все женщины в постменопаузальном периоде и мужчины >50 лет, исходя из того, что в настоящее время ВИЧ-инфекция рассматривается как фактор риска снижения МПК.

Наиболее важные **сопутствующие заболевания и состояния:** гипогонадизм (ранняя менопауза, низкий тестостерон, пременопаузальная олигоменорея); надпочечниковая недостаточность; мальабсорбция; гемофилия; эмфизема; вредные привычки (курение, потребление алкоголя >3 лоз в сутки, метадон, опиаты, низкая физическая активность); дефицит кальция; дефицит витамина D; прием определенных препаратов (глитазоны, кортикостероиды, ингибиторы протонной помпы).

Обследование: сбор анамнеза, врачебный осмотр, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, уровни азота мочевины крови, кальция, фосфатов, альбумина, активность щелочной фосфатазы, уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови, уровни ТТГ, паратиреоидного гормона, уровни кальция и креатинина в суточной моче, уровни общего и свободного тестостерона. У женщин с аменореей следует определить уровни эстрадиола, ФЛГ, ЛГ, пролактина; у пациентов, получающих TDF, следует определить фракционную экскрецию фосфатов (одновременное определение концентраций фосфатов и креатинина в сыворотке крови и в однократной порции мочи) (см. Bone Disorders 3rd Edition [«*Заболевания костей*», 3-е издание], Livingstone C, Phil PA, Elsevier 2008, *CID* 2010; 51:937; см. также стр. 70 и 504).

Дефицит витамина D (*BMJ* 2010; 340:b5664)

- **Типичные проявления:** боли в мышцах и костях и общая слабость у взрослых; рахит у детей.
- **Факторы риска:** пигментация кожи, недостаточное пребывание на солнце, нарушение всасывания, болезни печени и почек.
- **Источники витамина D:** солнечные лучи (90%), 20–30 минут пребывания на солнце в полдень с открытым лицом эквивалентно приему 2000 МЕ витамина D. Пищевые источники витамина D: рыбий жир, желток яйца, грибы, зерновые хлопья и каши, обогащенные витамином D, маргарин и молоко.
- **Рекомендуемая суточная доза витамина D:** 600 МЕ (10 мкг)/сут для взрослых.

Что говорить пациентам о витамине D и кальции (*J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:69), исходя из рекомендаций IOM 2010 года (см. стр. 71).

- **Прием препаратов кальция и витамина D** приносит пользу только при наличии симптомов, указывающих на патологические изменения костной ткани. (Экспертная группа не считает, что лечение препаратами витамина D играет роль в развитии рака, диабета, заболеваний сердца, аутоиммунных заболеваний и других проблем со здоровьем).
- **Рекомендуемая суточная доза кальция —** 1000 МЕ/сут для женщин 19–50 лет и для мужчин 19–70 лет. Рекомендуемая суточная доза витамина D — 600 МЕ/сут для лиц в возрасте 1–70 лет и 800 МЕ/сут для лиц >70 лет. Максимально переносимые суточные дозы составляют 2000 МЕ/сут для кальция и 400 МЕ/сут для витамина D.
- **Лечение остеопороза:** лечение алендронатом уменьшает риск переломов бедренной кости на 51% и увеличивает минеральную плотность костей через 3 года лечения на 4,7–6,1%. Бисфосфонаты более эффективны, однако препараты кальция и витамина D дешевы и должны входить в схему лечения.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

(на основании «*Руководства DHHS по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-1-инфицированных беременных для поддержания здоровья матери и снижения риска перинатальной передачи ВИЧ-1 в США*» от 14 сентября 2011 года)

ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ В США

- Клинические стандарты DHHS 2011 года: «*Руководство DHHS по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-1-инфицированных беременных для поддержания здоровья матери и снижения риска перинатальной передачи ВИЧ-1 в США*» (от 14 сентября 2011 года) (www.mmhiv.com/link/DHHS-Perinatal)
- Горячая телефонная линия по вопросам перинатальной передачи ВИЧ: 888-448-8765; www.mmhiv.com/link/NCCCPerinatal-Hotline

Таблица 4.36. Клинические стандарты DHHS 2011 года по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-1-инфицированных беременных

Рекомендации

- *Получающие вирусологически эффективную АРТ:* продолжать прием прежней схемы. Исключение составляет EFV, который противопоказан в первом триместре беременности.
- *Ранее получавшие АРТ:* выполнить исследование резистентных свойств вируса и выбрать подходящую схему терапии исходя из результатов последнего и всех предыдущих исследований резистентности вируса, а также сведений обо всех принимавшихся ранее антиретровирусных препаратах. Не назначать EFV в первом триместре и NVP при исходном количестве лимфоцитов CD4 >250 мкл$^{-1}$.
- См. рекомендации по выбору препаратов при сопутствующих гепатитах B и C, а также при ВИЧ-2-инфекции в соответствующих главах этой книги.
- Во время беременности может потребоваться коррекция доз некоторых ИП, в том числе LPV/r.

Рекомендации ВОЗ

- Женщины, у которых есть показания к АРТ для поддержания собственного здоровья
  - ◊ Показания: количество лимфоцитов CD4 <350 мкл$^{-1}$ или 3-я или 4-я стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ.
  - ◊ Когда начинать: как можно скорее.
  - ◊ Схема: AZT/3TC + EFV или NVP.
  - ◊ Профилактика новорожденному: NVP 1 раз в сутки или AZT 2 раза в сутки с момента рождения до 4–6-месячного возраста.
- Женщины, у которых нет показаний к АРТ для поддержания собственного здоровья, но есть показания к ППМР
  - ◊ Вариант A: AZT 2 раза в сутки до родов + одна доза NVP в начале родовой деятельности + AZT/3TC во время родов до 7-го дня после родов. Если ребенок не на грудном вскармливании, то должен получать AZT с момента рождения до 4–6-недельного возраста.
  - ◊ Вариант B: AZT/3TC+NVP до родов, если не планируется грудное вскармливание; если ребенок на грудном вскармливании, завершить прием AZT/3TC+NVP через неделю после прекращения грудного вскармливания путем перехода на AZT/3TC+LPV/r, или AZT/3TC/ABC, или TDF+3TC+EFV.
- Механизмы профилактики перинатальной передачи ВИЧ: имеют значение все фазы доконтактной и постконтактной профилактики.
  - ◊ Уменьшение вирусной нагрузки у матери для снижения контакта ребенка с вирусом, содержащимся в материнской крови и секрете половых путей.
  - ◊ АРТ уменьшает риск передачи ВИЧ от матери ребенку даже при уровне вирусной нагрузки у матери <1000 копий/мл (*JID* 2001; 183:539). Таким образом, уровень вирусной нагрузки коррелирует с величиной риска передачи ВИЧ, хотя не существует уровня вирусной нагрузки, при котором риск отсутствует полностью (*NEJM* 1996; 335:1621).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.37. Безопасность применения антиретровирусных препаратов во время беременности*

АРВ препарат	Категория FDA†	Проникновение препарата через плаценту (соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и крови матери)	Отдаленный канцерогенный эффект препарата (исследования на животных)	Тератогенный эффект препарата (исследования на грызунах)
ABC	C	Да (у крыс)	Выявлен (множественные опухоли у грызунов)	Выявлен (анасарка и нарушения формирования скелета в процессе органогенеза при применении дозы 1000 мг/кг, что в 35 раз превышает терапевтическую дозу для человека)
ATV	B	Неизвестно	Выявлен (аденомы у самок мышей)	Не выявлен
AZT	C	Да (у людей) [0,85]	Выявлен (опухоли влагалища у грызунов)	Выявлен (при применении доз, близких к летальной)
ddI	B	Да (у людей) [0,5]	Не выявлен (опухоли у грызунов не развивались на протяжении всей жизни)	Не выявлен
d4T	C	Да (у макак резусов) [0,76]	Выявлен (только при применении в высоких дозах)	Не выявлен (но наблюдалась задержка окостенения грудины)
DLV	C	Неизвестно	Исследования не завершены	Дефект межжелудочковой перегородки сердца
DRV	C	Исследования не проводились	Не выявлен у грызунов	Не выявлен у грызунов
EFV	D	Да (у яванских макак, крыс, кроликов) [≈1,0]	Выявлен (аденомы и рак печени у самок мышей)	Анэнцефалия; анофтальмия; микрофтальмия (яванские макаки)
ENF	B	Неизвестно	Исследования не проводились	Не выявлен
FPV	C	Неизвестно	Выявлен (опухоли печени у крыс)	Выявлен (замедление инволюции тимуса; неполное окостенение скелета, низкий вес новорожденных)
FTC	B	Да (у грызунов)	Не выявлен в отношении опухолей	Не выявлен
IDV	C	Минимальное (у людей)	Выявлен (аденомы щитовидной железы)	Не выявлен (но зарегистрированы случаи появления дополнительных ребер у грызунов)
LPV/r	C	Да (у людей) [0,2]	Выявлен (аденомы и рак печени у мышей)	Не выявлен (но при введении доз, токсичных для беременных самок, у новорожденных крыс наблюдалось замедление окостенения скелета и повышение частоты пороков развития скелета)
MVC	B	Неизвестно	Исследования не проводились	Не выявлен
NFV	B	Минимальное (у людей)	Исследования не завершены	Не выявлен
NVP	B	Да (у людей) [≈1,0]	Выявлен (аденомы и рак печени)	Не выявлен
TDF	B	Да (у крыс и обезьян) [0,95]	Выявлен (аденомы печени у мышей при применении в высоких дозах)	Не выявлен
3TC	C	Да (у людей) [≈1,0]	Не выявлен (опухоли у грызунов не развивались на протяжении всей жизни)	Не выявлен
TPV	C	Неизвестно	Исследования не завершены	Не выявлен, однако у мышей наблюдалось замедление образования костей
RAL	C	Да (у грызунов)	Исследования не завершены	Не выявлен
RTV	B	Минимальное (у людей)	Выявлен (аденомы печени у грызунов и рак печени у самцов мышей)	Не выявлен (но у грызунов наблюдалось повышение частоты случаев крипторхизма при введении доз, токсичных для беременных самок)
SQV	B	Минимальное (у людей)	Не выявлен	Не выявлен

* Адаптировано из «Руководства DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-1-инфицированных беременных для поддержания здоровья матери и снижения риска перинатальной передачи ВИЧ-1 в США»

† См. определение категорий риска применения препарата во время беременности в соответствии с критериями FDA на стр. 175.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Вирусная нагрузка у матери на момент родов и АРТ в дородовом периоде независимо коррелируют с величиной риска передачи ВИЧ (*NEJM* 1996; 335:1621).

◊ При применении препаратов, проникающих через плаценту, в организме плода создаются их системные концентрации; это особенно важно на момент родов (см. таблицу 4.37).

◊ Проведение АРТ матери только во время родов и (или) только новорожденному снижает риск инфицирования ребенка (*Lancet* 2003; 362:1171; *JAMA* 2004; 292:202; *AIDS* 2005; 19:1289).

Рекомендации DHHS 2010 года

Принципы лечения

- Горячая телефонная линия по вопросам профилактики перинатальной передачи ВИЧ предоставляет клинические консультации по всем аспектам медицинской помощи матери и ребенку в перинатальном периоде: 1-888-448-8765.
- Все беременные должны получать АРТ независимо от количества лимфоцитов CD4 или уровня вирусной нагрузки.
- AZT следует включать в схему АРТ; исключение составляют следующие клинические ситуации: 1) тяжелые токсические эффекты AZT, препятствующих применению препарата; 2) подтверждена резистентность вируса к AZT; 3) к моменту наступления беременности на фоне текущей схемы АРТ уже достигнут полный вирусологический эффект.
- Исследования резистентных свойств вируса следует проводить до начала или замены схемы АРТ, если вирусная нагрузка превышает 500–1000 копий/мл.

Получающие АРТ в настоящее время или получавшие АРТ раньше

- Вирусная нагрузка <50 копий/мл: продолжить прием текущей схемы терапии, если она эффективна, с несколькими оговорками: 1) исключить прием EFV в первом триместре; 2) продолжать прием невирапина, если вирусная нагрузка полностью подавлена, даже если количество лимфоцитов CD4 >250 мкл$^{-1}$; 3) продолжать пероральный прием антиретровирусных препаратов и вводить AZT внутривенно путем непрерывной инфузии во время родов; 4) если вирусная нагрузка на 38-й неделе беременности выше порога определения, давать новорожденному AZT в течение 6 недель, начав введение препарата как можно раньше.
- Вирусологическая неэффективность: выполнить исследование резистентных свойств вируса и выбрать подходящую схему АРТ с учетом результатов всех исследований вируса на резистентность и в соответствии с клиническими стандартами по ведению беременных (см. таблицу 4.38). Включите в схему терапии AZT (если нет указаний на его непереносимость в прошлом и к нему чувствителен вирус по результатам исследований вируса на резистентность). Исключить прием EFV (в первом триместре) и ddl/d4T.

Беременные, ранее не получавшие антиретровирусные препараты

- АРТ рекомендуется назначать всем беременным независимо от величины вирусной нагрузки.
- Если у матери есть показания к лечению ВИЧ-инфекции: начать АРТ как можно раньше. Выбор схемы АРТ определяется результатами исследований резистентности вируса, а также: 1) исключить прием EFV в первом триместре; 2) не назначать ddI/d4T; 3) по возможности назначить AZT (если этот препарат сохранил вирусологическую активность и хорошо переносится); 4) выбирать антиретровирусные препараты из числа препаратов выбора, указанных в таблице 4.38; 5) назначать NVP только если количество лимфоцитов CD4 <250 мкл$^{-1}$ и только если ожидаемая польза превышает риск гепатотоксичности; 6) если при приближении срока родов вирусная нагрузка сохраняется на уровне >1000 копий/мл, следует выполнить кесарево сечение на сроке 38 недель и провести новорожденному 6-недельный курс AZT, начав введение препарата как можно раньше.
- Если у матери нет показаний к лечению ВИЧ-инфекции и нужна только профилактика перинатальной передачи ВИЧ: см. выше (выполнить исследование резистентности вируса, назначить ≥3 активных препаратов, руководствуясь таблицей 4.38, исключить EFV, по возможности назначить AZT, продолжать АРТ во время родов и вводить AZT внутривенно во время родов), но: 1) рассмотреть возможность монотерапии AZT, если вирусная нагрузка <1000 копий/мл; 2) рассмот-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

реть возможность начала АРТ после первого триместра. После родов АРТ можно сразу отменить, но, если в схему АРТ входил ННИОТ, рекомендуется продолжать прием НИОТ в течение 7 дней после отмены ННИОТ.

- Мать не получала антиретровирусные препараты до родов — 3 варианта:

Мать (во время родов)	Новорожденный
1) AZT в/в во время родов*	AZT в течение 6 недель†, начиная с первых 6–12 часов после рождения
2) AZT в/в во время родов* + NVP внутрь* + 3TC в течение 7 дней после родов	AZT в течение 6 недель + одна доза NVP
3) AZT в/в во время родов*	AZT в течение 6 недель + другой антиретровирусный препарат, но пока рекомендаций по выбору конкретных препаратов нет

* Мать: непрерывная в/в инфузия AZT в дозе 2 мг/кг в течение первого часа, затем в дозе 1 мг/кг в час до родов + NVP 200 мг внутрь в начале родовой деятельности.

† Новорожденный <35 недель: AZT в дозе 1,5 мг/кг в/в или 2,0 мг/кг внутрь каждые 12 часов первые две недели (первые 4 недели, если гестационный возраст <30 недель), затем перейти на введение препарата каждые 8 часов, если мать не получала NVP во время родов.

- Новорожденный, рожденный матерью, которая не получала АРТ: AZT в течение 6 недель в указанных выше дозах или AZT в комбинации с дополнительными препаратами (пока рекомендаций по выбору конкретных препаратов нет).

Основные препятствия к снижению перинатальной передачи ВИЧ в США

- Частота перинатальной передачи ВИЧ в США снизилась до <2%, и количество ВИЧ-инфицированных новорожденных сейчас составляет <200 детей в год (*MMWR* 2006; 55:592; *Am J Obstet Gynec* 2007; 197 Suppl 3:S10). Основные препятствия к дальнейшему снижению случаев перинатальной передачи ВИЧ:
  - ◊ недостаточное выявление ВИЧ-инфекции у беременных;
  - ◊ отсутствие или позднее начало получения дородовой помощи;
  - ◊ острая ВИЧ-инфекция на позднем сроке беременности и во время грудного вскармливания;
  - ◊ недостаточный охват мерами профилактики.

Особые ситуации

- Гепатиты: скрининговое обследование на ВГА, ВГВ, ВГС. Беременным, у которых не выявлены антитела к HBsAg и HBsAg, показана вакцинация против гепатита В.
- Сочетанная инфекция ВИЧ и ВГВ. Интерфероны во время беременности применять не рекомендуется. Разработаны рекомендации для разных клинических ситуаций, при этом следует учитывать перекрестное действие препаратов и профиль резистентности вируса:
  - ◊ Показано лечение ВИЧ-инфекции и (или) гепатита В: назначить схему АРТ из трех препаратов, включающую TDF/FTC или TDF+3TC. TDF приводит к изменениям костной ткани у животных при применении в больших дозах и в целом его не рекомендуется применять у беременных, однако сочетанная инфекция ВИЧ и ВГВ может быть исключением.
  - ◊ Показано только лечение гепатита В: отменить АРТ после родов и лечить гепатит В интерфероном либо продолжить прием трехкомпонентной АРТ, в том числе TDF/FTC. (Примечание: в настоящее время многие специалисты выбирают продолжение АРТ.)
  - ◊ Показано только лечение ВИЧ-инфекции: продолжать прием трехкомпонентной АРТ, содержащей два препарата, активным против ВГВ.
  - ◊ Нет показаний ни к АРТ, ни к лечению гепатита В: отменить АРТ после родов и тщательно наблюдать за состоянием пациентки, поскольку возможно обострение гепатита В. В качестве альтернативы предлагается назначить схему из двух НИОТ, не обладающую активностью против ВГВ, например, AZT/ddI, которую можно отменить после родов. (Примечание: многие специалисты в настоящее время предпочитают назначать терапию, активную как против ВИЧ, так и против ВГВ.)
  - ◊ Ребенку, рожденному от ВИЧ-инфицированной матери с гепатитом В, следует ввести иммуноглобулин, обогащенный антителами к вирусу гепатита В (HBIG), и провести курс вакцинации тремя дозами вакцины.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.38. Рекомендуемая терапия антиретровирусными препаратами во время беременности (клинические стандарты DHHS 2010 года)

Рекомендации	Препарат	Дополнительные сведения
НИОТ		
Препараты выбора	AZT	Препарат выбора на основании опыта применения и полученных обширных результатов клинических исследований.
	3TC	AZT/3TC — стандартная базовая комбинация двух НИОТ для схем АРТ, назначаемых беременным.
Альтернативные препараты	ddI	Не применять в комбинации с d4T и AZT.
	FTC	Концентрации препарата в крови в третьем триместре несколько снижаются, однако достаточно стандартных доз.
	d4T	Не применять в комбинациях с AZT или ddI.
	ABC	Необходимо проводить скрининговое типирование на HLA B*5701 для снижения риска развития реакции гиперчувствительности (см. стр. 69). Схема из трех НИОТ (AZT/3TC/ABC) допустима только при невозможности применения стандартной схемы АРТ.
Недостаточно данных	TDF	Категория B. Относится к числу альтернативных НИОТ; этот препарат предпочтительнее назначать ВИЧ-инфицированным беременным с гепатитом B. Опасения, связанные с замедлением роста костей, обусловлены результатами экспериментов на молодых обезьянах, которые получали препарат в дозе, в 8 раз превышающей эквивалентную дозу для человека. Частота рождения детей с пороками развития у беременных, получавших этот препарат, по данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности, составила 2,4% (по сравнению с частотой 2,7% среди населения США), при этом пороков развития, которые отмечались у обезьян, не наблюдалось. Исследования лекарственного поражения почек, связанного с приемом TDF, не выявили нарушений функции почек, в том числе отклонений уровня цистатина, в течение первых двух дет жизни (Linde R, et al., 2010 CROI).
ННИОТ		
Препараты выбора	NVP	Не назначать женщинам, у которых количество лимфоцитов CD4 перед началом терапии превышает 250 мкл$^{-1}$. Если пациентка уже получает NVP, терапию можно продолжить.
Применять в особых обстоятельствах	EFV	Отнесен к категории D по классификации FDA. У 3 из 20 беременных обезьян прием EFV привел к возникновению пороков развития нервной трубки у плода. Также зарегистрировано 5 случаев рождения детей с дефектами нервной трубки у матерей, принимавших EFV в первом триместре. Применение EFV возможно только с начала второго триместра и только в случаях, когда нет возможности назначить другую схему терапии, при этом после родов женщине следует пользоваться надежными способами контрацепции.
Недостаточно данных	ETR	Недостаточно данных о безопасности и фармакокинетике препарата у беременных женщин.
ИП		
Препараты выбора	LPV/r	Ограниченные исследования применения этого препарата у беременных продолжаются, однако сейчас этот ИП рекомендован для применения во время беременности. На основании результатов исследований предыдущей формы выпуска, рекомендованная доза составляет 2 таблетки 2 раза в сутки с возможным повышением дозы в третьем триместре до 3 таблеток 2 раза в сутки (на основании данных фармакокинетических исследований).
Альтернативные препараты	NFV	Удовлетворительные фармакокинетические показатели при приеме 1250 мг 2 раза в сутки за исключением третьего триместра, когда концентрации препарата колеблются в широких пределах. Альтернативный препарат для беременных, которым показана только профилактика перинатальной передачи ВИЧ.
	IDV/r	Теоретический риск гипербилирубинемии. Рассматривается в качестве альтернативы LPV/r и SQV/r. Должен быть усилен ритонавиром.
	SQV/r	Большинство исследований применения у беременных проводилось с препаратом Фортоваза, выпуск которого прекращен. Рекомендуемая доза SQV/r составляет 1000/100 мг x2 р/сут.
Недостаточно данных	ATV/r	В двух из трех исследований обнаруживалось снижение концентраций ATV при применении ATV/r и еще более выраженное снижение при одновременном приеме TDF. Теоретически есть риск повышения уровня непрямого билирубина, однако гипербилирубинемия у новорожденных до сих пор не наблюдалась. ATV и ATV/r относятся к альтернативным ИП при применении у беременных. Не усиленный ритонавиром ИП можно применять при непереносимости ритонавира, однако усиление ритонавиром необходимо при одновременном применении с TDF.
	FPV/r	Недостаточно данных по безопасности и фармакокинетике препарата у беременных женщин. Эти препараты должны применяться только в комбинации с ритонавиром.
	TPV/r	
	DRV/r	

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Сочетанная инфекция ВИЧ и ВГС. Интерфероны во время беременности применять не рекомендуется, а рибавирин беременным противопоказан. Применимы стандартные рекомендации по ведению беременных с ВИЧ-инфекцией, однако следует определять уровни трансаминаз через 2 недели после начала АРТ, затем ежемесячно. Детям, рожденным от ВИЧ-инфицированных матерей с гепатитом С, следует определять РНК ВГС в возрасте 2–24 недели и (или) антитела к ВГС в возрасте 15 месяцев.

Отмена АРТ во время беременности

- При развитии тяжелых побочных эффектов антиретровирусных препаратов, по просьбе пациентки, при необходимости срочного хирургического вмешательства, при неукротимой рвоте — отменить все препараты.
- При запланированном прерывании приема схемы АРТ, содержащей ННИОТ, рекомендуется продолжить прием двух НИОТ в течение недели после прекращения приема ННИОТ (однако оптимальная продолжительность приема НИОТ после отмены ННИОТ не установлена и, возможно, она больше одной недели) (*CID* 2006; 44:1123; *HIV Med* 2004; 5:180) (см. стр. 121 и 312).
- При необходимости возобновления приема NVP после перерыва >2 недель следует снова начинать прием препарата с половинной дозы (200 мг/сут) в течение двух недель, затем переходить к полной дозе.

Вирусологическая неэффективность лечения, выявленная вблизи предполагаемой даты родов

- Кесарево сечение: запланировать кесарево сечение в 38 полных недель беременности, если вирусная нагрузка >1000 копий/мл.

Таблица 4.38. Рекомендуемая терапия антиретровирусными препаратами во время беременности (клинические стандарты DHHS 2010 года) (продолжение)

Рекомендации	Препарат	Дополнительные сведения
CCR5-блокаторы		
Недостаточно данных	MVC	Недостаточно данных по безопасности и эффективности у беременных
Ингибиторы слияния		
Недостаточно данных	ENF	Недостаточно данных по безопасности и эффективности у беременных
Ингибиторы интегразы		
Недостаточно данных	RAL	Недостаточно данных по безопасности и эффективности у беременных

Наблюдение за течением ВИЧ-инфекции по время беременности

- Вирусная нагрузка ВИЧ: риск передачи ВИЧ коррелирует с вирусной нагрузкой ВИЧ у матери, поэтому очень важно быстро добиться подавления репликации вируса. После начала или замены АРТ рекомендуется измерять вирусную нагрузку через 2–4 недели, затем определять ее ежемесячно до получения результата <50 копий/мл, затем не реже чем через каждые 3 месяца. Ожидается снижение вирусной нагрузки на >1 lg через 4 недели и до уровня <400 копий/мл через 24 недели. Если эти цели не достигнуты, то следует заменить схему терапии исходя из результатов исследований резистентных свойств вируса и противопоказаний, связанных с беременностью. Вирусную нагрузку следует измерить в 34–36 недель беременности для выбора способа родоразрешения.
- Количество лимфоцитов CD4: определять каждые 3 месяца.
- Ультразвуковое исследование: рекомендуется для подтверждения срока гестации в первом триместре, а также для определения срока планового кесарева сечения. Большинство специалистов также рекомендуют делать УЗИ во втором триместре по причине ограниченности опыта применения АРТ у беременных.
- При возникновении показаний к амниоцентезу эту процедуру следует проводить женщинам, получающим АРТ, предпочтительнее на фоне неопределяемой вирусной нагрузки.
- Побочные эффекты препаратов: см. стр. 131.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Помощь во время родов

- Во время родов рекомендуется вводить AZT внутривенно независимо от состава принимаемой схемы АРТ. Рекомендуемый режим введения AZT: 2 мг/кг в течение первого часа, затем 1 мг/кг/час до рождения ребенка. При кесаревом сечении AZT начинают вводить внутривенно за 3 часа до начала операции. Противопоказанием служит выявленная резистентность вируса к AZT или тяжелые побочные эффекты AZT в анамнезе.
- Прекратить прием d4T во время родов (при введении AZT внутривенно).
- Женщинам, получающим АРТ, не рекомендуется назначать NVP однократно в дозе 200 мг внутрь в начале родовой деятельности по причине отсутствия эффективности и повышенного риска развития резистентности вируса (*JAMA* 2002; 288:198).
- Беременным, у которых вблизи срока родов обнаруживается вирусная нагрузка >1000 копий/мл, следует выполнить плановое кесарево сечение в 38 полных недель беременности.
- Женщинам, которые не обследовались на ВИЧ во время беременности и поступили в клинику в родах, следует выполнять экспресс-тест на ВИЧ; если экспресс-тест положительный, вводить AZT внутривенно матери во время родов и провести 6-недельный курс AZT новорожденному.
- В случае назначения одной дозы NVP для химиопрофилактики ППМР желательно добавить 3TC во время родов и назначить комбинацию AZT/3TC в течение 7 дней после родов (с целью снижения риска развития резистентности к NVP).

Послеродовое наблюдение

- Решение о продолжении или отмене АРТ зависит от величины наименьшего результата измерения количества лимфоцитов CD4, наличия осложнений ВИЧ-инфекции и предпочтений пациентки.
- Грудное вскармливание не рекомендуется при условии доступности смесей для искусственного вскармливания.
- Крайне важно проводить консультирование по поводу предохранения от беременности.

Меры по профилактике перинатальной передачи ВИЧ

Наиболее полные данные по профилактике ПМР в США были получены в крупном исследовании WITS (Women and Infants Transmission Study — «Исследование передачи ВИЧ от матери ребенку») (*MMWR* 2006; 55:592).

Тестирование на ВИЧ и консультирование

ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ. В некоторых штатах для проведения серологического тестирования на ВИЧ по стандартному протоколу требуется получение письменного информированного согласия и (или) проведение дотестового и послетестового консультирования. В большинстве других штатов тестирование на ВИЧ проводится всем беременным, которые не заявили о своем отказе от его проведения. Тестирование на ВИЧ следует проводить всем беременным, при этом, по рекомендации CDC, беременным из групп высокого риска тестирование на ВИЧ следует повторить на 28 неделе беременности. При получении сомнительного результата необходимо выполнить анализ на вирусную нагрузку. Женщинам, поступившим в клинику в родах и не проходившим тестирование на ВИЧ во время беременности, рекомендуется выполнять экспресс-тест на ВИЧ (см. стр. 26). Женщинам, у которых в третьем триместре беременности появились симптомы, позволяющие заподозрить острую ВИЧ-инфекцию, следует выполнить анализ на вирусную нагрузку. Предписанные законодательством консультирование и получение согласия на тестирование в письменной форме, по-видимому, препятствуют выявлению ВИЧ-инфицированных, поскольку в штатах, где применяется стратегия обязательного тестирования на ВИЧ при отсутствии отказа, тестирование на ВИЧ проводится гораздо чаще. По этой причине в клинических стандартах DHHS 2008 года (от 6 июля 2008 г.) настоятельно рекомендуется применять стратегию «обязательного тестирования на ВИЧ при отсутствии отказа» (см. стр. 20) (*MMWR* 2006; 55:RR14).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Факторы, снижающие вероятность перинатальной передачи
Согласно ранее сделанным оценкам, в случаях, когда женщина не кормит ребенка грудью, на внутриутробное инфицирование приходится 25–40% от всех случаев передачи вируса от матери ребенку, а на инфицирование в родах — 60–75% случаев (*MMWR* 2001; 50[RR-19]:63). Необходимо подчеркнуть, что риск передачи ВИЧ снижают все три этапа химиопрофилактики AZT (до родов, в родах и после родов). В настоящее время в качестве основного метода профилактики ПМР рекомендуется проводить АРТ матери и назначать курс AZT новорожденному, а в определенных клинических ситуациях выполнять кесарево сечение. По результатам ретроспективного анализа данных 2756 женщин, участвовавших в исследовании ACTG 367, частота передачи ВИЧ на фоне АРТ составила 1,3%, на фоне АРТ и при вирусной нагрузке <1000 копий/мл — 0,8%, а при проведении кесарева сечения — 0,5% (*NEJM* 2007; 356:135).

ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА. Установлена прямая зависимость между уровнем вирусной нагрузки у матери и вероятностью перинатальной передачи: частота перинатальной передачи колеблется в диапазоне от 41% при вирусной нагрузке >100 000 копий/мл до 0% при вирусной нагрузке <1000 копий/мл (*NEJM* 1999; 13:407; *JID* 2001; 183:206; *JAIDS* 2002; 29:484). Несмотря на эти результаты, риск перинатальной передачи остается при любой вирусной нагрузке, и никакие ее значения не могут считаться безопасными, поскольку существуют и другие факторы риска (*AIDS* 1999; 13:1377; *AIDS* 1999; 13:407; *JID* 1999; 179:590). Анализ данных семи проспективных исследований выявил 44 случая ВИЧ-инфекции у младенцев, рожденных 1202 женщинами с вирусной нагрузкой <1000 копий/мл (*JID* 2001; 183:539).

AZT следует назначать, по возможности, всем ВИЧ-инфицированным беременным, поскольку в отношении этого препарата накоплен наиболее обширный опыт применения, свидетельствующий о его безопасности и эффективности. В частности, этот препарат в значительной степени снижает вероятность перинатальной передачи независимо от уровня вирусной нагрузки (*NEJM* 1996; 335:1621; *Lancet* 1999; 354:156) и, возможно, независимо от резистентности вируса к зидовудину (*JID* 1998; 177:557). Анализ данных, полученных в исследовании ACTG 076, показал, что зидовудин значительно снижает вероятность перинатальной передачи вируса даже при исходной вирусной нагрузке <1000 копий/мл (*JID* 2001; 183:539). Это дает основания для применения монотерапии зидовудином у ранее не принимавших АРТ беременных при вирусной нагрузке <1000 копий/мл, хотя во многих руководствах рекомендуется назначать монотерапию зидовудином только при отказе от стандартной схемы АРТ.

NVP — наиболее изученный препарат, не считая AZT. Химиопрофилактика NVP (одна доза матери в родах и одна доза новорожденному) в настоящее время наиболее часто применяется для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку в условиях ограниченных ресурсов (*BJOG Int J Obstet Gyecol* 2005; 112:1196). Однако вызывают опасения данные исследований, указывающие на возможность возникновения резистентности вируса к NVP даже после приема одной дозы препарата в родах (*NEJM* 2004; 351:229). Эффективность химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ невирапином доказана многочисленными исследованиями, большинство из которых проводилось в странах с ограниченными ресурсами с использованием схемы «двух доз невирапина»: 200 мг внутрь однократно матери во время родов и 2 мг/кг внутрь однократно новорожденному. Было установлено, что эта схема химиопрофилактики отличается низкой стоимостью, простотой применения и достаточной эффективностью — частота перинатальной передачи ВИЧ снижается до 7–12% (*J Acquire Immune Defic Synd* 2005; 39:121; *JID* 2003; 187:725). Терапия зидовудином (в том числе в комбинации с ламивудином), начиная с 28–32 недели беременности, в дополнение к приему одной дозы невирапина снижала частоту передачи ВИЧ уже до 3–7% (*N Eng J Med* 2004; 351:217; *AIDS* 2005; 19:309).
Химиопрофилактика одной дозой невирапина несколько превосходит по эффективности 6-недельный курс химиопрофилактики зидовудином (*AIDS* 2005; 19:1289). Однако вирусологическое обследование 229 принимавших невирапин в родах женщин, проведенное через 6–8 недель после родов, показало наличие мутаций резистентности вируса к невирапину у 66 (32%) пациенток, в том числе мутации K103N у 48 (21%) из них (*NEJM* 2004; 351:229). В последующих исследованиях, в которых применялась аллелеспецифическая ПЦР (ПЦР с использованием набора аллелеспецифических праймеров) для выявления мутаций резистентности у минорных штаммов, было выявлено наличие мутации K103N у вирусов, присутствующих в крови 60–80% пациенток, получивших одну дозу невирапина (*JID* 2005; 192:24; *AIDS* 2006; 20:995). Кроме того, результаты проведенного в Таиланде исследования показали, что у женщин, получивших одну дозу NVP для профилактики ПМР, впоследствии наблю-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

дался недостаточный ответ на этот препарат, назначавшийся уже с лечебной целью (*NEJM* 2004; 351:229). Недавно полученные результаты исследования OCTANE A5208 показали, что после приема одной дозы NVP в родах частота вирусологической неэффективности лечения NVP-содержащей схемой АРТ была выше, чем частота вирусологической неэффективности LPV/r-содержащей схемы АРТ, когда эти схемы назначались через 6 месяцев после родов и позже (*NEJM* 2010; 363:1499). В исследовании P1060 наблюдалась сопоставимая частота вирусологической неэффективности схем с NVP у детей, которые получили однократную дозу NVP после рождения в рамках профилактики ППМР (*NEJM* 2010; 363:1510). Предложено две стратегии преодоления этой проблемы. Первая стратегия заключается в «профилактике эффекта монотерапии» NVP с помощью приема AZT/3TC в течение 4–7 дней после приема одной дозы NVP или однократного приема комбинации TDF/FTC; оба метода существенно снижают риск возникновения мутаций резистентности к ННИОТ (*NEJM* 2007; 356:135; *Lancet* 2007; 370:1698). Вторая стратегия состоит в том, чтобы назначать АРТ с невирапином не ранее чем через 6 месяцев после родов. Обоснованием этой стратегии служит гипотеза о том, что уменьшение частоты выявления мутаций резистентности к ННИОТ со временем (*AIDS* 2006; 20:995) свидетельствует об исчезновении клинически значимых мутаций. Хотя предположение об исчезновении таких штаммов из латентных резервуаров противоречит одному из основных принципов патогенеза ВИЧ-инфекции, в одном недавно проведенном исследовании частота вирусологической неэффективности АРТ с невирапином, начатой в течение 6 месяцев после приема одной дозы NVP, составила 42%, в то время как АРТ с NVP, начатая более чем через 6 месяцев после приема одной дозы NVP, была неэффективна только в 12% случаев, что сопоставимо с частотой неэффективности NVP-содержащих схем АРТ у женщин, ранее не получавших АРВ препараты (*NEJM* 2007; 356:13). Длительность устойчивого противовирусного эффекта схем с ННИОТ у женщин, ранее получавших одну дозу NVP, не оценивалась.

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ. Доказана эффективность кесарева сечения в снижении вероятности перинатальной передачи при вирусной нагрузке у матери выше 1000 копий/мл. Метаанализ данных 15 исследований, в которых участвовали 8533 пары мать-новорожденный, выявил двукратное снижение частоты перинатальной передачи у женщин, получавших зидовудин, по сравнению с не получавшими никакого антиретровирусного лечения и четырехкратное снижение, если прием зидовудина сочетался с кесаревым сечением. В ходе Европейского объединенного исследования методов родоразрешения (European Mode of Delivery Collaboration) изучалась частота перинатальной передачи в группах пациенток, случайным образом распределенных для кесарева сечения и вагинальных родов. В группе женщин, которым было выполнено кесарево сечение, частота передачи составила 3/170 (1,8%) по сравнению с 21/200 (10,5%) в группе рожавших через естественные родовые пути. Однако кесарево сечение в гораздо меньшей степени влияет на частоту перинатальной передачи ВИЧ у беременных, получающих АРТ, поскольку при эффективном подавлении репликации вируса частота перинатальной передачи существенно снижается (*Br Med J* 2001; 322:511). Решение о проведении кесарева сечения основывается на соотношении риска и пользы для матери и ребенка. По-видимому, в данной ситуации риск неблагоприятных последствий этого хирургического вмешательства несколько повышен как для матери, так и для ребенка (*Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:784; *JAIDS* 2001; 26:236; *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:100; *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1108).

Степень снижения частоты перинатальной передачи ВИЧ при кесаревом сечении зависит от схемы АРТ, которую получает мать, и величины вирусной нагрузки у матери на момент родов (*AIDS* 2000; 14:263; *CID* 2001; 33:3). <u>В клинических стандартах DHHS 2010 года рекомендуется предлагать кесарево сечение ВИЧ-инфицированным женщинам с вирусной нагрузкой >1000 копий/мл на сроке 38 недель.</u> В таблице 4.39 приведены относительные риски перинатальной передачи ВИЧ в эпоху ВААРТ у женщин, которым было выполнено кесарево сечение, и у женщин, родивших через естественные родовые пути. Обратите внимание на необъяснимую разницу между показателями частоты кесаревых сечений в Европе и США (*CID* 2005; 40:458). Кесарево сечение, проведенное после начала естественных родов или разрыва плодного пузыря, в 5–7 раз увеличивает риск инфекционных осложнений и не снижает риск перинатальной передачи вируса. Другие факторы риска неблагоприятного исхода включают кесарево сечение по неотложным показаниям, истощение, ожирение, курение, инфекции половых путей, низкий социально-экономический статус, затяжные роды, преждевременный разрыв плодного пузыря. Самые тяжелые осложнения, которые развивались у таких пациенток — раневые инфекции, пневмонии и эндометриты. В ходе самого крупного американского исследования (WITS) было зафиксировано 2 случая смерти среди 207 ВИЧ-инфицированных женщин, которым было сделано кесарево сечение; у обеих была пневмоцистная пневмония (*JAIDS* 2001; 26:218).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.39. Величины риска перинатальной передачи ВИЧ

	1996	2003
Меры профилактики	AZT или отсутствие каких-либо мер профилактики	АРТ± кесарево сечение
Риск перинатальной передачи ВИЧ	22,6%	1,2%

Плановое кесарево сечение для профилактики передачи ВИЧ следует проводить на сроке 38 полных недель, а не на сроке 39 полных недель беременности, как при других показаниях. Проведение кесарева сечения в 38, а не в 39 полных недель беременности снижает риск начала родовой деятельности и преждевременного разрыва плодного пузыря, однако несколько повышает риск развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного (*Acta Pediatr* 1999; 88:1244).

Таблица 4.40. Показатели частоты кесаревых сечений в Европе и США и их эффективность в отношении профилактики передачи ВИЧ

	Европа* n = 1579	США† n = 1398
Способ родоразрешения через естественные родовые пути плановое кесарево сечение	 369 (23%) 971 (61%)	 1098 (79%) 108 (8%)
Передача ВИЧ-инфекции при родах через естественные родовые пути при плановом кесаревом сечении	 24/369 (6,5%) 16/971 (1,7%)	 38/1398 (3,5%) 1/108 (1%)

* *CID* 2005; 40:458
† *JAIDS* 2005; 38:87

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ. По оценкам, с грудным молоком каждые сутки выделяется более 60 000 инфицированных клеток и 500 000 свободных вирионов ВИЧ (*JID* 1998; 177:34). Риск передачи ВИЧ от матери ребенку при грудном вскармливании составляет 10–16% (*JID* 1996; 174:722; *JAMA* 2000; 283:1167; *Lancet* 1992; 340:385; *JAMA* 2000; 283:1175). По всей видимости, риск наиболее велик в первые 4–6 месяцев (*JAMA* 1999; 282:744). Риск передачи ВИЧ увеличивается в 2 раза при мастите и в 50 раз при абсцессе молочной железы. Факторами риска служат также трещины сосков, кандидозный стоматит у ребенка, острая ВИЧ-инфекция во время беременности или грудного вскармливания, длительное кормление грудью, смешанное вскармливание и раннее резкое прекращение грудного вскармливания (*AIDS* 2006; 20:1539; *NEJM* 2008; 359:130; *PLoS Med* 2008; 5:e63; *NEJM* 2010; 363:2271). Поэтому ВИЧ-инфицированным женщинам, проживающим в развитых странах, в которых легко доступны заменители грудного молока, настоятельно рекомендуется отказаться от грудного вскармливания. Эту проблему сложнее решать в развивающихся странах, где дети без грудного вскармливания не могут получить полноценное питание и их шансы на выживание снижаются (*JAMA* 2000; 238:1167), поэтому в клинических стандартах ВОЗ 2010 года в такой ситуации рекомендуется грудное вскармливание в сочетании с АРТ. По приблизительным оценкам, ежегодно 1,7 миллиона детей инфицируются ВИЧ при грудном вскармливании, но при этом 1,5 миллиона детей ежегодно умирали бы, если бы матери не кормили их грудью (*Br Med J* 2001; 322:511; *Lancet* 2000; 355:451).

Согласно данным многих крупных исследований, проводимых в странах с ограниченными ресурсами, риск передачи ВИЧ при грудном вскармливании снижают следующие мероприятия:

- продолжение АРТ матери во время всего периода грудного вскармливания — в исследовании Mma Bana («Роженица») частота передачи ВИЧ ребенку от получающей АРТ матери во время грудного вскармливания составила <1% (Shapiro R, et al. 5th IAS Cape Town, 2009: тезисы WeLLB101);
- исключительно грудное вскармливание по сравнению со смешанным вскармливанием (*AIDS* 2008; 22:883);
- продолжающееся грудное вскармливание по сравнению с резким прекращением грудного вскармливания (*NEJM* 2008; 359:130; *PLoS Med* 2008; 5:e63);

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- лечение субклинического мастита антибиотиками (*J Trop Pediatr* 2006; 52:311);
- консультирование по вопросам вскармливания, снабжение чистой водой и предоставление заменителей грудного молока (*PLoS Med* 2007;4:e17);
- проведение ребенку химиопрофилактики ламивудином в течение 6 месяцев (*JAIDS* 2008; 48:315).
- проведение ребенку химиопрофилактики NVP/AZT в течение 14 недель (*NEJM* 2008; 359:179). Следует отметить, что более короткий курс NVP менее эффективен (*Lancet* 2008; 372:300).

Таблица 4.41. Показания к АРТ или антиретровирусной профилактике у ВИЧ-инфицированных беременных и кормящих (ВОЗ, 2009)

Показания к АРТ или антиретровирусной профилактике	
Кол-во лимфоцитов CD4 <350 мкл-1: АРТ Кол-во лимфоцитов CD4 >350 мкл-1: антиретровирусная профилактика 3-я и 4-я стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ (симптоматическая ВИЧ-инфекция): АРТ 1-я и 2-я стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ: антиретровирусная профилактика	
Схемы АРТ (лечение)	
Схема выбора: AZT/3TC + (NVP или EFV) Альтернативная схема: НИОТ: TDF/3TC или TDF/FTC (+ NVP или EFV)	
Антиретровирусная профилактика	
Вариант А	**Вариант В**
Мать *Рано начать монотерапию AZT, с 14-й недели беременности* Одна доза NVP в начале родов AZT/3TC во время родов AZT/3TC в течение 7 дней после родов	**Мать** *Рано начать монотерапию AZT, с 14-й недели беременности* AZT/3TC+LPV/r AZT/3TC/ABC AZT/3TC+EFV TDF+3TC+EFV
Новорожденный Грудное вскармливание: NVP ежедневно с рождения в течение 1 недели Отсутствие грудного вскармливания: AZT или NVP в течение 6 недель	**Новорожденный** Грудное вскармливание: NVP ежедневно с рождения в течение 6 недель Отсутствие грудного вскармливания: NVP в течение 6 недель

Разные аспекты применения антиретровирусных препаратов во время беременности (см. таблицу 4.37)

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (см. таблицу 4.37). Полученные данные подтверждают безопасность применения во время беременности всех широко применяемых АРВ препаратов, за исключением EFV и комбинации ddI/d4T (*JAIDS* 2000; 25:306; *MMWR* 2002; 51[RR-7]:1; *NEJM* 2002; 346:1879). Комбинация **ddI + d4T** (которую больше не рекомендуется применять даже у небеременных ВИЧ-инфицированных) во время беременности назначаться не должна, или же ее следует применять с особой осторожностью, поскольку сообщалось о трех случаях лактацидоза и/или нарушения функции печени, которые привели к смерти беременных. **EFV** не следует применять в первом триместре беременности, поскольку было выявлено формирование врожденных пороков нервной системы у 3 из 20 новорожденных обезьян, а также не менее чем у 3 детей, матери которых получали эфавиренз в первом триместре беременности (информация из листка-вкладыша в упаковку препарата). Безопасность применения эфавиренза во втором и третьем триместрах беременности не установлена, однако многие специалисты считают прием EFV в этом периоде безопасным, поскольку нервная трубка к этому времени уже сформирована. О случаях приема эфавиренза во время беременности следует сообщать в Регистр случаев приема АРВ препаратов во время беременности (контактная информация приведена ниже). **NVP**, по всей видимости, безопасен при применении во время родов (*JAIDS* 1999; 354:795), но у беременных с количеством лимфоцитов CD4, превышающим 250 мкл$^{-1}$, терапия невирапином сопровождается высоким риском развития лекарственного поражения печени вплоть до некроза печени с летальным исходом (см. информацию о невирапине на стр. 311). Прием **TDF** в высоких дозах беременными обезьянами приводил к уменьшению длины тела новорожденных и снижению уровня инсулиноподобного фактора роста (*JAIDS* 2002; 29:207). Французские исследователи сообщили о 8 случаях митохондриальной дисфункции с неврологическими

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

осложнениями в группе из 1754 новорожденных, матери которых во время беременности принимали **AZT** или комбинацию AZT/3TC (*Lancet* 1999; 354:1084). Однако обследование более 16 000 новорожденных, чьи матери принимали AZT во время беременности, не подтвердило выводы этого наблюдения и не обнаружило каких-либо иммунологических, кардиологических, онкогенных или неврологических последствий терапии (*NEJM* 2000; 3:805). Был сделан вывод, что внутриутробное воздействие зидовудина приводит к митохондриальной дисфункции в ≤0,3% случаев (*NEJM* 2002; 346:1879). Исследования на грызунах выявили повышенную частоту опухолей влагалища, но только при применении доз, в 30 раз превышающих терапевтические (при пересчете на размеры тела) (*J Nat Cancer Inst* 1997; 89:1602). У людей такие последствия не обнаружены (*JAIDS* 1999; 20:43). Анализ данных Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности, проведенный в 2006 году, выявил наличие зависимости между приемом AZT в первом триместре и гипоспадией у новорожденных (*JAIDS* 2007; 44:299).

Регистр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности
Antiretroviral Pregnancy Registry
Research Park, 1011 Ashes Drive
Wilmington, NC 28405
Бесплатная телефонная линия для США и Канады (800) 258-4263
Факс (800) 800-1052
Телефонная линия для звонков из других стран (910) 256-0238
www.apregistry.com

Цель ведения Регистра состоит в выявлении значимых тератогенных эффектов антиретровирусных препаратов. С 1 января 1989 года по 31 июля 2010 года было зарегистрировано 159 случаев (3,0%) рождения детей с врожденными пороками развития среди 5348 живорожденных детей, рожденных матерями, принимавшими АРВ препараты (2,8 на 100 живорожденных детей). Этот показатель значимо не отличается от популяционного показателя частоты врожденных пороков развития, который, по данным системы эпидемиологического надзора CDC, составляет 3,1 на 100 живорожденных детей. У женщин, принимавших АРВ препараты в первом триместре, и у женщин, принимавших АРВ препараты во втором и третьем триместрах беременности, значимых различий показателей частоты рождения детей с врожденными пороками развития не выявлено (2,8/100 и 2,2/100 живорожденных соответственно). Самый большой опыт накоплен в отношении зидовудина (2,9%) и ламивудина (3,2%). Размеры выборки в настоящее время позволяют зарегистрировать двукратное повышение частоты врожденных пороков развития, однако такое повышение зарегистрировано не было (www.apregistry.com, информация на 15 апреля 2011 года) (см. обновленные данные в таблице 4.42).

Таблица 4.42. Регистр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности: частота врожденных пороков развития плода после приема антиретровирусных препаратов матерью в первом триместре беременности (1 января 1989 г. – 15 апреля 2011 г.)

Препарат	Частота рождения живых детей с врожденными пороками развития	Препарат	Частота рождения живых детей с врожденными пороками развития
3TC	113/3754 (3,0%)	FTC	17/641 (2,7%)
ABC	21/717 (2,9%)	IDV	6/284 (0,8%)
ATV	11/448 (1,2%)	LPV	14/676 (2,1%)
AZT	113/3534 (3,2%)	NFV	45/1182 (3,8%)
d4T	19/797 (2,5%)	NVP	25/970 (2,6%)
ddI	19/404 (4,7%)	RTV	30/1271 (2,4%)
EFV	17/604 (2,8%)	TDF	26/1092 (2,4%)

Данные Регистра о 13538 беременностях: частота рождения живого ребенка — 94%; частота рождения мертвого ребенка — 2%; частота самопроизвольных выкидышей — 2%; частота медицинских абортов — 3%.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Все НИОТ и ННИОТ хорошо проникают через плацентарный барьер; ИП проникают значительно хуже (*AIDS* 2002; 16:889) (см. таблицу 4.37). Предполагается, что антирет-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ровирусные препараты выделяются с грудным молоком, это доказано для AZT, 3TC и NVP. При приеме NFV в дозе 1250 мг 2 раза в сутки достигаются хорошие фармакокинетические показатели. Из препаратов класса ИП при беременности рекомендуется назначать LPV/r, однако фармакокинетический профиль ATV/r у беременных также весьма благоприятный (*HIV Clin Trials* 2001; 2:460).

Исследование резистентных свойств вируса. Исследование резистентных свойств вируса следует проводить всем беременным перед началом терапии (клинические стандарты DHHS 2010 года). При обнаружении резистентности к AZT этот препарат все равно следует вводить внутривенно во время родов и перорально новорожденному (ACTG 1087, этапы профилактики во время и после родов).

Побочные эффекты антиретровирусных препаратов

РАССТРОЙСТВО ЖКТ. На фоне тошноты и рвоты, которые могут возникать на ранних сроках беременности, женщине бывает трудно принимать АРВ препараты. Кроме того, в этом периоде могут усилиться побочные эффекты АРТ со стороны ЖКТ. Можно назначить противорвотные препараты или заменить схему АРТ.

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ. Некоторые ИП вызывают резистентность к инсулину, повышая риск развития диабета беременных. Некоторые специалисты рекомендуют провести пероральный тест на толерантность к глюкозе (с 50 г глюкозы) на раннем сроке беременности и повторить его на 24–28 неделе.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ. Во время беременности повышается риск нарушения функции митохондрий с развитием лактацидоза (*NEJM* 1999; 340:1723; *Semin Perinatol* 1999; 23:100), поэтому применять d4T, ddI и, в меньшей степени, AZT следует с осторожностью.

НЕВИРАПИН. Этот препарат широко рекомендуется для применения у беременных благодаря обширному опыту применения в странах с ограниченными ресурсами, большая часть которого, однако, относится к профилактике перинатальной передачи ВИЧ с помощью приема одной дозы невирапина во время родовой деятельности. Описано не менее 6 случаев тяжелой сыпи и симптоматического лекарственного гепатита, в том числе со смертельным исходом, у принимавших NVP беременных (*JAIDS* 2004; 36:772). В большинстве случаев тяжелые кожные реакции и симптомы лекарственного поражения печени возникают в первые 6–18 недель приема препарата. У женщин, у которых перед началом приема схемы с невирапином количество лимфоцитов CD4 превышало 250 мкл$^{-1}$, риск развития симптоматического лекарственного гепатита достигает 11%, поэтому таким пациенткам невирапин назначать не следует. Пациенткам с более низкими показателями лимфоцитов CD4 невирапин назначают при условии тщательного наблюдения в первые 18 недель приема препарата, чтобы вовремя выявить симптомы поражения печени (уровни активности трансаминаз), сыпь, лихорадку и расстройство ЖКТ. Женщины, принимавшие невирапин до беременности, должны просто продолжить его прием.

Протокол ACTG 076 (*MMWR* 2002; 51[RR-7]:1)

Во время беременности: AZT 300 мг 2 раза в сутки или 200 мг 3 раза в сутки с 14-й недели до родоразрешения

Во время родов: AZT 2 мг/кг в/в струйно в течение первого часа, затем 1 мг/кг/час в/в до родоразрешения

Новорожденному: AZT в сиропе 2 мг/кг каждые 6 часов (или 1,5 мг/кг каждые 6 часов внутривенно) в течение 6 недель

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОСТКОНТАКТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА (ПКП)

Контакт с ВИЧ на рабочем месте

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ

- **Информационная поддержка**
  - ◊ Важным информационным ресурсом служит Горячая телефонная линия по вопросам постконтактной профилактики (PEPline) при Национальном консультативном центре в Сан-Франциско для врачей, оказывающих помощь ВИЧ-инфицированным, который предоставляет круглосуточные консультативные услуги по вопросам постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции, гепатитов B и C (1-888-448-4911).
  - ◊ Рекомендации CDC. В этом документе (www.mmhiv.com/link/2005-CDCOccupationalExposure) содержатся ценные рекомендации по оценке риска, однако, по мнению многих специалистов, рекомендации по выбору антиретровирусных препаратов устарели.
- Расстановка приоритетов (*Top HIV Med* 2010; 18:174)
  - ◊ Решение о начале профилактики не следует откладывать из-за необходимости получения дополнительной информации или результатов лабораторных анализов и т. д. «72-часовое окно» означает, что «окно» закрывается через 72 часа, но вместе с тем любая задержка в пределах этого окна очень важна и значима.
  - ◊ Рекомендации по ПКП даются лечащим врачом. Решение о приеме ПКП принимается пострадавшим медработником.
  - ◊ Риск заражения ВИЧ оценивается исходя из типа контакта и ВИЧ-статуса источника биологической жидкости, с которой произошел контакт (см. таблицы 4.43–4.45). Риск заражения после укола иглой (попадание ВИЧ-инфицированного материала под кожу) оценивается в 0,3% (95%-й ДИ: 0,2–0,5). Обстоятельства, повышающие риск заражения: инструмент, находившийся в артерии или вене ВИЧ-инфицированного пациента (ОР=4,3), высокая вирусная нагрузка у источника инфекции (ОР=5,6), видимые следы крови на инструменте (ОР=6,2) и глубокое проникновение загрязненного инструмента в ткани (ОР=15,0) (*NEJM* 1997; 337:1485). Риск заражения ВИЧ при попадании брызг крови на поврежденную кожу или слизистые оболочки оценивается в 0,09% (95%-й ДИ: 0,006–0,5) (*Arch Intern Med* 1993; 153:1451).
- **Схемы ПКП**
  - ◊ В 2005 году CDC рекомендовали применять комбинацию AZT/3TC в качестве двухкомпонентной схемы ПКП (см. таблицы 4.44 и 4.45); данная рекомендация основывалась большей частью на пассивно собранных данных о пациентах и данных экспериментов на нечеловекообразных обезьянах, свидетельствующих об эффективности данной комбинации (*JID* 1991; 163:625; *J Virol* 2000; 74:9775). Однако опыт показывает, что новые НИОТ лучше переносятся, обладают сопоставимой вирусологической активностью, и эффективны на модели ПКП на обезьянах (*CID* 2004; 39:395). Поэтому в настоящее время многие ведущие специалисты предпочитают назначать комбинацию TDF/FTC (*NEJM* 2009; 361:1767; *JAIDS* 2008;47:494; *PLoS Med* 2008;5:e29; *Top HIV Med* 2010; 18:74). Противопоказанием к применению TDF служит болезнь почек с клиренсом креатинина <50 мл/мин. В качестве третьего препарата в трехкомпонентной схеме (см. таблицы 4.44 и 4.45) обычно применяются RAL, DRV/r или ATV/r (исходя из переносимости и вирусологической эффективности) (*Top HIV Med* 2010; 18:174; *NEJM* 2010; 361:1768).
  - ◊ При выборе препаратов для ПКП следует также учитывать дополнительные сведения об источнике инфекции, в том числе данные о высокой вирусной нагрузке несмотря на АРТ или данные исследований на резистентность вируса, поскольку это позволяет предположить риск заражения резистентным штаммом.
- **Гепатиты B и C**
  - ◊ У медработников, поранившихся острыми инструментами, также есть риск заражения ВГВ и ВГС. См. рекомендации по постконтактной профилактике заражения ВГВ (см. стр. 170) и ВГС (см. стр. 171).

РИСК ИНФИЦИРОВАНИЯ (*MMWR* 2005; 54:RR-9)

- По данным 23 исследований, проведенных до начала эпохи ВААРТ, из 6135 случаев уколов ВИЧ-инфицированной иглой среди работников здравоохранения передача ВИЧ произошла в 20 (0,33%)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

случаях (*Ann Intern Med* 1990; 113:740). При контакте ВИЧ-инфицированной крови со слизистой инфицирование произошло в одном случае из 1143 (0,09%), и ни одного заражения не произошло при контакте с неповрежденной кожей в 2712 случаях такого контакта. На июнь 2005 года в США всего было зарегистрировано 57 медицинских работников, которые инфицировались ВИЧ в результате контакта на рабочем месте, о чем свидетельствовала сероконверсия после контакта с ВИЧ-инфицированным материалом. В эту группу вошли 6 медицинских работников, которым была проведена ПКП с использованием рекомендованных антиретровирусных схем, начатая не позднее, чем через 2 часа после контакта. Кроме того, 136 медицинских работников, возможно, также заразились ВИЧ при профессиональном контакте, но связь между сероконверсией и случаем профессионального контакта с ВИЧ в этих случаях не была подтверждена документально (*NEJM* 2003; 348:826). Среди 56 подтвержденных случаев инфицирования ВИЧ на рабочем месте специальности пострадавших медработников распределились следующим образом: медсестры (23), лаборанты (20), врачи (6). Во всех случаях инфицирования имел место контакт с кровью или содержащей кровь биологической жидкостью, кроме трех лаборантов, которые контактировали с вирусными культурами. В 48 случаях контакт сопровождался проникновением инфицированного материала под кожу, в 5 случаях инфицированный материал попал на кожу или слизистые, и в двух случаях произошло и то, и другое. На данный момент нет ни одного подтвержденного случая сероконверсии среди хирургов и ни одного случая сероконверсии после укола хирургической иглой. Полных данных о случаях заражения ВИЧ на рабочем месте с 2005 года нет.

- В ретроспективном исследовании «случай-контроль», проведенном CDC, сравнивались 33 случая сероконверсии и 739 случаев отсутствия сероконверсии после укола иглой, загрязненной ВИЧ-инфицированной кровью (контрольная группа) (*MMWR* 1996; 45:468; *NEJM* 1997; 337:1485). Были установлены следующие факторы риска сероконверсии: 1) глубокая травма; 2) видимые следы крови на инструменте; 3) травма иглой, которой делали инъекцию в артерию или вену, и 4) поздняя стадия ВИЧ-инфекции (предположительно, с высокой вирусной нагрузкой) у пациента, с биологической жидкостью которого произошел контакт. Было установлено, что профилактика зидовудином снижает частоту инфицирования на 79%. Однако уже зарегистрировано не менее 21 случая неэффективности ПКП (*NEJM* 2003; 348:826).

Таблица 4.43. Риск инфицирования при травмах острыми инструментами, загрязненными инфицированным материалом

Пациент, с биоматериалом которого произошел контакт	Распространенность (население США в целом)	Риск в расчете на один случай травмы острым инструментом
ВИЧ	0,3%	0,3%
ВГВ HBsAg+ HBeAg+	0,1–0,3% 0,05–0,1%	1–6%* 22–31%*
ВГС	1,8%	1,9%

* Для медработников, не вакцинированных против гепатита В

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПКП И ВЫБОР СХЕМЫ химиопрофилактики: рекомендации по ПКП зависят от особенностей контакта с зараженным материалом, ВИЧ-статуса пациента, с биологической жидкостью которого произошел контакт, или, если статус неизвестен, принадлежности этого пациента к группам риска.

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

- Национальная горячая телефонная линия по постконтактной профилактике для клиницистов (AETC, CDC): 888-448-4911 или www.nccc.ucsf.edu/Hotlines/PEPline.html
- Горячая линия по вопросам, связанным с гепатитами: 888-443-7232 или www.cdc.gov/hepatitis
- Рекомендации CDC по постконтактной профилактике заражения на рабочем месте (*MMWR* 2005; 54:RR-9).
- Служба CDC по сбору информации о случаях заражения ВИЧ на рабочем месте и неэффективности постконтактной профилактики: 800-893-0485 или www.mmhiv.com/link/CDC-HIV-Hepatitis-PEP
- Информация по лечению ВИЧ/СПИДа: www.aidsinfo.nih.gov

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Обследование пациента, с биологическим материалом которого произошел контакт. Если пациенту недавно не проводилось серологическое исследование на ВИЧ (с положительным или отрицательным результатом), предпочтительнее выполнить экспресс-тест на ВИЧ (см. стр. 26). В таком случае результаты будут готовы менее чем за час. Экспресс-тесты так же надежно исключают ВИЧ-инфекцию, как и стандартные серологические анализы (ложноотрицательные результаты в периоде «окна»), и применение экспресс-тестов чрезвычайно экономически эффективно для профилактики ненужных эмпирически назначенных коротких курсов антиретровирусных препаратов (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:289). Стандартные серологические анализы на ВИЧ могут занять 3–7 дней, однако отрицательный результат скринингового ИФА обычно бывает готов через 24–48 часов, и этого результата достаточно, чтобы прекратить ПКП, если нет возможности провести экспресс-тест. CDC рекомендуют стратегию «обязательного тестирования на ВИЧ при отсутствии отказа», которая облегчает задачу обследования пациента–источника инфекции, хотя в некоторых штатах до сих пор в силе законы, обязывающие проводить консультирование и получение информированного согласия (*MMWR* 2006; 44:RR14). Если у пациента–источника инфекции есть симптомы, похожие на острый ретровирусный синдром, следует выполнить анализ на вирусную нагрузку (РНК ВИЧ).

Таблица 4.44. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции при проникновении инфицированного биоматериала под кожу

Особенности контакта	ВИЧ-статус пациента, с биологической жидкостью которого произошел контакт		
	Пациент ВИЧ+, низкий риск*	Пациент ВИЧ+, высокий риск*	ВИЧ-статус пациента неизвестен
Незначительный: неинъекционная игла, поверхностный укол	ПКП двумя препаратами†	ПКП тремя препаратами†	Профилактику обычно не назначают; можно назначить ПКП двумя препаратами‡
Значительный: игла с большим диаметром отверстия, глубокий укол, видимая кровь на инструменте, травма иглой, которой делали инъекцию в артерию или вену пациента	ПКП тремя препаратами†	ПКП тремя препаратами†	Профилактику обычно не назначают; можно назначить ПКП двумя препаратами‡

* Низкий риск: бессимптомная ВИЧ-инфекция или вирусная нагрузка <1500 копий/мл. Высокий риск: симптоматическая ВИЧ-инфекция, СПИД, острая сероконверсия и (или) высокая вирусная нагрузка.

† Опасность передачи резистентного штамма: следует немедленно начать прием препаратов и проконсультироваться со специалистом.

‡ Рассмотреть возможность ПКП двумя препаратами, если пациент, с биологической жидкостью которого произошел контакт, принадлежит к группе высокого риска по ВИЧ-инфекции или если был контакт с биоматериалом от неизвестного пациента, но вероятность наличия ВИЧ в биоматериале высока.

Таблица 4.45. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции в случае контакта со слизистыми оболочками или поврежденной кожей*

Особенности контакта	ВИЧ-статус пациента, с биологической жидкостью которого произошел контакт		
	Пациент ВИЧ+, низкий риск*	Пациент ВИЧ+, высокий риск*	ВИЧ-статус пациента неизвестен
Незначительный: небольшой объем (капли)	Можно назначить ПКП двумя препаратами	ПКП двумя препаратами	Профилактику обычно не назначают; можно назначить ПКП двумя препаратами‡
Значительный: большой объем	ПКП двумя препаратами	ПКП тремя препаратами	Профилактику обычно не назначают; можно назначить ПКП двумя препаратами‡

* Поврежденная кожа: дерматит, ссадины, раны.

† Низкий риск: бессимптомная ВИЧ-инфекция или вирусная нагрузка <1500 копий/мл. Высокий риск: острая сероконверсия или высокая вирусная нагрузка.

‡ Рассмотреть возможность ПКП двумя препаратами, если пациент, с биологической жидкостью которого произошел контакт, принадлежит к группе высокого риска по ВИЧ-инфекции или если был контакт с биоматериалом от неизвестного пациента, но вероятность наличия ВИЧ в биоматериале высока.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.46. Препараты для ПКП

Препарат	Описание
Нуклеозидные аналоги	
AZT	Единственный препарат, эффективность которого доказана; отмечается высокая частота непереносимости со стороны ЖКТ, повышенной утомляемости и головных болей; следить за изменениями в клиническом анализе крови
3TC	3TC и FTC включены в большинство схем вследствие хорошей переносимости, высокой противовирусной активности и режима приема один раз в сутки; высокая вероятность передачи резистентного вируса, если АРТ у пациента была вирусологически неэффективна
d4T	Оказывает сильное противовирусное действие; хорошая переносимость короткого курса терапии; переносится лучше, чем AZT, однако редко применяется для АРТ или ПКП — не назначать
ABC	Необходимость предварительного скринингового типирования на HLA B*5701 исключает возможность применения этого препарата для немедленного начала ПКП (по опубликованным данным реакция гиперчувствительности развивается в 5–9% случаев) — не назначать
ddI	Недостатки: необходимость приема натощак и возможная непереносимость со стороны ЖКТ — не назначать
TDF	Хорошо переносится, эффективность для ПКП доказана с помощью экспериментов на приматах, удобно принимать (один раз в сутки)
FTC	Аналогичен ламивудину; есть комбинированный препарат с TDF
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	
EFV	Оказывает сильное противовирусное действие, но возможно краткосрочное токсическое действие на ЦНС, что является недостатком при проведении ПКП медицинскому работнику
NVP	Применять не рекомендуется: FDA сообщила о том, что у 22 человек, принимавших невирапин с целью ПКП, возникли серьезные побочные эффекты, в том числе 12 случаев развития лекарственного гепатита (в одном случае потребовалась пересадка печени) и 14 случаев кожных реакций, среди них 3 случая развития синдрома Стивенса–Джонсона — не назначать
ETR	Обладает активностью против некоторых штаммов вируса, резистентных к NVP и EFV. Часто комбинируется с DRV/r — имеет преимущество при возможности инфицирования резистентным штаммом
RPV	Ограниченный опыт применения, но, возможно, имеет преимущество при возможности инфицирования резистентным штаммом, как и ETR
Ингибиторы протеазы	
LPV/r	Оказывает сильное противовирусное действие, является препаратом выбора среди ИП.
ATV ± RTV	Оказывает сильное противовирусное действие, хорошо переносится, прием один раз в сутки, хорошо усиливается ритонавиром. Недостатки: необходимость приема во время или сразу после еды; риск развития желтухи; при назначении с тенофовиром необходимо усиление ритонавиром, для всасывания необходима высокая кислотность желудочного сока — не назначать одновременно с ингибиторами протонной помпы
NFV	Лучше применять другие препараты
FPV ± RTV	Оказывает сильное противовирусное действие; возможность принимать препарат один раз в сутки, прием препарата не зависит от приема пищи
IDV/r	Лучше применять другие препараты
SQV/r	Оказывает сильное противовирусное действие, можно принимать один раз в сутки
DRV/r	Оказывает сильное противовирусное действие и хорошо переносится. Хорошо подходит для проведения ПКП, особенно при возможности инфицирования резистентным штаммом
Ингибиторы слияния	
ENF	Поскольку препарат не позволяет вирусу проникать в клетки, он обладает теоретическим преимуществом перед остальными препаратами при применении с целью ПКП, однако пока нет опыта применения этого препарата для ПКП. Недостатки: вводится подкожно и требуется время для приготовления раствора для инъекции.
Ингибиторы интегразы	
RAL	Оказывает сильное противовирусное действие и хорошо переносится. Хорошо подходит для проведения ПКП, особенно при возможности инфицирования резистентным штаммом
Антагонисты рецепторов CCR5	
MVC	При инфицировании передаются почти исключительно R5-тропные штаммы вируса, поэтому этот препарат должен быть эффективен

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПОСТРАДАВШИХ МЕДРАБОТНИКОВ И НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ИХ СОСТОЯНИЕМ

- **Обследование пострадавших медработников**: серологическое обследование на ВИЧ следует выполнить сразу после травмы и повторять через 6 недель, 3 и 6 месяцев. Медработникам, заразившимся в результате травмы вирусом гепатита С, его следует повторить через 12 месяцев, поскольку это может отсрочить сероконверсию по ВИЧ (*NEJM* 2003; 348:826; *Am J Infect Control* 2003; 31:168).
- **Вирусная нагрузка**: иногда делают анализ на вирусную нагрузку, поскольку виремия ВИЧ предшествует положительному результату на антитела к ВИЧ, однако интерпретировать результаты этого анализа следует с осторожностью из-за высокой частоты ложноположительных результатов при обнаружении вирусной нагрузки <10 000 копий/мл (*JID* 2004; 190:598). Назначайте анализ на вирусную нагрузку только лихорадящим пациентам, чьи симптомы похожи на острый антиретровирусный синдром, поскольку у таких пациентов может быть период «окна», предшествующего сероконверсии.
- **Меры профилактики передачи инфекции половым путем**: пострадавшим медработникам следует рекомендовать придерживаться правил безопасного секса или воздерживаться от половых сношений до получения отрицательного результата серологического обследования через 6 месяцев после опасного контакта с ВИЧ. Риск передачи ВИЧ наиболее высок в первые 6–12 недель, поэтому многие специалисты рекомендуют придерживаться этих правил только до получения отрицательного результата серологического обследования через 3 месяца.
- **Время**: ПКП следует начинать как можно раньше, предпочтительнее в первые 1–2 часа, и не позднее чем через 36 часов после опасного контакта. Медианное время от контакта до начала ПКП у 432 медработников, пострадавших с октября 1996 года по декабрь 1998 года, составило 1,8 часа (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:780).
- **Побочные эффекты**: около 74% медработников, получавших ПКП, испытывали побочные эффекты, в основном тошноту (58%), повышенную утомляемость (37%), головную боль (16%), рвоту (16%) и диарею (14%). Около 50% медработников прекратили прием препаратов для ПКП до завершения 4-недельного курса ПКП по разным причинам, в том числе из-за побочных эффектов препаратов (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:780). Побочные эффекты были характерными для препаратов, рекомендованных CDC в 2005 году для проведения ПКП, в особенности для AZT.
- **Беременность**: EFV, TDF и комбинацию ddI + d4T не следует назначать при беременности. Препараты выбора для ПКП у беременных перечислены в таблице 4.41. В рекомендациях CDC говорится, что беременность не является противопоказанием к АРТ. При консультировании женщин, которые способны забеременеть, следует обсуждать риски ПКП, в том числе основываясь на накопленных данных по безопасности применения большинства антиретровирусных препаратов, собранных Регистром (см. таблицу 4.45). То же самое относится к грудному вскармливанию.
- **Грудное вскармливание**: рассмотреть возможность временного прекращения грудного вскармливания на время приема антиретровирусных препаратов.
- **Исследование резистентных свойств вируса**: информация о пациенте, с чьим биологическим материалом произошел контакт, может помочь правильно выбрать тактику ПКП: 1) вирусная нагрузка позволяет оценить риск заражения, а 2) применявшиеся схемы АРТ, ответ на терапию, результаты ранее проведенных исследований резистентных свойств вируса помогают выбрать препараты для ПКП. Проводить исследование резистентных свойств вируса у пациента–источника инфицированного биоматериала после получения травмы медработником нет смысла, поскольку ПКП следует начинать немедленно и нет возможности дожидаться его результатов. Большинство специалистов рекомендуют принимать решения о ПКП исходя из анамнеза АРТ и вирусной нагрузки у пациента–источника инфицированного биоматериала. При анализе данных 52 пациентов, с чьим биологическим материалом произошел контакт медработников на рабочем месте, оказалось, что у 39% пациентов были штаммы с основными мутациями резистентности (*NEJM* 2003; 348:826). Это еще одна причина, по которой крайне желательно, чтобы ПКП назначалась с учетом рекомендаций специалиста по ВИЧ-инфекции.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЗАРАЖЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ОТ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МЕДРАБОТНИКОВ

- **Исторический экскурс**. Эта тема бурно обсуждалась в 1990 году, когда во Флориде стоматолог заразил ВИЧ-инфекцией шестерых пациентов (*Ann Intern Med* 1992; 116:798; *Ann Intern Med* 1994; 121:886). Источник инфекции был установлен методом секвенирования нуклеотидных последовательностей вируса (*J Virol* 1998; 72:4537), однако механизм заражения так и не был установлен. Этот случай послужил толчком к проведению серии ретроспективных исследований, в которых серологическое обследование на ВИЧ было выполнено >22 000 пациентам, лечившимся у 59 медработников с подтвержденным положительным ВИЧ-статусом. Не было выявлено ни одного случая заражения ВИЧ (*Ann Intern Med* 1995; 122:653). С этого времени было зарегистрировано еще 3 случая заражения пациентов ВИЧ во Франции: один случай, по-видимому, произошел во время протезирования тазобедренного сустава, а два других связывают с выполнением кесарева сечения (*AIDS* 2006; 20:285; *Ann Intern Med* 1999; 130:1). На 2002 год общее количество известных случаев заражения пациентов от инфицированных хирургов составило: 375 случаев заражения ВГВ, 7 случаев заражения ВГС, 2 случая заражения ВИЧ (*Hosp Infect Control* 2003; 7:88).
- **Правила, касающиеся ВИЧ-инфицированных медработников**
  - ◊ После случая со стоматологом из Флориды, заразившим ВИЧ нескольких пациентов, федеральное законодательство в 1991 году обязало штаты разработать правила для ВИЧ-положительных медработников. В большинстве штатов были приняты рекомендации CDC, в которых ВИЧ-инфицированные медработники, выполняющие «инвазивные процедуры с риском заражения ВИЧ» (оперативные вмешательства с ограниченной видимостью в полостях тела), должны 1) предупреждать пациента о своем серостатусе; 2) получать письменное информированное согласие пациента на проведение процедуры. Это касается хирургов, медсестер и других членов операционной бригады.
  - ◊ В публикации Джулии Гербердинг, специалиста в этой области, которая в то время занимала пост директора CDC, подчеркивается, что пациентов, у которых произошел опасный контакт с инфицированным биологическим материалом медработника, следует вести в соответствии с текущими стандартами, касающимися консультирования, серологического обследования и антиретровирусной профилактики.

КОНТАКТ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В (ВГВ)

- **Вероятность заражения** определяется в основном наличием поствакцинального иммунитета у медработника и наличием HBeAg в крови пациента.
- **Постконтактная профилактика гепатита В**. Рекомендации зависят от наличия поствакцинального иммунного ответа у медработника, напряженности поствакцинального иммунитета (уровня антител к HBsAg >10 мМЕ/мл) и HBsAg-статуса пациента, с чьим биологическим материалом произошел контакт. Формирование поствакцинального иммунного ответа надежнее всего оценивается по величине титра антител через 1–6 месяцев после завершения курса вакцинации тремя дозами вакцины. Частота поствакцинального ответа зависит от возраста: 95% у лиц в возрасте 20–30 лет, 86% у лиц в возрасте 40–50 лет и 45% у лиц ≥65 лет. Титр антител снижается в среднем на 10% в год, однако у лиц, у которых ранее регистрировался титр антител >10 мМЕ/мл, возможно, сохраняется иммунная защита против гепатита В. Повторная вакцинация лиц, у которых первый курс вакцинации был неэффективным, приводит к формированию иммунитета в 55% случаев.
- **Эффективность вакцинации**: 80–95% для всех вакцинированных лиц; 99% для лиц с достаточным поствакцинальным ответом.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.47. Постконтактная профилактика вирусного гепатита В

Наличие поствакцинального иммунитета у пострадавшего медработника	Наличие HBsAg у пациента, с чьей кровью произошел контакт	
	HbsAg (+)	Неизвестен
Не вакцинирован	HBIG* + вакцинация (3 дозы)	Вакцинация против гепатита В (3 дозы)
Вакцинирован		
Достаточный уровень поствакцинального иммунитета †	Профилактика не требуется	Профилактика не требуется
Недостаточный уровень поствакцинального иммунитета	HBIG одна доза + вакцинация (3 дозы) или две дозы HBIG‡	Профилактика как при контакте с инфицированным биоматериалом, если риск высок
Титр антител неизвестен	Анализ на антитела к HBsAg • Антитела к HBsAg >10 мМЕ/мл – профилактика не требуется • Антитела к HBsAg <10 мМЕ/мл – одна доза HBIG + бустерная доза вакцины$	Анализ на антитела к HBsAg • Антитела к HBsAg >10 мМЕ/мл – профилактика не требуется • Антитела к HBsAg <10 мМЕ/мл – вакцинация (3 дозы) с последующим определением титра антител через 1–2 месяца

* HBIG = Hepatitis B Immune Globulin = иммуноглобулин, обогащенный антителами против гепатита В; доза составляет 0,06 мл/кг внутримышечно. Вводить как можно скорее, не позже 7 дней после контакта.

† Уровень поствакцинального иммунитета достаточен, если уровень антител к HBsAg >10 мМЕ/мл.

‡ Схема «одна доза HBIG + вакцинация» предпочтительна для лиц с недостаточным титром антител, не завершивших курс вакцинации из 3 доз; если после двух курсов вакцинации уровень поствакцинального иммунитета недостаточен, желательно ввести две дозы HBIG.

$ Термин «бустер» (“booster”) означает повторное введение антигена в организм в расчете на вторичный иммунный ответ и относится к дозе вакцины, назначаемой через некоторое время после основного курса вакцинации с целью обеспечить дальнейшую иммунную защиту против инфекции. – *Прим. пер.*

КОНТАКТ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С (ВГС)

- **Вероятность заражения**: по данным 25 исследований, результаты которых были опубликованы с 1991 по 2002 год, частота заражения ВГС после травмы острым инструментом, загрязненным инфицированной кровью, составила 44/2357 (1,9%) (*Clin Microbiol Rev* 2003; 16:546). Попадание инфицированной крови на неповрежденную кожу не сопровождалось риском заражения ВГС.
- **Серопревалентность по ВГС (США)**: население в целом — 1,8%; медработники — 0,5–2%; гомосексуальные мужчины — 2–6%; больные гемофилией — 60–90%; потребители инъекционных наркотиков — 60–90%.
- **Постконтактная профилактика заражения ВГС**
  - ◊ Обследование пациента, с чьей биологической жидкостью произошел контакт: определить антитела к ВГС; положительный результат подтвердить с помощью качественной ПЦР.
  - ◊ Обследование медработника: определить антитела к ВГС и уровень активности АЛТ на момент травмы и через 3–6 месяцев. Положительный результат анализа на антитела подтверждать с помощью качественной ПЦР.
  - ◊ Можно выполнить анализ на РНК ВГС через 4–6 недель для выявления острого гепатита С до сероконверсии. У лиц с подтвержденным острым гепатитом С через 2–4 недели ожидается положительная количественная ПЦР на ВГС, как правило, в сочетании с бессимптомным повышением активности АЛТ. Это состояние предшествует появлению антител к ВГС.
  - ◊ Не рекомендуется проводить ни профилактику иммуноглобулином (*CID* 1993; 16:335), ни противовирусными препаратами (интерфероном и рибавирином) (*CID* 1993; 16:335; *JID* 1996; 173:822; *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:546).

Тактика ведения медработников, заразившихся ВГС на рабочем месте. Регулярное выполнение ПЦР на ВГС позволяет выявить раннюю сероконверсию. В одной публикации сообщалось о высокой вероятности излечения при лечении острого гепатита С (*NEJM* 2001; 345:1452), в другой публикации рассказывалось о сопоставимом опыте лечения медработников, заразившихся ВГС на рабочем месте (*Infection* 2005; 33:30). Тем не менее, этот подход не нашел однозначной поддержки у специалистов (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:53). В основном опасения вызывает высокий риск развития токсических эффектов препаратов, применяющихся для лечения инфекции, у которой вероятность спонтанного излечения составляет 20–40% (*Hepatology* 2001; 34:341; *Hepatology* 2002; S195; *Hепа-*

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

tology 2001; 34:341; *Hepatology* 2002; 36:1020), относительно благоприятный отдаленный прогноз у лиц, у которых нет дополнительных факторов риска (*Hepatology* 1999; 29:908), а также отсутствие доказательств того, что лечение на этой стадии более эффективно, чем лечение хронического гепатита С по стандартным протоколам (*Clin Microbiol Rev* 2003;16:546). Лечение острого гепатита С в настоящее время относится к экспериментальным стратегиям. Эту точку зрения разделяют также европейские специалисты (*Euro Surveill* 2005; 10:260).

Контакт с ВИЧ не на рабочем месте (при половом контакте или при общем использовании игл)

Риск заражения ВИЧ

Наблюдение: в недавней публикации указывалось, что передача ВИЧ наиболее вероятна в периоде острой ВИЧ-инфекции, когда вирусная нагрузка наиболее высока (0,008/половой акт в течение 5 месяцев после сероконверсии по сравнению с 0,0007/половой акт на восьмом году хронической инфекции; *JID* 2005; 191:1403).

Таблица 4.48. Риск заражения ВИЧ при однократном контакте с ВИЧ-инфицированным материалом

Вид контакта	Ссылка на публикацию	Риск на 10 000 контактов
Переливание крови	*Donegan E, Ann Int Med* 1990; 113:733	9 000
Использование общих игл (ПИН)	*JAIDS* 1995; 10:175	67
Пассивный партнер при анальном половом акте	*Br Med J* 1992; 304:809	50
Травма инфицированным острым инструментом с повреждением кожи	*Am J Med* 1997; 102:9	30
Вагинальный половой акт (женщина)	*Br Med J* 1992; 304:809 *Sex Transm Dis* 2002; 29:38 *Am J Epid* 1998; 148:88	10
Активный партнер при анальном половом акте	*Br Med J* 1992; 304:809 *Sex Transm Dis* 2002; 29:38	6–7
Вагинальный половой акт (мужчина)	*Br Med J* 1992; 304:809 *Sex Transm Dis* 2002; 29:38	5

Таблица 4.49. Частота передачи ВИЧ в 415 дискордантных парах, ВИЧ-инфицированный партнер в которых не получает АРТ (*NEJM* 2000; 342:921)

Вирусная нагрузка	Количество случаев заражения на 100 человеко-лет
<400 копий/мл	0
400–3500 копий/мл	4,8
3500–50 000 копий/мл	14,0
>50 000 копий/мл	23,0

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.50. Виды лабораторных исследований, которые рекомендуется выполнить пострадавшему и лицу, от которого мог заразиться пострадавший

Пострадавший	Перед началом ПКП	Во время ПКП	4–6 недель	3 месяца	6 месяцев
Серологическое тестирование на ВИЧ	+		+	+	+
Клинический анализ крови, показатели функции печени, уровни азота мочевины крови и креатинина	+	+			
ИППП (гонорея, *Chlamidia trachomatis*, сифилис)	+	+*	+*	–	–
Гепатит В	+	–	+*	+*	–
Гепатит С	+	–	–	+	+
Беременность	+	+*	+*		
Если произошла ВИЧ-сероконверсия					
Вирусная нагрузка ВИЧ			+	+	+
Исследование резистентных свойств ВИЧ			+	+	+
Количество лимфоцитов CD4			+	+	+

* При наличии клинических показаний

Первичное лабораторное обследование лица, от которого мог заразиться пострадавший, должно включать серологическое тестирование на ВИЧ, скрининговое обследование на ИППП (гонорея, *C. trachomatis*, сифилис), HBsAg, антитела к ВГС.

Рекомендации CDC по профилактике инфицирования ВИЧ, ВГВ и ВГС после контакта с инфицированным биоматериалом не на рабочем месте (*MMWR* 2004; 54[RR-2:1])

Рекомендации большей частью основываются на вероятности наличия ВИЧ-инфекции у пациента, с чьим биологическим материалом произошел контакт, возможности начать ПКП в течение 72 часов после контакта и вида контакта. Рекомендации приведены в таблице 4.51.

Таблица 4.51. Рекомендации CDC по профилактике инфицирования ВИЧ после контакта с ВИЧ не на рабочем месте

ПКП рекомендуется начинать, если:
1. произошел контакт слизистой влагалища, прямой кишки, глаз, рта, другого участка слизистой оболочки, поврежденной кожи или раны и
2. это был контакт с кровью, спермой, вагинальными выделениями, выделениями из прямой кишки, грудным молоком или жидкостью с примесью крови и
3. представляется вероятным, что человек, с биологическими жидкостями которого произошел контакт, инфицирован, и
4. с момента контакта прошло <72 часов.

ПКП не рекомендуется, если:
1. с момента контакта прошло >72 часов или
2. риск инфекции пренебрежимо мал; риск практически отсутствует, если произошел контакт с мочой, выделениями из носа, слюной, потом или слезами при условии, что нет видимой примеси крови (независимо от ВИЧ-статуса человека, с биологическими жидкостями которого произошел контакт).

Решение о проведении ПКП принимается индивидуально, если:
1. был контакт со значительным риском заражения (как описано выше) и
2. с момента контакта прошло <72 часов и
3. ВИЧ-статус человека, с биологическими жидкостями которого произошел контакт, неизвестен.

Рекомендуемые схемы:

Приведенные ниже схемы перечислены в соответствии с рекомендациями из клинических стандартов DHHS по выбору начальной схемы терапии для лечения ВИЧ-инфекции от 29 октября 2004 г. с одним исключением: из списка препаратов был удален невирапин.

Схемы выбора
- EFV* + (3TC или FTC) + (AZT или TDF)
- LPV/r + (3TC или FTC) + AZT

Альтернативные схемы
- EFV* + (3TC или FTC) + (ABC, ddI или d4T)
- ATV (или ATV/r) + (3TC или FTC) + (TDF, AZT d4T, ABC или ddI)
- FPV + (3TC или FTC) + (AZT или d4T) или (ABC, TDF или ddI)
- FPV/r + (3TC или FTC) + (AZT d4T, ABC, TDF или ddI)
- IDV/r + (3TC или FTC) + (AZT d4T, ABC, TDF или ddI)
- LPV/r + (3TC или FTC) + (d4T, ABC, TDF или ddI)
- NFV + (3TC или FTC) + (AZT, d4T, ABC, TDF или ddI)
- SQV/r + (3TC или FTC) + (AZT, d4T, ABC, TDF или ddI)

* Не назначать беременным

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

5. ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ следуют в алфавитном порядке по непатентованному (генерическому) латинскому названию препарата.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА и название фармацевтической компании-производителя, как правило, указываются, за исключением случаев, когда препарат поставляется многими компаниями-производителями. Приведены торговые названия оригинальных препаратов, выпускающихся в США.

СВЕДЕНИЯ О ЦЕНАХ препаратов даны исходя из средней оптовой цены (СОЦ) в соответствии с данными сайта www.mckesson.com 2010 года. Цены приведены в основном для непатентованных препаратов, если таковые имеются в продаже.

ДАННЫЕ О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ, ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ получены из фармацевтического справочника 2010 года (Drug Information, 2010), выпускаемого Американской службой больничных формуляров (American Hospital Formulary Service), Бетесда, Мэриленд; «*Настольного справочника врача*» 2010 г. (*Physicians' Desk Reference* 2010); опубликованных тезисов конференций (CROI, IAC, ISAAC, IAS, HIV Pharm Workshop 2009–2010).

КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА (ФОРМУЛА КОКРОФТА — ГОЛТА)

- Мужчины:

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{\text{Масса (кг)} \times (140 - \text{возраст в годах})}{72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}}$$

- **Женщины:** (величина клиренса, вычисленная по формуле для мужчин) x 0,85
- **Для пациентов с избыточным весом** при расчете используют тощую массу тела, рассчитанную для данного пациента.
- **При расчете клиренса креатинина по формуле предполагается, что функция почек стабильна.** У пациентов с анурией или олигурией клиренс креатинина принимается равным 5–8 мл/мин.
- **Беременность и увеличение объема жидкости в организме:** скорость клубочковой фильтрации (СКФ) может увеличиться в третьем триместре беременности или на фоне переливания большого количества инфузионных растворов.

Примечание: формула MDRD: 186 x уровень сывороточного креатинина (мг/дл) $^{-1,154}$ x возраст$^{-0,203}$ x (1,212, если пациент негроидной расы) x (0,742, если пациент женского пола). Эта формула не валидирована для использования у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Таблица 5.1. Шкала Чайлда-Пью для определения тяжести печеночной недостаточности

Кол-во баллов	1	2	3
Общий билирубин (мг/дл)	<2	2–3	>3
Альбумин (г/дл)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Протромбиновое время (сек)	<4	4–6	>6
Асцит	Отсутствует	Незначительный или умеренный	Выраженный
Энцефалопатия*	Отсутствует	I-II степени тяжести	III–IV степени тяжести
МНО	<1,7	1,7–2,3	>2,3

Печеночная недостаточность класса A = 5–6 баллов;
печеночная недостаточность класса B = 7–9 баллов;
печеночная недостаточность класса C = 10–15 баллов.

* I степени тяжести — изменения личности, снижение концентрации внимания, легкий «порхающий» тремор, нарушение координации движений; на ЭЭГ — замедление ритма;

II степени тяжести — выраженная вялость, апатия, «порхающий» тремор; на ЭЭГ — замедление ритма, трехфазные волны;

III степени тяжести — сонливость, «порхающий» тремор; на ЭЭГ — замедление ритма, трехфазные волны;

IV степени тяжести — кома, децеребрационная поза; на ЭЭГ — выраженное замедление ритма.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРОГРАММЫ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ. Большинство фармацевтических компаний, проводящие такие программы, выдвигают следующие требования к участникам:

- ограничения по доходу, например, годовой доход <12 000 долл. на человека или <15 000 долл. на семью;
- невозможность оплаты назначенных препаратов из общественных фондов или частным третьим лицом;
- рецепт на препараты и справка-подтверждение.

Примечание: большинство компаний обеспечивают пациентов препаратами на 3 месяца; к моменту истечения этого срока необходимо снова подтвердить право на участие в программе (см. http://www.needymeds.com).

УСТНОВЛЕННЫЕ FDA КАТЕГОРИИ РИСКА ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. Категории риска варьируют от “A” для лекарств, у которых не было выявлено тератогенных свойств и негативного влияния на плод в контролируемых исследованиях, до ”D” и “X”, для лекарств с установленными тератогенными свойствами. К категории ”D” в основном отнесены лекарственные препараты, которые невозможно заменить на более безопасные. Принадлежность препарата к категории “X” означает, что его применение при беременности абсолютно не оправдано.

Таблица 5.2. Установленные FDA категории риска применения лекарственных препаратов во время беременности

Категория	Описание
A	**Контролируемые клинические исследования не выявили неблагоприятных последствий для плода.** Корректно организованные контролируемые клинические исследования не выявили риска неблагоприятного действия лекарственного препарата на плод.
B	**Неблагоприятные последствия для плода при применении у людей не выявлены.** Либо в экспериментах на животных был выявлен риск для плода, но клинические исследования с участием беременных не подтвердили его, либо безопасность препарата была доказана в экспериментах на животных, если полноценные клинические исследования не проводились.
C	**Нельзя исключить риск неблагоприятных последствий для плода.** Клинические исследования не проводились, а эксперименты на животных либо выявили риск для плода, либо также не проводились. Однако предполагаемая польза от применения препарата может оправдывать его применение, несмотря на возможный риск для плода.
D	**Получены доказательства риска неблагоприятных последствий для плода.** В ходе клинических или пострегистрационных исследований (обработки данных, полученных после поступления препарата в продажу) получены доказательства неблагоприятного действия препарата на плод. Тем не менее, ожидаемая польза для матери может превысить возможный риск для плода.
X	**Противопоказаны при беременности.** Результаты клинических исследований, экспериментов на животных, научных исследований или пострегистрационных исследований (обработки данных, полученных после поступления препарата в продажу) свидетельствуют о том, что риск неблагоприятных последствий для плода заведомо превышает потенциальную пользу для матери.

РЕГИСТР СЛУЧАЕВ ПРИЕМА АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. Это совместный проект, финансируемый фармацевтическими компаниями и возглавляемый консультативным комитетом, в который входят представители Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Национальных институтов здоровья (NIH), акушеры и педиатры. При ведении Регистра соблюдается анонимность; после получения сообщения о случае приема антиретровирусных препаратов беременной сотрудники регистра запрашивают информацию об исходе беременности. Медицинские работники должны сообщать о случаях приема антиретровирусных препаратов во время беременности по адресу: Antiretroviral Pregnancy Registry (Регистр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности), Research Park, 1011 Ashes Drive, Wilmington, NC 28405; тел. (800) 258-4263, факс (800) 800-1052; сайт www.apregistry.com. Для того чтобы правильно интерпретировать частотные показатели Регистра, следует помнить, что частота рождения детей с пороками развития у матерей, которые не принимали антиретровирусные препараты во время беременности, составляет 2,7/100 живорожденных младенцев и 2,09/100 живорожденных младенцев, проживших 7 суток. Для расчета частоты врожденных пороков на фоне приема любого антиретровирусного препарата необходимо накопить сведения о >200 беременных, принимавших этот антиретровирусный препарат во время первого триместра беременности и впоследствии родивших живых детей.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.3. Классификация препаратов строгой отчетности

Категория	Описание
I	**Высокий риск злоупотребления; не применяются в медицинских целях.** Примерами являются героин и ЛСД.
II	**Высокий риск злоупотребления.** Употребление может вызывать тяжелую физическую или психологическую зависимость. Примерами служат опиоиды, амфетамины, барбитураты короткого действия и препараты, содержащие кодеин. Рецепты должны быть написаны чернилами или напечатаны и подписаны практикующим врачом. Устное назначение должно быть подтверждено в письменной форме в течение 72 часов и может быть сделано только при оказании неотложной помощи. По выданному рецепту препарат отпускается только один раз; повторный отпуск препарата по рецепту запрещен.
III	**Умеренный риск злоупотребления.** Употребление может вызывать слабую или умеренно выраженную физическую зависимость или выраженную психологическую зависимость. Примерами служат барбитураты и препараты, содержащие небольшие количества кодеина. Назначения можно делать в устной или письменной форме. Допускается до пяти повторных получений препарата по одному рецепту в течение 6 месяцев.
IV	**Низкий риск злоупотребления.** Примерами служат хлоралгидрат, фенобарбитал и бензодиазепины. Употребление может вызывать некоторую (ограниченную) физическую или психологическую зависимость. Назначения можно делать в устной или письменной форме. Допускается до пяти повторных получений препарата по одному рецепту в течение 6 месяцев.
V	**Препараты, использование которых отслеживается местными органами здравоохранения или руководством медицинского учреждения.** Риск злоупотребления крайне низкий; могут отпускаться без рецепта. Примерами служат противокашлевые и противодиарейные средства, содержащие малые дозы опиоидов.

АБАКАВИР (Abacavir, ABC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Зиаген* (GlaxoSmithKline)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог, ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ).

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- ***Зиаген***
  - ◊ Форма выпуска: таблетки 300 мг; раствор для приема внутрь 20 мг/мл
  - ◊ Режим приема: 300 мг 2 р/сут или 600 мг 1 р/сут
  - ◊ СОЦ: 615 долл. в месяц
- ***Тризивир*:** AZT/ABC/3TC (таблетки 300/300/150 мг)
  - ◊ Режим приема: 1 таб. 2 р/сут
  - ◊ СОЦ: 1608 долл. в месяц
- ***Эпзиком* (или *Кивекса*):** ABC/3TC (таблетки 600/300 мг)
  - ◊ Режим приема: 1 таб. 1 р/сут
  - ◊ СОЦ: 1073 долл. в месяц

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 866-728-4368

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать независимо от приема пищи.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ABC — коррекция дозы не требуется. *Тризивир* и *Эпзиком* (препараты с фиксированными дозами) не рекомендуется назначать пациентам с клиренсом креатинина <50 мл/мин; входящие в их состав препараты следует назначать раздельно, корректируя дозу каждого из них.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: На основании ограниченных клинических данных можно назначать ABC в дозе 200 мг 2 р/сут при печеночной недостаточности класса A (5–6 баллов по шкале Чайлда-Пью). Некоторые специалисты назначают ABC в стандартной дозе. Противопоказан при печеночной недостаточности классов B и C (7–12 баллов по шкале Чайлда-Пью). Нет данных по применению при поражении печени умеренной и тяжелой степени.

ПРЕИМУЩЕСТВА: хорошая переносимость, прием один раз в сутки, прием препарата не зависит от приема пищи, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

НЕДОСТАТКИ: реакция гиперчувствительности у 5–8% пациентов. Скрининговое типирование на HLA-B*5701 практически устраняет риск развития этой реакции и должно выполняться перед началом приема препарата (см. стр. 69). Результаты исследований D:A:D и SMART свидетельствуют о том, что прием ABC, возможно, повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний (спорно). По данным ACTG 5202, комбинация ABC/3TC, возможно, уступает комбинации TDF/FTC при лечении пациентов, у которых исходная вирусная нагрузка >100 000 копий/мл (см. ниже).

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ: при монотерапии абакавиром вирусная нагрузка снижается на 1,5–2,0 lg — в значительно большей степени, чем при монотерапии AZT, ddI, 3TC и d4T. В большинстве исследований была установлена хорошая противовирусная активность ABC в комбинации с ННИОТ или ИП/r (см. таблицу 5.4). ACTG 5202 — рандомизированное исследование, в котором сравнивались пары НИОТ ABC/3TC и TDF/FTC в комбинации с EFV или ATV/r. После включения >1800 участников исследование было прекращено досрочно по причине чрезмерно высокой частоты вирусологической неэффективности у получавших ABC/3TC пациентов, у которых исходная вирусная нагрузка была >100 000 копий/мл (*NEJM* 2009; 361:2230). Разница была высоко статистически значима (p = 0,003) и не зависела от входящего в схему третьего препарата (EFV или ATV/r). В других исследованиях недостаточный вирусологический ответ у пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл, получавших АРТ с ABC/3TC, зарегистрирован не был, однако у этих исследований либо размер выборки был существенно меньше, либо дизайн был менее оптимальным. В исследовании ACTG 5202 при сравнении групп пациентов с исходной вирусной нагрузкой <100 000 копий/мл не было выявлено статистически значимой разницы между частотой вирусологического ответа на эти пары НИОТ, что оказалось весьма неожиданным результатом, поскольку при метаанализе данных 12 исследований, включавших 5168 пациентов, было установлено преимущество комбинации TDF/FTC по частоте вирусологического ответа как при исходной вирусной нагрузке >100 000 копий/мл (p<0,002), так и при <100 000 копий/мл (p=0,02) (*HIV Med* 2009; 10:527).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ ABC/3TC В СОСТАВЕ СХЕМ НАЧАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Сравнение отдельных НИОТ и комбинаций НИОТ

- В исследовании **CNA 30024** проводилось сравнение комбинаций AZT/3TC и ABC/3TC, каждая из которых назначалась в сочетании с эфавирензом. В исследование было включено 699 пациентов, ранее не получавших АРВ препараты. По результатам ITT-анализа (анализа данных всех пациентов, включенных в исследование, в зависимости от исходно назначенного лечения, «intent-to-treat») через 48 недель терапии вирусная нагрузка снизилась до уровня <50 копий/мл у 69% и 70% пациентов соответственно (*CID* 2004; 39:1038). У пациентов, получавших ABC/3TC, реже развивались анемия, тошнота и рвота, однако чаще возникала реакция гиперчувствительности, чем у пациентов, получавших AZT/3TC. Результаты этого исследования стали предпосылкой для создания *Эпзикома*, комбинированного препарата ABC/3TC.
- **Сравнение режимов приема ABC/3TC 1 и 2 раза в сутки:** в ходе исследования **ESS 30008** сравнивались режимы приема ABC/3TC два раза в сутки и один раз в сутки. В исследование были включены пациенты, получавшие ABC/3TC 2 раза в сутки в комбинации с ИП или ННИОТ, у которых на фоне терапии был достигнут достаточный уровень вирусологического ответа. Измерения вирусной нагрузки через 48 недель показали, что вирусологический ответ на терапию сохранился у 81% пациентов, получавших ABC/3TC один раз в сутки, и у 82% пациентов, получавших ABC/3TC два раза в сутки. Степень соблюдения режима лечения была выше в группе, получавшей ABC/3TC один раз в сутки. (*JAIDS* 2005; 40:422). (Примечание: период полувыведения из цитоплазмы клеток составляет 12–21 час, что дает теоретическое обоснование возможности однократного приема в сутки.)
- **BICOMBO:** в этом исследовании сравнивались комбинации ABC/3TC и TDF/FTC; 333 пациента, получавшие схему с 3TC, у которых на момент начала исследования было зарегистрировано эффективное подавление вирусной нагрузки, были рандомизированы в группы, получавшие TDF/FTC или ABC/3TC в качестве базовой комбинации НИОТ (*JAIDS* 2009; 51:290). Через 48 недель вирусологическая неэффективность терапии была зарегистрирована у 4 (2%) пациентов из группы ABC/3TC и ни у одного пациента из группы TDF/FTC.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **HEAT:** сравнение схем ABC/3TC/LPV/r и TDF/FTC/LPV/r; всего в исследовании приняли участие 688 ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов (*AIDS* 2009; 23:1547). Через 48 недель в обеих группах были получены сопоставимые показатели вирусологического ответа (см. таблицу 5.5), показатели частоты возникновения побочных эффектов, служащих основанием для отмены терапии, а также изменения липидного профиля. Через 96 недель величины прироста количества лимфоцитов CD4 в обеих группах существенно не различались (медианы прироста составили 250 мкл$^{-1}$ в группе ABC/3TC и 247 мкл$^{-1}$ в группе TDF/FTC).
- **ACTG 5202:** это клиническое исследование, в котором 1858 ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов были рандомизированы в 4 группы: слепого приема ABC/3TC либо TDF/FTC и открытого приема EFV либо ATV/r. По указанию Независимого комитета по контролю за текущими данными по безопасности (DSMB) с данных пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл была досрочно снята маска по причине большой разницы в частоте вирусологической неэффективности у пациентов, получавших ABC/3TC, по сравнению с пациентами, получавшими TDF/FTC (15% и 7% соответственно; p<0,003) (*NEJM* 2009; 361:2230). Впоследствии при анализе данных было подтверждено, что у пациентов, получавших ABC/3TC, частота вирусологического ответа была существенно ниже (*Ann Intern Med* 2011; 154:445) (см. таблицу 5.4).

Таблица 5.4. Клинические исследования абакавира в составе схем начальной терапии

Исследование	Схема	N	Продолжительность (недели)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <400 копий/мл
CNA 3014 (*Curr Med Res Opin* 2004; 20:1103)	AZT/3TC/ABC	164	48	60%	66%*
	AZT/3TC/IDV	165		50%	50%
CNA 3005 (*JAMA* 2001; 285:1155)	AZT/3TC/ABC	262	48	31%	51%
	AZT/3TC/IDV	265		45%*	51%
ACTG 5095 (*NEJM* 2004; 350:1850)	AZT/3TC/ABC	382	48	61%	74%†
	AZT/3TC/EFV±ABC	765		83%*	89%†
CNA 30024 (*CID* 2004; 39:1038)	ABC/3TC/EFV	324	48	70%	
	AZT/3TC/EFV	325		69%	
CNA 30021 (ZODIAC) (*JAIDS* 2005; 38:417)	ABC (1 р/сут)/3TC/EFV	384	48	66%	—
	ABC (2 р/сут)/3TC/EFV	386		68%	—
ESS 30009 (*JID* 2005; 192:1921)	ABC/TDF/3TC	102	12‡		51%‡
	ABC/3TC/EFV	169	48	71%	75%*
ESS 30008 (*JAIDS* 2005; 40:422)	ABC/3TC (1 р/сут) + 3-й препарат	130	48	82%	
	ABC/3TC (2 р/сут) + 3-й препарат	130		81%	
HEAT (Smith K.Y., 17-я Международная конференция по СПИДу, 2008 г.: тезисы LBPE1138)	ABC/3TC/LPV/r	343	96	60%	
	TDF/FTC/LPV/r	345		59%	
ALTAIR (*CID* 2010; 51:855)	EFV/TDF/FTC	114	48		95%*
	ATV/r+TDF/FTC	105			96%*
	AZT+ABC+TDF/FTC	103			82%
ACTG 5202 (*Ann Intern Med* 2011; 154:445)	ABC/3TC + EFV или ATV/r	719	96		82%
	TDF/FTC + EFV или ATV/r	767			89%*

* Выше, чем в контрольной группе (p<0,05)
† Вирусная нагрузка <200 копий/мл
‡ Исследование было прекращено из-за чрезмерно высокой частоты вирусологической неэффективности; вирусная нагрузка <50 копий/мл через 12 недель была достигнута в группе тенофовира только у 17% пациентов, тогда как в группе эфавиренза — у 50% пациентов. В группе, получавшей схему из четырех НИОТ, отмечалась высокая частота формирования в популяции вируса мутаций резистентности K65R и 184V.
ACTG — Группа, проводящая клинические исследования в области лечения СПИДа (США)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Исследование ASSERT**: открытое исследование с участием 385 ранее не получавших АРТ пациентов с отрицательными результатами типирования на HLA-B*5701, которые были рандомизированы в группы ABC/3TC + EFV и TDF/FTC + EFV. Через 96 недель у пациентов, получавших ABC/3TC, частота снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл была значимо меньше (59% и 71% соответственно; $p<0,05$), вместе с тем в этой группе наблюдалась статистически незначимая тенденция к улучшению функции почек (изменение СКФ составило +1,48 и –1,15 мл/мин/1,73 м^2 соответственно (p=статистически незначимо)) и менее выраженное снижение минеральной плотности костной ткани бедренной кости и тел поясничных позвонков (бедренная кость: –2,17% и –3,55% соответственно) (*JAIDS* 2010; 55:49; *CID* 2010; 51:973).
- **Исследование ACTG 372A: усиление схем АРТ путем добавления ABC**. Добавление ABC в схему АРТ пациентам с устойчивым вирусологическим ответом не способствовало ни улучшению клинических исходов, ни удлинению периода времени до вирусологической неэффективности (*HIV Clin Trials* 2010; 11:312).

Таблица 5.5. Результаты исследования HEAT (сравнение ABC/3TC+LPV/r и TDF/FTC+LPV/r) через 48 недель (*AIDS* 2009; 361:2230)

	ABC/3TC+LPV/r	TDF/FTC+LPV/r
	n = 343	n = 345
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	68%	67%
Вирусологический ответ при исходной вирусной нагрузке >100 000 копий/мл	63%	65%
Количество лимфоцитов CD4, мкл$^{-1}$	+201	+173
Вирусологическая неэффективность (вирусная нагрузка >50 копий/мл)	12%	11%
Снижение СКФ	5%	5%
Предполагаемая РГЧ* к ABC	4%	1%

* РГЧ = реакция гиперчувствительности
Примечание: в данном исследовании скрининговое типирование на HLA-B*5701 не выполнялось.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. На фоне приема абакавира создаются условия для размножения штаммов в первую очередь с мутацией резистентности 74V и, в меньшей степени, K65R. Мутация 184V сама по себе не снижает противовирусный эффект препарата, что было установлено как в экспериментах *in vitro*, так и в результате клинических наблюдений. Однако, если помимо мутации 184V появляются еще две или три МРАТ, то противовирусный эффект препарата значительно снижается, а если количество МРАТ увеличивается до четырех и более, то противовирусный эффект утрачивается полностью (*Topics HIV Med* 2006; 14:125; *Antiviral Ther* 2004; 9:37). Мутации 65R и 74V гена, кодирующего обратную транскриптазу, обеспечивают перекрестную резистентность к ddI, а мутация K65R приводит к утрате чувствительности к TDF, особенно если она не сочетается с M184V. Каждая из этих мутаций влечет за собой 2–4-кратное снижение чувствительности к абакавиру. Для формирования резистентности высокого уровня необходимо сочетание нескольких мутаций, обычно включающих мутацию 184V (*JAC* 2010; 65:307). При применении абакавира в комбинации с TDF создаются условия для селекции штаммов с мутацией 65R (*AAC* 2004; 48:1413). Наличие в составе схемы начальной терапии d4T или AZT способствует появлению МРАТ, которые снижают активность всех препаратов группы НИОТ. Напротив, мутация K65R препятствует возникновению МРАТ и повышает чувствительность вируса к AZT, d4T и TDF (*AIDS* 2007; 21:405; *JID* 2004; 189:837; *JAIDS* 2010; 61:346). Это дополнительный аргумент в пользу начала АРТ со схем, включающих комбинации ABC/3TC или TDF/FTC. Однако эти доводы, основанные на результатах секвенирования нуклеотидных последовательностей вируса, утратили свое значение в развитых странах, где частота применения d4T и AZT и так снижается. Они остаются актуальными для стран с ограниченными ресурсами.

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Данные исследований о наличии связи между приемом ABC и повышением риска развития ССЗ противоречивы, и пока специалисты не пришли к консенсусу по данному вопросу. В ретроспективный анализ данных обсервационного когортного исследования D:A:D с целью выявления риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанного с приемом НИОТ, были включены данные 33 347 пациентов за

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

157 912 пациенто-лет наблюдения. Всего было зарегистрировано 517 инфарктов миокарда, 192 из них развились у пациентов, получавших ABC-содержащие схемы АРТ. Относительный риск развития ИМ у пациентов, принимающих или недавно принимавших ABC, составил 1,9 (95% ДИ: 1,5–2,5) (*Lancet* 2008; 371:1417). Проведенный недавно повторный анализ данных, собранных в исследовании D:A:D, снова выявил эту связь (*JID* 2010; 201:318). При сравнении полученных в исследовании SMART данных 1019 пациентов, непрерывно получавших ABC-содержащую схему АРТ, и данных 2882 пациентов, получавших другие НИОТ, относительный риск возникновения острого инфаркта миокарда составил 4,3 (*JID* 2008; 197:1133). Также отмечалось, что замена ABC на TDF приводит к снижению индекса прироста (показателя ригидности стенок артерий) и уменьшению величины риска по Фремингемской шкале на 2% (*AIDS* 2010; 24:2403). **Аргументы против наличия связи между приемом ABC и риском развития ССЗ**: 1) риск сердечно-сосудистых заболеваний прослеживался только у пациентов, принимающих ABC или принимавших его в течение предшествующих 6 месяцев, что указывает на исчезновение риска после отмены ABC; 2) патофизиологический механизм развития сердечно-сосудистых нарушений неясен; 3) отсутствие корреляции между приемом ABC и концентрациями маркеров воспаления и свертывания крови (*AIDS Res Ther* 2010; 7:9; *AIDS* 2010; 24:f1; *AIDS* 2010; 24:1657); 4) в других исследованиях, в том числе при проведении объединенного анализа данных 14 683 получавших АРТ пациентов (из которых 9639 пациентов получали ABC), не было выявлено повышения риска развития ССЗ при приеме ABC (*Lancet* 2008; 371:1413); 5) FDA, проанализировав данные 26 контролируемых клинических исследований, включавших 9832 пациента, не выявило связи между приемом ABC и риском развития ОИМ (ОР = 1,06) (Ding X., 18-я конференция CROI, 2011 г.: тезисы 808); 6) в исследовании ACTG 5001/ALLRT, в котором проводился ретроспективный анализ данных 6 исследований ACTG с участием в общей сложности 3205 ранее не получавших АРТ пациентов (17 404 пациенто-года наблюдения, за которые было зарегистрировано 36 случаев ИМ), не было выявлено увеличения риска развития ИМ на фоне приема ABC (*CID* 2011; 52:429); 7) кроме того, даже если допустить существование такой связи, она может быть следствием более частого назначения ABC пациентам с метаболическим синдромом или почечной недостаточностью (*JID* 2010; 201:315).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 83%; алкоголь увеличивает уровни абакавира на 41% (клиническая значимость неизвестна). Проникает через гематоэнцефалический барьер (см. стр. 501).
- **$T_{1/2}$:** 1,5 часа (сыворотка крови); период полувыведения из клетки составляет 12–21 час. Период полувыведения из клетки карбовира трифосфата, активного метаболита абакавира, составляет >20 часов (*AIDS* 2002; 16:1196). Уровни в СМЖ: по степени проникновения в ЦНС относится к третьей категории из четырех (*Neurology* 2011; 76:693) (см. стр. 501).
- **Выведение:** 81% подвергается метаболизму алкогольдегидрогеназой и глюкуронилтрансферазой и выводится почками в виде метаболитов; 16% выводится с калом, и 1% в неизмененном виде с мочой. Система цитохрома P450 в метаболизме препарата не участвует. Скорость выведения препарата (клиренс) из плазмы крови зависит от веса тела, в связи с чем, предположительно, у пациентов с избыточным весом концентрации препарата в плазме крови могут быть ниже оптимальных значений (*Br J Clin Pharmacol* 2005; 59:183).
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности** не требуется (*Nephron* 2000; 87:186). *Тризивир* и *Эпзиком* (препараты с фиксированными дозами) не следует назначать пациентам с клиренсом креатинина <50 мл/мин, поскольку таким пациентам требуется снижение доз зидовудина и ламивудина.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Реакция гиперчувствительности (предостережение FDA в черной рамке).** Согласно результатам анализа данных получавших абакавир 30 595 участников клинических исследований и программ расширенного доступа, у 1302 (4,2%) из них была диагностирована или заподозрена реакция гиперчувствительности, в 19 случаях ставшая причиной смерти пациентов. Показатель смертности составил 0,03% (3/10 000) (*Clin Ther* 2001; 23:1603). Из 19 случаев смерти пациентов 6 случаев произошли при возобновлении приема препарата. Медиана времени от начала приема препарата, через которое появились первые клинические симптомы реакции гиперчувствительности, составила 9 дней; в 90% случаев реакция развивалась в течение первых 6 недель приема препарата. Клинические проявления реакции гиперчувствительности включают лихорадку

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

(обычно 39–40°C), кожную сыпь (макулопапулезную или уртикарную), повышенную утомляемость, общее недомогание, расстройство ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), боли в суставах, кашель и одышку. Сыпь возникает в 70% случаев (*CID* 2002; 34:1137). Изменения лабораторных показателей могут включать повышение активности креатинфосфокиназы, повышение показателей функции печени и лимфопению. При истинной реакции гиперчувствительности почти во всех случаях наблюдаются симптомы поражения двух и более органов (*Drug Saf* 2006;29:811).

- Предрасположенность к развитию реакции гиперчувствительности, по всей видимости, генетически обусловлена и связана с аллелем главного комплекса гистосовместимости (MHC) класса I, гаплотипом HLA-B*5701 (*Lancet* 2002; 359:727; *Lancet* 2002; 359:1121). В ходе ведущего исследования эффективности скринингового типирования на HLA-B*5701 — PREDICT — 1956 пациентам был выполнен скрининговый анализ на HLA-B*5701 перед началом приема ABC; результаты анализа на HLA-B*5701 конкретного пациента либо сообщались, либо не сообщались его лечащему врачу в зависимости от результата рандомизации. Пациентам, у которых подозревалось развитие РГЧ, проводилась кожная аллергическая проба для иммунологического подтверждения диагноза. Результаты приведены в таблице 5.6.

Таблица 5.6. Результаты исследования PREDICT (*NEJM* 2008; 358:9)

	Результаты анализа на HLA-B*5701	
	Известны	Неизвестны
Подозрение на РГЧ на основании клинических симптомов	3,4%	7,8%
РГЧ подтверждена результатами кожной аллергической пробы	0	2,7%

У всех пациентов, у которых РГЧ была подтверждена результатами аллергической пробы, был положительный результат типирования на HLA-B*5701, поэтому прогностическая ценность отрицательного результата составила 100% (*NEJM* 2008; 358:568). Специфичность составила 30–55%. Это означает, что при отрицательном результате типирования на HLA-B*5701 риск развития РГЧ к абакавиру почти полностью отсутствует. Все описанные в литературе случаи развития РГЧ у пациентов с отрицательными результатами скрининга на HLA-B*5701 не подтверждены должным образом (S. Mallal, частное сообщение, февраль 2011 г.). В клинические рекомендации для развитых стран в настоящее время включены следующие положения: 1) всем пациентам перед началом приема ABC следует выполнять скрининговое типирование на HLA-B*5701; 2) пациентам с положительным результатом анализа на HLA-B*5701 не следует назначать ABC ни при каких обстоятельствах; 3) пациентов с отрицательным результатом анализа на HLA-B*5701 перед началом приема ABC следует предупредить о возможности развития реакции гиперчувствительности к ABC несмотря на незначительность риска.

Частоты встречаемости гаплотипа HLA-B*5701 в разных этнических группах и разных географических зонах существенно различаются (*J HIV Ther* 2003; 8:36; *CID* 2006; 43:103): США: население с белой кожей — 8%, выходцы из Азии — 1%, афроамериканцы — 2,5%, латиноамериканцы — 2%; Южная Америка: 5–7%; Западная Европа: 5–7%; Великобритания: 8%; Ближний и Средний Восток: 1–2%; Индия: 5–20%; Китай: 0; Япония: 0; Таиланд: 4–10%; Австралия: 8%; Африка: <1%. Анализ результатов типирования 9720 пациентов в 272 европейских медицинских центрах показал, что HLA-B*5701 был обнаружен у 5% пациентов: у 6,5% пациентов европеоидной расы и у 0,4% пациентов негроидной расы (*Pharmacogenet Geonomics* 2010; 5:307).

Стоимость типирования на HLA-B*5701 в платных лабораториях составляет 90–130 долларов, также этот анализ выполняется в некоторых медицинских учреждениях, особенно принимающих участие в программах трансплантации. Результат типирования обычно сообщается через 3–10 дней, бывает либо положительным, либо отрицательным. В повторении типирования нет необходимости (поскольку это генетический анализ). Пациентам, которым ранее абакавир был отменен из-за РГЧ, не подтвержденной должным образом, и у которых впоследствии типирование не выявило аллеля HLA-B*5701, можно безопасно возобновить лечение ABC (*Antivir Ther* 2008; 13:1019).

Через несколько часов после возобновления приема абакавира у пациентов с истинной реакцией гиперчувствительности всегда развивается реакция, которая у 20% пациентов может напоминать анафилактический шок, с развитием артериальной гипотензии, бронхоспазма и (или) почечной

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

недостаточности (*AIDS* 1999; 13:999). Проводится симптоматическое лечение: инфузионная терапия, респираторная поддержка, диализ и т. п. Стероидные и антигистаминные препараты неэффективны. Возобновление приема абакавира в редких случаях может стать причиной смерти. О случаях развития реакций гиперчувствительности следует сообщать в Регистр случаев развития реакции гиперчувствительности к абакавиру (Abacavir Hypersensitivity Registry) по телефону 800-270-0425. Более подробную информацию можно получить, позвонив по телефону 800-334-0089.

Пациентов, даже тех, у кого скрининговое типирование на HLA-B*5701 показало отрицательный результат, необходимо предупреждать о том, что в случае появления двух и более характерных симптомов реакции гиперчувствительности (лихорадки, кожной сыпи, типичных симптомов со стороны ЖКТ, кашля, одышки, общих симптомов), особенно в течение первого месяца терапии, необходимо срочно обратиться к лечащему врачу. Памятки–предупреждения обычно выдаются в аптеках вместе с препаратом. Возможная тактика в неясных случаях при отрицательном результате типирования на HLA-B*5701 состоит в продолжении приема препарата под медицинским наблюдением, поскольку при развитии истинной реакции гиперчувствительности к ABC симптомы будут нарастать при продолжении приема препарата. Пластырь для постановки кожной аллергической пробы, применявшийся в исследовании PREDICT, в свободную продажу не поступает.

- **Другие побочные эффекты** абакавира: тошнота, рвота, общее недомогание, головная боль, диарея, анорексия.
- **Лактацидоз.** У пациентов, получающих абакавир, может развиться лактацидоз, но такие случаи редки, поскольку ABC, как и 3TC, FTC и TDF, характеризуется низкой аффинностью (сродством) к митохондриальной ДНК (*J Biol Chem* 2001; 276:40847).

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: (1) реакция гиперчувствительности к абакавиру; (2) лактацидоз.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Алкоголь увеличивает уровни абакавира на 41%; препарат не оказывает влияния на уровни алкоголя (*AAC* 2000; 283:1811). При одновременном приеме с TPV/r AUC абакавира уменьшается на 40%; клиническая значимость неизвестна. Возможный антагонизм с рибавирином; снижение частоты раннего вирусологического ответа при лечении гепатита C (не назначать или применять с осторожностью). Клиренс метадона повышается на 22%, что клинически незначимо. Применять в стандартной дозе.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В клинических стандартах DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных (www.mmhiv.com/link/2010-DHHS-Perinatal) абакавир отнесен к альтернативным препаратам, которые рекомендуется применять при необходимости замены AZT/3TC. По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности, на 1 января 2011 года, частота рождения детей с пороками развития у матерей, получавших абакавир в первом триместре беременности, составила 2,9% (21 случай на 717 беременностей) (www.apregistry.com). В экспериментах на грызунах при введении дозы, эквивалентной дозе для человека, превышающей терапевтическую в 35 раз, наблюдались пороки развития скелета и анасарка. Препарат проникает через плацентарный барьер у крыс. Исследования применения абакавира у беременных женщин показали, что AUC абакавира во время беременности не меняется, поэтому препарат следует назначать в стандартных дозах (*AIDS* 2006; 28:553).

АЦИКЛОВИР (Acyclovir)

(также фамцикловир и валацикловир)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Зовиракс* (ацикловир, GlaxoSmithKline), *Фамвир* (фамцикловир, Novartis), *Валтрекс* (валацикловир, GlaxoSmithKline). Выпускаются также непатентованные препараты ацикловира, валацикловира и фамцикловира.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- **Ацикловир (*Зовиракс*):** капсулы 200 мг по 0,97 долл.; таблетки: 400 мг по 2,17 долл., 800 мг по 4,21 долл.; суспензия, содержащая 200 мг препарата в 5 мл — 138 долл. за 480 мл.; флаконы с лиофилизатом для приготовления р-ра для в/в введения — 19,20 долл. за 1 г лиофилизата; мазь 5%: 15 г — 200 долл. (только фирменный препарат) (возможности применения ограничены); крем 5% — 173 долл.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Фамцикловир (*Фамвир*):** таблетки 125 мг по 5,80 долл., 250 мг по 6,30 долл. и 500 мг по 12,70 долл. за таблетку.
- **Валацикловир (*Валтрекс*):** таблетки: 500 мг по 8,21 долл., 1000 мг по 14,05 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический нуклеозидный аналог, производное гуанина.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 866-728-4368 (ацикловир и валацикловир).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Согласно рекомендациям CDC, пероральную терапию и профилактику инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, следует проводить ацикловиром, фамцикловиром или валацикловиром (*MMWR* 2010; 59:RR-12). В целом эти препараты считаются эквивалентными, хотя некоторые специалисты при лечении пациентов с иммунодефицитом отдают предпочтение валацикловиру и фамцикловиру (*Lancet* 2001; 353:1513). Ацикловир — единственный препарат этой группы, у которого есть форма для внутривенного введения. Приведены рекомендации из руководства CDC по лечению инфекций вирусом простого герпеса у ВИЧ-инфицированных 2010 года (*MMWR* 2010; 59 [RR12]:30–35) и из руководства, составленного CDC и IDSA, по лечению инфекций вирусом *varicella-zoster* у ВИЧ-инфицированных (*MMWR* 2004; 53[RR–15]:42–44). Также приведены сводные данные по активности разных противовирусных препаратов *in vitro* против вирусов герпеса.

ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА: (*MMWR* 2010; 59 [RR12]: 30–35): см. стр. 411–413.

- **Первый эпизод:** лечение показано всем пациентам, независимо от тяжести течения:
  - ◊ ацикловир 400 мг внутрь 3 раза в сутки или 200 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 7–10 дней, или
  - ◊ фамцикловир 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней, или
  - ◊ валацикловир 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней.
- **Супрессивная терапия (**у ВИЧ-инфицированных):
  - ◊ ацикловир 400–800 мг внутрь 2 или 3 раза в сутки, или
  - ◊ фамцикловир 500 мг внутрь 2 раза в сутки, или
  - ◊ валацикловир 500 мг внутрь 2 раза в сутки.
- **Эпизоды герпетической инфекции (**у ВИЧ-инфицированных):
  - ◊ ацикловир 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5–10 дней, или
  - ◊ фамцикловир 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–10 дней, или
  - ◊ валацикловир 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 5–10 дней.

Тяжелая или резистентная герпетическая инфекция: может потребоваться внутривенное введение ацикловира в дозе 5–10 мг/кг каждые 8 часов. Если высыпания сохраняются, необходимо проверить ВПГ на резистентность (*Arch Intern Med* 2003; 163:76). Штаммы ВПГ, резистентные к ацикловиру, как правило, чувствительны к фоскарнету, который вводится внутривенно в дозе 40 мг/кг каждые 8 часов до разрешения высыпаний. В качестве альтернативы, намного реже, применяют цидофовир в дозе 5 мг/кг в неделю. Для местных аппликаций можно назначить имиквимод или гель, содержащий 1% цидофовира (готовится в аптеке). Препараты для местного лечения наносятся 5 раз в сутки ежедневно.

Генитальный герпес у беременных: в большинстве случаев новорожденные заражаются герпесом от матерей, у которых в анамнезе не было эпизодов генитального герпеса (NEJM 1997; 337:509). Риск перинатального заражения наиболее высокий (30–50%), если беременная заразилась вирусом простого герпеса незадолго до родов; при наличии рецидивирующего генитального герпеса в анамнезе или при заражении в первой половине беременности риск намного ниже (*JAMA* 2003; 289:203).

- При сборе анамнеза у беременных следует спрашивать, были ли у них в прошлом герпетические высыпания на половых органах, а в некоторых клиниках всем беременным делают анализы на ВПГ данного типа. Безопасность применения ацикловира, фамцикловира и валацикловира во время беременности не установлена, однако накопленные данные свидетельствуют о безопасности применения ацикловира в первом триместре беременности (*Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 270:201). На основании этих наблюдений были составлены следующие рекомендации:
- беременным с первым эпизодом герпеса или с рецидивирующим герпесом назначать ацикловир внутрь; при тяжелом течении герпеса вводить ацикловир внутривенно;

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- ацикловир внутрь рекомендуется назначать женщинам с рецидивирующим герпесом для профилактики рецидива герпеса на поздних сроках беременности (*Obstet Gynecol* 2002; 10:71; *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:836; *Obstet Gynecol* 2003; 102:1396);
- женщины, у которых нет герпетических высыпаний на половых органах или продромальных симптомов, могут рожать через естественные родовые пути. При обнаружении симптомов генитального герпеса в начале родовой деятельности показано экстренное кесарево сечение.

ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ

Рекомендации руководства NIH, CDC и IDSA 2009 года (www.mmhiv.com/link/2009-OI-NIH-CDC-IDSA) (см. стр. 413–414) по лечению инфекции, вызванной VZV, у ВИЧ-инфицированных.

- **Опоясывающий лишай**: валацикловир 1 г внутрь 3 раза в сутки или фамцикловир 500 мг внутрь 3 раза в сутки или ацикловир 800 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 7–10 дней; может потребоваться более длительное лечение. Обширное поражение кожи или поражение внутренних органов: ацикловир 10–15 мг/кг в/в каждые 8 часов; с началом заживления высыпаний переход на пероральный прием валацикловира (1000 мг 3 раза в сутки), фамцикловира (500 мг 3 раза в сутки) или ацикловира (800 мг 5 раз в сутки) до завершения 10–14-дневного курса лечения.
- **Прогрессирующий некроз наружного отдела сетчатки:** ганцикловир 5 мг/кг в/в каждые 12 часов + фоскарнет 90 мг/кг в/в каждые 12 часов + ганцикловир 2 мг/0,05 мл интравитреально 2 раза в неделю и/или фоскарнет 1,2 мг/0,05 мл интравитреально 2 раза в неделю (в сочетании с АРТ).
- **Острый некроз сетчатки:** ацикловир 10 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 10–14 дней, затем валацикловир 1000 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 6 недель.
- **VZV, резистентный к ацикловиру:** фоскарнет 90 мг в/в каждые 8 часов.
- **Волосатая лейкоплакия полости рта (вирус Эпштейна–Барр):** показания к лечению неясны, однако некоторые пациенты обращаются по поводу лечения лейкоплакии, как правило, желая устранить косметический дефект. По результатам одного исследования, в ходе которого 18 пациентов получали валацикловир в дозе 1 г каждые 8 часов в течение 28 дней, клинический ответ наблюдался у 16 (89%) пациентов и вирусологический ответ также у 16 (89%) пациентов. Рецидив лейкоплакии через месяц после окончания курса терапии возник у 2 из 12 пациентов (17%) (*JID* 2003; 188:883). В качестве альтернативы можно применять крем пенцикловира 1% местно (*Oral Surg Oral Med*, *Oral Pathol*, *Oral Radid Endod* 2010; 110:611).
- **ВИЧ-инфекция:** некоторые исследователи отмечали слабое снижение (примерно на 0,5 lg копий/мл) вирусной нагрузки ВИЧ на фоне лечения ацикловиром (*Lancet Infect Dis* 2010; 10:455; *JAIDS* 2008; 59:77).

Таблица 5.7. Активность противовирусных препаратов против герпесвирусов

	Вирус простого герпеса	*Varicella- zoster*	Вирус Эпштейна-Барр	ЦМВ	Герпесвирусы человека 6 и 8-го типов
Ацикловир	++	+	+	—	—
Фамцикловир	++	+	+	—	—
Валацикловир	++	+	+	—	—
Ганцикловир	++	+	++	++*	+
Фоскарнет	+	+	++	++*	+
Цидофовир	+	+	++	++*	++

* Хорошая противовирусная активность по данным клинических исследований

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность ацикловира:** от 15% до 20% при приеме внутрь.
- **$T_{1/2}$ ацикловира:** 2,5–3,3 часа, концентрация в СМЖ составляет 50% от концентрации в сыворотке крови.
- **Выведение**: с мочой. См. в таблице 5.8 рекомендации по коррекции дозы ацикловира при почечной недостаточности.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.8. Режимы дозирования ацикловира при почечной недостаточности

Обычная доза	Клиренс креатинина	Режим дозирования
200 мг 5 раз в сутки	>10 мл/мин	200 мг 5 раз в сутки
	≤10 мл/мин	200 мг каждые 12 часов
800 мг 5 раз в сутки	10–50 мл/мин	800 мг каждые 8 часов
	<10 мл/мин	800 мг каждые 12 часов
5–10 мг/кг в/в каждые 8 ч	25–50 мл/мин	5–10 мг/кг каждые 12 часов
	10–25 мл/мин	5–10 мг/кг каждые 24 часа
	<10 мл/мин или гемодиализ	5 мг/кг каждые 24 часа

- **Фамцикловир.** Клиренс креатинина 40–59 мл/мин = 500 мг каждые 12 часов; 20–39 мл/мин = 500 мг каждые 24 часа; <20 мл/мин = 250 мг каждые 24 часа (в дни гемодиализа принимать после окончания сеанса гемодиализа).
- **Валацикловир.** Клиренс креатинина 30–49 мл/мин = 1 г каждые 12 часов; 10–29 мл/мин = 1 г каждые 24 часа; <10 мл/мин = 500 мг каждые 24 часа (в дни гемодиализа принимать после окончания сеанса гемодиализа).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: ацикловир, фамцикловир и валацикловир хорошо переносятся большинством пациентов.

- **В/в ацикловир:** раздражение и воспаление вены в месте введения, сыпь, тошнота и рвота, диарея, токсическое действие на почки и кристаллурия (особенно при быстром в/в введении, наличии заболевания почек или при одновременном применении других нефротоксических препаратов), головокружение, патологические изменения показателей функции печени, зуд и головная боль.
- **Терапия высокими дозами, особенно при почечной недостаточности.** Токсическое действие на ЦНС — возбуждение, спутанность сознания, галлюцинации, судорожные припадки, кома.
- **Редкие побочные эффекты:** тошнота, рвота, анемия, нейтропения, тромбоцитопения и артериальная гипотензия.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Повышает уровни меперидина и теофиллина.
- Пробенецид увеличивает период полувыведения ацикловира. Коррекция дозы не требуется.

БЕРЕМЕННОСТЬ. Ацикловир, фамцикловир и валацикловир относятся к категории B. Ацикловир не обладает тератогенным эффектом, однако при применении в высоких дозах способен вызывать повреждение хромосом. По результатам анализа данных Регистра CDC (в котором содержатся сведения об исходах беременности более чем 700 женщин, получавших ацикловир во время беременности) прием ацикловира во время беременности не приводит к увеличению частоты пороков развития плода (*MMWR* 1993; 42:806). CDC рекомендует применять ацикловир во время беременности при инфекциях, вызванных вирусом простого герпеса, и при инфекциях, вызванных вирусом *varicella-zoster*, при наличии показаний, перечисленных выше. Это препарат выбора для лечения инфекций, вызванных ВПГ, во время беременности, поскольку обширный опыт применения ацикловира свидетельствует о его безопасности (*Obstet Gynecol* 2005; 106:1341; *Obstet Gynecol* 2003; 102:1396). В настоящее время изучаются возможности применения этого препарата для профилактики герпетической инфекции у беременных.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

АЛБЕНДАЗОЛ (Albendazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Албенза* (GlaxoSmithKline)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 200 мг по 2,96 долл.

ПОКАЗАНИЯ И РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: микроспоридиоз, за исключением инфекций, вызванных *Enterocytozoon bieneusi* или *Vittaforma corneae*; 400 мг внутрь 2 раза в сутки с жирной пищей; отменять препарат после стабилизации количества лимфоцитов CD4 на уровне >200 мкл$^{-1}$ в течение >6 месяцев (*Руководство NIH/CDC/IDSA 2009 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков*; www.mmhiv.com/link/2009-OI-NIH-CDCIDSA).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: см. стр. 419. Албендазол (400 мг 2 раза в сутки пока количество лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл$^{-1}$) является высокоэффективным препаратом для лечения микроспоридиоза, вызванного *Encephalitozoon* (*Septata) intestinalis* (*Parasitol Res* 2003; 90 Suppl 1:S14; *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34:450), однако препарат неактивен в отношении *Enterocytozoon bieneusi*, который является возбудителем микроспоридиоза у больных СПИДом в 80% случаев. Уточнить вид возбудителя можно при помощи специального окрашивания (Uvitex-2B), электронной микроскопии или ПЦР, которые также применяют для определения вида возбудителя при диссеминированном микроспоридиозе и внутриглазной инфекции *E. cuniculi* (*Int J Med Microbiol* 2005; 294:529; *Ethiop Med J* 2005; 43:97). По данным некоторых исследований, при инфекции *E. bieneusi* может быть эффективен фумагиллин (*Transpl Infect Dis* 2009; 11:83).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** низкая (<5%), но всасывание увеличивается в 5 раз при приеме с жирной пищей по сравнению с приемом натощак. Следует принимать с жирной пищей.
- **$T_{1/2}$:** 8 часов.
- **Выведение:** метаболизируется в печени до албендазола сульфоксида, затем выводится, подвергаясь кишечно-печеночной циркуляции.
- Коррекция дозы при почечной недостаточности не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Побочные эффекты наблюдаются редко; к ним относятся обратимое нарушение функции печени, расстройства ЖКТ (боль в животе, диарея, тошнота, рвота), обратимая алопеция (выпадение волос), реакции гиперчувствительности (сыпь, зуд, лихорадка), обратимая нейтропения и токсическое действие на ЦНС (головокружение, головная боль). Некоторые специалисты рекомендуют осматривать пациентов и определять показатели функции печени каждые 2 недели. Сообщалось о случае развития панцитопении с летальным исходом (*Am J Trop Med Hyg* 2005; 72:291).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Албендазол проявляет тератогенные и эмбриотоксические свойства при применении у грызунов в дозе 30 мг/кг. Не рекомендуется применять во время беременности; для лечения микроспоридиоза предпочтительно назначать АРТ.

АМФОТЕРИЦИН B (Amphotericin B)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: парентеральная форма — непатентованные; форма для перорального применения больше не выпускается, но может быть приготовлена в аптеке.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: *Фунгизон*, флаконы по 50 мг — 17,00 долл. за флакон; *Абельцет* — 720 долл. за 100 мг; *Амфотек* — 160 долл. за 100 мг; *Амбизом* — 393 долл. за 100 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: амфотерный полиеновый макролид, обладающий активностью почти против всех патогенных и оппортунистических грибков.

ПОКАЗАНИЯ (см. таблицу 5.9)**.** В последние годы применение препарата было резко ограничено из-за опасений по поводу его нефротоксичности и в связи с возможностью замены на другие препараты, в том числе на позаконазол, вориконазол, каспофунгин и липидные формы амфотерицина. Препараты групп азолов и эхинокандинов вытеснили амфотерицин из схем лечения многих заболевания, для лечения которых он ранее применялся (*CID* 2006; 42:1289). Стандартный курс амфотерицина B по-прежнему рекомендуется в качестве терапии первого ряда при лечении криптококкового менингита.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРИЕМ. Суспензия для приема внутрь, содержащая 5–10 мг/мл амфотерицина B, для лечения кандидозного стоматита (молочницы) больше не выпускается, но может быть приготовлена в аптеке. Доза: 1–5 мл 4 раза в сутки; препарат следует размешивать во рту языком, стараясь не глотать как можно дольше, потом проглотить.

ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ. Стандартная доза составляет 0,3–1,5 мг/кг/сут; препарат вводят внутривенно медленно в течение ≥ 2–4 часов (*Br Med J* 2000; 332:579). В некоторых руководствах рекомендуется сначала проводить тест на гиперчувствительность к препарату. Для этого вводят пробную дозу (1 мг препарата, растворенного в 50 мл 5% раствора глюкозы, в течение 30 минут) и контролируют показатели сердечно-сосудистой деятельности в течение четырех часов. При криптококковом менингите амфотерицин B обычно назначают в дозе 0,7 мг/кг/сут в сочетании с флуцитозином. По-видимому, применение амфотерицина в более высокой дозе (1 мг/кг/сут) ускоряет элиминацию возбудителя (*CID* 2008; 47:131). Для предупреждения побочных эффектов, возникающих во время введения препарата, проводится премедикация НПВС +/- дифенгидрамином (димедролом) или гидрокортизоном в дозе 50–100 мг. При ознобе назначают меперидин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность.** Максимальные уровни в сыворотке крови при внутривенном введении стандартных доз составляют 0,5–2 мкг/мл. При приеме внутрь не происходит всасывания существенного количества препарата; концентрация в СМЖ составляет 3% от концентрации в сыворотке крови.
- **$T_{1/2}$:** 24 часа при в/в введении; после отмены препарат определяется в крови и моче еще около 4 недель.
- **Выведение:** в моче определяется в той же концентрации, что и в сыворотке крови; метаболизм неизвестен.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности** не требуется, но, по возможности, следует назначать липидные формы амфотерицина.

Таблица 5.9. Применение препаратов амфотерицина для лечения грибковых инфекций у ВИЧ-инфицированных (*Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков*)

Микозы	Препараты выбора	Схемы применения амфотерицина B
Аспергиллез (см. стр. 389)	Вориконазол	Амфотерицин B 1 мг/кг/сут в/в или Липидная форма амфотерицина B 5 мг/кг/сут в/в
Кандидоз Стоматит (см. стр. 392) Эзофагит (см. стр. 394)	Азолы Эхинокандины	Амфотерицин B 0,3 мг/кг/сут в/в или Амфотерицин B в форме суспензии 100 мг/мл, 1 мл 4 раза в день (прополоскать рот и проглотить) Амфотерицин B 0,3–0,7 мг/кг/сут в/в Липидная форма амфотерицина B 3–5 мг/кг/сут в/в
Кокцидиоидомикоз Легкой и умеренной степени тяжести Тяжелой степени (без поражения менингеальных оболочек) Менингит (см. стр. 398)	Азолы Амфотерицин B Флуконазол	Амфотерицин B 0,7–1,0 мг/кг/сут в/в Липидная форма амфотерицина B 4–6 мг/кг/сут в/в до клинического улучшения, затем назначить азол Амфотерицин B интратекально при неэффективности азолов
Криптококкоз Менингит (см. стр. 399)	Амфотерицин B + флуцитозин	Амфотерицин B 0,7 мг/кг/сут в/в Липидная форма амфотерицина B 4–6 мг/кг/сут в/в Фаза индукции: не менее 2 недель
Гистоплазмоз (см. стр. 414) От легкой до умеренной степени тяжести От умеренной степени тяжести до тяжелой степени (без поражения менингеальных оболочек)	Итраконазол Амфотерицин B	Липосомальный амфотерицин B 3 мг/кг/сут в/в Альтернативная схема: амфотерицин B 0,7 мг/кг/сут в/в или липидная форма амфотерицина B 5 мг/кг/сут в/в Продолжительность курса лечения: 2 недели или до клинического улучшения Липосомальный амфотерицин B 5 мг/кг/сут в/в в течение 4–6 недель
Менингит	Амфотерицин B	
Пенициллиоз (см. стр. 435) Не острое течение Острое течение	Итраконазол Амфотерицин B	Амфотерицин B 0,6 мг/кг/сут в/в в течение 2 недель

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. При приеме внутрь: сыпь, расстройство ЖКТ и аллергические реакции. Токсичность в/в формы зависит от дозы и при медленном введении проявляется в меньшей степени.

- Лихорадка и озноб обычно появляются через 1–3 часа и длятся до 4 часов после инфузии. Для уменьшения этих симптомов применяют гидрокортизон (10–50 мг добавляют в инфузионный раствор, но только при необходимости, поскольку гидрокортизон вызывает иммуносупрессию); сейчас все больше отдают предпочтение меперидину, ибупрофену и напроксену, которые следует принимать перед инфузией препарата.
- Снижение артериального давления, тошнота, рвота, обычно через 1–3 часа после инфузии; в этом случае облегчить состояние можно компазином.
- Токсическое действие на почки (до 80% больных) ± нефрокальциноз, потери калия, почечный канальцевый ацидоз. Для уменьшения нефротоксического действия препарата дозу следует повышать постепенно, обеспечить адекватную гидратацию, избегать приема других нефротоксических лекарств. Возможно, нефротоксическое действие уменьшает введение растворов натрия. При повышении азота мочевины крови до уровня >40 мг/дл и креатинина до уровня >3 мг/дл следует уменьшить дозу или отменить препарат, заменив его на менее нефротоксичную липидную форму.
- При гипокалиемии, гипомагниемии и гипокальциемии вводят растворы соответствующих электролитов.
- Нормоцитарная нормохромная анемия со снижением гематокрита в среднем на 9%.
- Флебиты и боль в местах инъекций: добавить в инфузионный раствор 1200–1600 ЕД гепарина.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Нефротоксическое действие усиливается при одновременном применении с другими нефротоксичными лекарственными препаратами — аминогликозидами, цисплатином, циклоспорином, возможно, тенофовиром, фоскарнетом, цидофовиром, метоксифлураном, ванкомицином; одновременное применение с кортикостероидами и диуретиками усугубляет гипокалиемию. Способен усиливать токсическое действие дигоксина, вызывая гипокалиемию.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. Не оказывает тератогенного действия ни у животных, ни у человека. Этот препарат предпочтительнее назначать в первом триместре беременности, чем азолы, при условии сопоставимой эффективности.

Таблица 5.10. Сравнение лекарственных форм амфотерицина B (*CID* 2003; 37:415; *NEJM* 1999; 340:764; *CID* 2002; 35:359)

Препарат	Амфотерицин B‡	Амфотек (ABCD)	Абельцет (ABLC)	Амбизом (LAmB)
Доза	0,5–1,2 мг/кг/сут	3–4 мг/кг/сут	2,5–5 мг/кг/сут	3–6 мг/кг/сут
Cmax (мкг/мл)	0,5–2	3,1	1,7	83
Обычная стоимость (СОЦ)†	17 долл./сут	280–300 долл./сут	800–850 долл./сут	950–1300 долл./сут
Побочные эффекты*				
Озноб	30%	53%	15–20%	18%
Повышение температуры >38°C	16%	27%	10–20%	7%
Повышение уровня креатинина до величины, более чем в 2 раза превышающей исходное значение	30–50%	10–25%	15–20%	19%

† СОЦ (средняя оптовая цена) рассчитана для следующих доз: 0,7 мг/кг для амфотерицина и 5 мг/кг для липидных форм амфотерицина.
* Данные о побочных реакциях препаратов основаны на результатах сравнительных исследований *Амбизома* и амфотерицина, а также *Амфотека* и амфотерицина.
‡ Амфотерицин B рекомендуется применять для лечения криптококкового менингита.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: (*CID* 2009; 49:1721; *CID* 2003; 37:415; *Medicine* 2010; 89:236; *CID* 2001; 32:686; *CID* 2005; 41:1448; *CID* 2010; 50:291).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Липидные формы амфотерицина B (см. таблицу 5.10):

- ***Абельцет*** **(ABLC) (Enzon, Inc.):** липидный комплекс амфотерицина B с двумя фосфолипидами (димиристоилфосфатидилхолином [ДМФХ] и димиристоилфосфатидилглицеролом [ДМФГ]).
- ***Амфотек*** **(ABCD) (Three Rivers Pharmaceuticals, Inc.):** коллоидная взвесь амфотерицина B с сульфатом холестерина.
- ***Амбизом*** **(LAmB) (Astellas Pharma US, Inc.):** липосомальный амфотерицин B, который представляет собой истинную липосомальную формулу.

ПРЕИМУЩЕСТВА. По сравнению с амфотерицином B эти лекарственные формы обладают, прежде всего, более низкой нефротоксичностью и не вызывают реакций, связанных с внутривенным введением (*NEJM* 1999; 340:764). Результаты сравнительных исследований показали, что липидные формы амфотерицина B, особенно *Амбизом*, не уступают по эффективности амфотерицину B, а в некоторых случаях и превосходят его. Единственная причина, препятствующая широкому применению этих препаратов — их высокая цена. Стоимость лечения амфотерицином B в стандартных дозах составляет 17 долл. в сутки, тогда как лечение липидными формами амфотерицина B (в стандартных дозах) будет стоить уже 300–700 долларов в сутки (СОЦ). Однако применение липидных форм амфотерицина для лечения многих инфекций, возможно, экономически оправдано, поскольку они реже вызывают почечную недостаточность, в том числе с возникновением показаний к проведению диализа (*CID* 2001; 32:686; *CID* 2003; 37:415; *CID* 2009 49:1721; *Medicine* 2010; 89:236). Относительные преимущества липидных форм амфотерицина B приведены в таблице 5.10.

АМПРЕНАВИР (Amprenavir, APV) — см. «Фосампренавир», стр. 267.

Ампренавир больше не выпускается.

АНКОБОН (Ancobon) — см. Флуцитозин (стр. 265)

АНДРОГЕЛЬ (AndroGel) — см. Тестостерон (стр. 367)

АТАЗАНАВИР (Atazanavir, ATV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Реатаз* (ViiV Healthcare)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: азапептидный ингибитор протеазы (*CID* 2004; 38:1599)

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** атазанавир в капсулах по 100, 150, 200, 300 мг.
- **Режимы приема:** ATV — 400 мг 1 раз в сутки (только пациентам, ранее не получавшим ИП); ATV/r — 300/100 мг 1 раз в сутки (предпочтительно). ATV/r следует назначать в дозе 300/100 мг (атазанавир, усиленный ритонавиром) в сочетании с TDF. ATV/r следует назначать в дозе 400/100 мг/сут в сочетании с EFV. В сочетании с TDF и H_2-блокаторами ATV/r следует назначать в дозе 400/100 мг/сут.
- **СОЦ:** 1131 долл. в месяц.

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать во время еды.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: необходима кислая среда в желудке; не назначать одновременно с ингибиторами протонной помпы (омепразолом и т. д.). Необходимо выдерживать определенные интервалы времени между приемом атазанавира и приемами антацидов, H_2-блокаторов и т. д.; см. «Предупреждения».

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы, за исключением пациентов на гемодиализе, которые должны получать только атазанавир, усиленный ритонавиром, поскольку у них концентрации атазанавира существенно ниже (Agarwa S., 8-я Международная конференция по клинико-фармакологическим аспектам лечения ВИЧ-инфекции, 2007 г.; тезисы 2).

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: пациентам, у которых по шкале Чайлда-Пью насчитывается 7–9 баллов, атазанавир назначают в дозе 300 мг 1 раз в сутки (клинические данные ограничены), если же количество баллов больше 9, то атазанавир противопоказан.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при комнатной температуре, 15–30°C.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-861-0048 (пн–пт, 8:00–17:00 по центральному поясному времени)

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- Не следует назначать атазанавир без усиления ритонавиром в комбинациях с TDF, EFV, ETR и NVP (*JAC* 2005; 56:380); при назначении комбинации атазанавира и диданозина следует использовать диданозин в кишечнорастворимых капсулах (EC), но не в виде лекарственных форм, содержащих буферные вещества.
- Атазанавир следует с осторожностью комбинировать с препаратами, удлиняющими интервал QTc (корригированный интервал QT); при лечении кларитромицином следует уменьшить дозу кларитромицина вдвое или назначить альтернативный препарат, например, азитромицин.
- При одновременном назначении атазанавира с ингибиторами протонной помпы (ИПП) принимать ИПП (максимальная доза омепразола составляет 20 мг) следует за 12 часов до приема ATV/r (только при условии, что это первая схема АРТ). Если данная схема АРТ не первая, лучше не назначать ИПП одновременно с ATV/r, либо соблюдать не менее чем 10-часовой интервал между приемами ИПП и ATV/r (*HIV Med* 2007; 8:335)
- При одновременном приеме с блокаторами H2-рецепторов принимать H2-блокатор через 2 часа после приема ATV/r.
- При одновременном приеме с антацидами: принимать атазанавир либо за 2 часа до, либо не менее чем через 1 час после приема антацидов.
- Прием во время еды увеличивает AUC атазанавира на 70%.
- Заболевания печени: см. ниже указания по коррекции доз препарата (в разделе о фармакокинетике препарата).

ПРЕИМУЩЕСТВА: (1) мощное противовирусное действие, особенно при усилении ритонавиром; (2) удобный режим приема (1 раз в сутки) и наименьшее количество капсул на один прием по сравнению с остальными ИП; (3) пренебрежимо малое влияние на чувствительность тканей к инсулину и концентрации липидов в крови даже при усилении ритонавиром; (4) уникальная основная мутация резистентности к атазанавиру (I50L) не обеспечивает перекрестной резистентности к остальным ИП; (5) в целом хорошо переносится (редко вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ); (6) у ранее не получавших АРТ пациентов ATV-содержащие схемы с двумя НИОТ не уступали или даже превосходили по вирусологической эффективности другие схемы АРТ в клинических исследованиях.

НЕДОСТАТКИ: (1) вызывает непрямую гипербилирубинемию — без серьезных последствий, однако может развиться желтуха или пожелтение склер (<5–7%); (2) лекарственные взаимодействия — см. «Предупреждения»; (3) необходимость принимать препарат во время еды и зависимость всасывания препарата от кислотности желудочного сока; (4) необходимость усиления ритонавиром при одновременном приеме с TDF (или ННИОТ).

ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Исследования с участием пациентов, ранее не получавших АРТ: см. таблицу 5.11.
- **Исследования, в которых изучались последствия замены одной схемы АРТ на другую.** В исследовании **ATAZIP** 248 пациентов с достигнутой супрессией вируса на фоне LPV/r-содержащей АРТ были рандомизированы в группу продолжения приема прежней схемы АРТ и группу перехода на ATV/r-содержащую схему АРТ. Через 48 недель в группе приема LPV/r частота вирусологической неэффективности лечения была выше (20% и 17% соответственно) (p=0,002), а в группе ATV/r отмечалось статистически значимое снижение уровней триглицеридов и общего холестерина (*JAIDS* 2009; 51:29).
- Исследование, в котором изучалась эффективность монотерапии ATV/r для поддержания ранее достигнутого вирусологического ответа. Исследование ACTG 5201 — открытое пилотное одногрупповое исследование для оценки эффективности ATV/r в дозе 300/100 мг 1 раз в сутки в качестве монотерапии у пациентов, у которых ранее был достигнут вирусологический ответ (вирусная нагрузка <50 копий/мл), сохраняющийся в течение ≥48 недель на фоне приема ИП-содержащей схемы АРТ (*JAMA* 2006; 296:806). Через 24 недели у 31 из 34 пациентов (91%) виру-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

сологический ответ на терапию сохранялся. Исследование на резистентность к препаратам штаммов ВИЧ, выделенных у трех пациентов с вирусологической неэффективностью лечения, не выявило мутаций резистентности к ИП (см. таблицу 4.21).

- В исследовании **ARIES** пациенты с вирусной нагрузкой <50 копий/мл на фоне приема ATV/r+ABC/3TC были рандомизированы в группы продолжения приема ATV/r (300/100 мг 1 раз в сутки) или не усиленного ритонавиром ATV (400 мг 1 раз в сутки). Через 84 недели (через 48 недель после рандомизации) частота сохраняющегося вирусологического ответа (вирусная нагрузка <50 копий/мл) составила 181/220 (86%) в группе, получавшей не усиленный ритонавиром ATV, и 169/209 (81%) в группе, получавшей ATV/r. Общая частота случаев вирусологической неэффективности составила 2%, и у этих 8 пациентов не было выявлено мутаций резистентности вируса к ИП. Прирост количества лимфоцитов CD4 и профиль побочных эффектов были сопоставимы в обеих группах, однако показатели уровней липидов были лучше в группе, получавшей ATV, не усиленный ритонавиром (*AIDS* 2010; 24:2019).
- **Сравнение ATV и ATV/r.** В исследовании **BMS 089** сравнивалась эффективность ATV (400 мг/сут) и ATV/r (300/100 мг/сут) у ранее не получавших АРТ пациентов. Результаты исследования продемонстрировали явное фармакологическое преимущество усиления ритонавиром и неблагоприятное влияние ритонавира на липидный баланс; однако исследование было недостаточно мощным, чтобы выявить разницу в вирусологических исходах лечения (*JAIDS* 2008; 47:161) (см. таблицу 5.12). По результатам исследования были сделаны выводы о том, что терапия усиленным ритонавиром ATV предпочтительнее терапии не усиленным ритонавиром ATV, и они сопоставимы по вирусологической и иммунологической (приросту количества лимфоцитов CD4) эффективности, но в то же самое время усиленный ритонавиром ATV в большей степени повышает уровни липидов крови и чаще вызывает желтуху. Эти побочные эффекты коррелировали с величиной наименьшей концентрации ATV в фазе «плато», достигаемой при усилении ритонавиром.
- **Исследование CASTLE: сравнение эффективности ATV/r и LPV/r у ранее не получавших АРТ пациентов.** В этом исследовании сравнивались ATV/r (300/100 мг 1 раз в сутки) и LPV/r (400/100 мг 2 раза в сутки) у 883 пациентов, ранее не получавших АРТ (*Lancet* 2008; 372:646). Все пациенты также получали TDF/FTC. Через 48 недель были получены сравнимые показатели вирусологической эффективности (78% и 76% соответственно) и лучшие результаты в отношении изменений липидного баланса, частоты диареи и качества жизни в группе, получавшей ATV/r (*Lancet* 2008; 373:646). Интересно, что ATV/r был одинаково вирусологически эффективен в подгруппах пациентов с разным исходным количеством лимфоцитов CD4, но частота вирусологического ответа на схему с LPV/r у пациентов с исходно низким количеством лимфоцитов CD4 была ниже (63% и 78% соответственно при исходном количестве лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$). Результаты исследования, полученные через 96 недель (*JAIDS* 2010; 53:323), приведены в таблице 5.13. Результаты другого анализа данных исследования CASTLE показали, что применение ATV/r-содержащей АРТ более экономически эффективно, чем применение LPV/r-содержащей АРТ (*Scand J Infect Dis* 2011; 43:304).
- **Сравнение ATV/r и EFV.** Исследование ACTG 5202 представляло собой открытое исследование, в котором 1400 участников были рандомизированы в группы приема ATV/r и EFV, после чего участники каждой группы были дополнительно рандомизированы для приема TDF/FTC или ABC/3TC. Рандомизация была стратифицирована по уровню исходной вирусной нагрузки: больше или меньше 100 000 копий/мл. С данных участников с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл была досрочно снята маска после того, как было обнаружено, что в этой страте у пациентов, получавших TDF/FTC, частота вирусологического ответа была выше, чем у пациентов, получавших ABC/3TC (см. «Абакавир»). Общие результаты через 96 недель показали сопоставимые величины вирусологического ответа (снижения вирусной нагрузки до уровня <200 копий/мл) у пациентов, получавших ATV/r и EFV: 83% и 85% соответственно, а также не отмечалось статистической разницы в показателях вирусологического ответа при применении ATV/r в комбинации с TDF/FTC (89%) и в комбинации с ABC/3TC (83%) (*Ann Intern Med* 2011; 154:445). В группе ATV/r меньше повышался уровень холестерина ЛПНП и обнаруживалось меньше основных мутаций резистентности в случаях вирусологической неэффективности лечения: (41/71 (65%) в группе EFV по сравнению с 12/83 (16%) в группе ATV/r): среди 12 мутаций резистентности, выявленных у пациентов с неэффективностью схем с ATV/r, было 11 мутаций 184V и только одна мутация резистентности к ИП (88N/S) (см. таблицу 4.14).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.11. Клинические исследования ATV в группах пациентов, ранее не получавших АРТ, и в группах пациентов после вирусологической неэффективности лечения

Исследование	Схема	*N*	Продолжительность (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–400 копий/мл
BMS 034 Пациенты, ранее не получавшие АРТ (*JAIDS* 2004; 36:1011)	ATV (400 мг/сут) + AZT/3TC	286	48	32%*	70%
	EFV + AZT/3TC	280		37%*	64%
BMS AI 424-008 Пациенты, ранее не получавшие АРТ (информация из листка-вкладыша в упаковку с препаратом)	ATV + AZT/3TC	181	48	33%	67%
	NFV + AZT/3TC	91		38%	59%
BMS AI 424-007 Пациенты, ранее не получавшие АРТ (*JAIDS* 2003; 32:18)	ATV + ddI/d4T	103	48	36%	64%
	NFV + ddI/d4T	103		39%	56%
CASTLE Пациенты, ранее не получавшие АРТ (*Lancet* 2008; 372;646; JAIDS 2010; 53:323)	ATV/r (300/100 мг 1 р/сут) + TDF/FTC	440	96	74%‡	—
	LPV/r (400/100 мг 2 р/сут) + TDF/FTC	443		68%	—
BMS 089 Пациенты, ранее не получавшие АРТ (*JAIDS* 2008; 47:161)	ATV + d4T /3TC	105	96	55%	70%
	ATV/r + d4T /3TC	95		65%	75%
ALERT Пациенты, ранее не получавшие АРТ (*AIDS Res Ther* 2008; 5:5)	ATV/r + TDF/FTC	53	48	75%	79%
	FPV/r (1400/100 мг) + TDF/FTC	53		83%	87%
BMS 043 После неэффективности одной схемы АРТ на основе ИП (*CID* 2004; 38:1599)	ATV (400 мг/сут) + 2 НИОТ	144	24	59%	—
	LPV/r + 2НИОТ	146		77%‡	—
BMS 045† После неэффективности двух и более схем АРТ, включавших ≥1 ИП (*AIDS* 2006; 20:711)	ATV/r (300/100 мг 1 р/сут) + 2 НИОТ	120	96‡	56%	—
	LPV/r + 2 НИОТ	123		58%	—
	SQV (1200 мг 1 р/сут) + ATV (400 мг 1 р/сут) + 2 НИОТ	115		38%‡	—
AI 424-009 После неэффективности АРТ (*AIDS* 2003; 17:1339)	ATV/SQV (400/1200 мг 1 р/сут) + 2 НИОТ	34	48	—	41%
	ATV/SQV (600/1200 мг 1 р/сут) + 2 НИОТ	28		—	29%
	SQV/r (400/400 мг 2 р/сут) + 2 НИОТ	23		—	35%
ARIES Сравнение ATV и ATV/r после 36 недель приема ATV/r (*AIDS* 2010; 24:2019)	ATV/r (300/100 мг 1 р/сут) + ABC/3TC	209	48	81%	86%
	ATV (400 мг 1 р/сут) + ABC/3TC	210		86%	92%
ACTG 5202 (*Ann Intern Med* 2011; 154:445)	ATV/r + TDF/FTC или ATV/r + ABC/3TC	702	96	—	90% 85%
	EFV + TDF/FTC или EFV + ABC/3TC	698		—	91% 91%

* Низкая частота снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл связана с использованием неподходящих пробирок для забора крови на этот анализ (J Clin Virol 2006; 35:420).

‡ В группе, получавшей SQV/ATV, вирусологический ответ был недостаточным, и участие пациентов этой группы в исследовании было прекращено досрочно.

† Снижение более чем на 1 lg копий/мл или до уровня <400 копий/мл.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.12. Исследование BMS 089: Сравнение ATV и ATV/r (JAIDS 2008; 47:161)

	ATV n = 94	ATV/r n = 103
Результаты через 48 недель		
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	70%	75%
Количество лимфоцитов CD4 (медиана прироста)	+189	+224
Изучение фармакокинетики		
Наименьшая концентрация препарата в фазе «плато» (C trough) (среднее геометрическое, нг/мл)	127	670
Коэффициент подавления	9	53
Изменения липидов крови		
Общий холестерин (мг/дл)	+8%	+16%
Триглицериды (мг/дл)	+10%	+45%

Таблица 5.13. Исследование CASTLE: сравнение эффективности ATV/r и LPV/r у ранее не получавших АРТ пациентов — результаты через 96 недель (JAIDS 2010; 53:323).

	ATV/r n = 440	LPV/r n = 443
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	74%	68%
Исходное количество лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$	78%	58%*
Исходная вирусная нагрузка >100 000 копий/мл	74%	66%
Количество лимфоцитов CD4 (медиана)†	+219	+219
Липиды крови (% повышения)		
Холестерин	+16%	+29%
Холестерин ЛПНП	+32%	+40%
Триглицериды	+23%	+49%
Отмена АРТ по причине побочных эффектов	3%	5%
Формирование мутаций резистентности на фоне неэффективности лечения		
Основные мутации резистентности к ИП	1/28	0/29
184V	5	7

* $p \leq 0{,}05$

† Данные через 48 недель

Схемы без НИОТ: см. стр. 125–126.

- **ATV+RAL:** В исследовании **SPARTAN** пациенты с вирусологической неэффективностью или непереносимостью АРТ были рандомизированы в группу приема ATV 300 мг 2 раза в сутки (не усиленного ритонавиром) + RAL 400 мг 2 раза в сутки (N=63) и в группу приема стандартной АРТ (TDF/FTC + ATV/r) (n=31). В исследование включались пациенты, ранее не получавшие RAL, у которых не было мутаций резистентности вируса к ИП, и которым не требовалось лечение ингибиторами протонной помпы. Исследование было прекращено досрочно по причине высокой частоты формирования резистентности вируса у пациентов с неэффективностью лечения и высокой частоты развития желтухи. При обследовании 22 пациентов были получены хорошие фармакокинетические показатели для обоих препаратов, однако отмечались существенные различия в индивидуальной переносимости (*Drug Monit* 2010; 32:782).
- **ATV/r + MVC:** см. стр. 127, 302.
- **SPARTAN (ATV+RAL):** см. стр. 128, 335.
- **ATV+RAL+3TC:** в исследовании фармакокинетики схемы ATV+RAL+3TC с участием 17 пациентов было выявлено, что терапевтические уровни RAL и вирусологический ответ достигаются при применении схемы ATV (600 мг) + RAL (800 мг) + 3TC или FTC (Jansen A., конференция

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

CROI 2011 г.; тезисы 634).

- Неэффективность нескольких схем АРТ.
- В исследовании **BMS 045** пациенты, у которых были неэффективны две и более схемы АРТ, включавшие ≥1 ИП, НИОТ или ННИОТ, были рандомизированы в группы приема TDF + НИОТ + либо LPV/r (400/100 мг 2 раза в сутки), либо SQV/ATV (1200/400 мг 1 раз в сутки), либо ATV/r (300/100 мг 1 раз в сутки). Результаты через 24 недели выявили неприемлемо низкую частоту вирусологического ответа в группе SQV/ATV, и этим пациентам было разрешено заменить схему терапии (*AIDS* 2006; 20:711). Результаты, полученные через 96 недель в двух оставшихся группах, показали, что эти схемы сопоставимы по вирусологической эффективности, однако у пациентов, получавших ATV/r, гиперлипидемия была менее выражена и реже возникала диарея 2–4 степени тяжести по классификации побочных эффектов по сравнению с группой LPV/r (3% и 13% соответственно). Результаты приведены в таблице 5.11.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. В присутствии ATV/r происходит селекция 13 мутаций: **10F/I/V, 16E, 33F/I/V, 46I/L,** 54L/V/M/T, **I50L**, **60E**, 62V, 71I/T/L, 82A/T, **84V, 85V**, 90M, 93L. Мутации, выделенные жирным шрифтом, учитываются при оценке резистентности вируса к ATV по балльной шкале. Вирусологический ответ на схемы АРТ, включающие усиленный ритонавиром ATV, наблюдался у 100% пациентов при наличии у ВИЧ не более одной из перечисленных мутаций, у 80% пациентов при наличии у ВИЧ двух мутаций, и у 42% пациентов при наличии у ВИЧ трех мутаций. Не было зарегистрировано ни одного случая вирусологического ответа при наличии у ВИЧ четырех и более мутаций (*AIDS* 2006; 20:35). Другая балльная шкала оценки резистентности к ATV включает мутации 16E, 32I, 20I/M/R/T/V, 53L/Y, 64 L/M/V, 71I/T/V, 85V и 93 L/M. Наличие одной, двух или трех мутаций из этого списка снижает частоту вирусологического ответа до 67%, 6% и 0% соответственно. В более позднем руководстве IAS-USA по интерпретации профилей резистентности (декабрь 2010 года) перечислены только три основные мутации резистентности к ATV: 50L, 84V и 88S с примечанием, что «для значимого снижения вирусологического эффекта часто необходимо накопление нескольких мутаций резистентности» (*Top HIV Med* 2010; 18:158). У ранее не получавших лечения пациентов на фоне приема не усиленного ритонавиром ATV формируются штаммы ВИЧ с мутацией резистентности I50L, специфичной для атазанавира. Эта мутация не вызывает перекрестной резистентности к другим ИП, включая фосампренавир, для которого специфична мутация I50V. Мутация I50L снижает чувствительность вируса к атазанавиру в 10 раз (медиана), снижает репликативную способность вируса до 0,3–42% от репликативной способности контрольного (дикого) штамма и повышает чувствительность к другим ИП (хотя клиническая значимость данного феномена неясна) (*AAC* 2005; 49: 3825). Из 78 случаев вирусологической неэффективности, зарегистрированных в клинических исследованиях, в 23 случаях были выявлены одновременно и фенотипическая устойчивость вируса, и наличие мутации I50L (*JID* 2004; 189: 1802). Мутация I50L часто сочетается с мутацией 71V, которая повышает чувствительность вируса к другим ИП *in vitro* (*AAC* 2005; 49: 3825).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание.** Препарат всасывается в кислой среде, поэтому для обеспечения оптимальной биодоступности принимать его следует во время еды, когда происходит выделение кислого желудочного сока. Биодоступность препарата колеблется в широких пределах. При приеме препарата с пищей AUC увеличивается на 70%. Установлена корреляция между вирусологическим ответом и минимальными концентрациями атазанавира >150 нг/мл (*AIDS Patient Care STDS* 2008; 22:7). Усиление ритонавиром (300/100 мг) увеличивает AUC атазанавира в 3–4 раза, а C_{min} — в 10 раз (*Clin Pharmacokin* 2005; 44:1035).
- **Распределение.** 86% препарата связывается с белками крови. Отношение концентраций в СМЖ и плазме крови составляет 0,002–0,02. В семенную жидкость проникает плохо: отношение концентраций в семенной жидкости и плазме крови составляет 0,1 (*AAC* 2007; 51: 335). По степени проникновения в ЦНС относится ко второй категории из четырех (*Neurology* 2011; 76:693) (см. стр. 501).
- Период полувыведения из сыворотки крови: 7 часов.
- **Выведение.** Является ингибитором и субстратом для изофермента 3A4 системы цитохрома P450, ингибитор процесса глюкуронизации. Метаболизируется в печени, метаболиты выводятся с желчью; только 13% препарата выводится с мочой в неизмененном виде.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. В целом препарат хорошо переносится; в одном крупном исследовании (BMS 008) только 2% пациентов прекратили прием препарата из-за побочных эффектов.

- **Наиболее частые побочные эффекты:** обратимое повышение уровня **непрямого билирубина**, обусловленное ингибированием изофермента УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1A1, наблюдается у 22–47% пациентов; этот побочный эффект не влечет за собой значимых клинических последствий, однако может привести к появлению желтухи (у 7% пациентов, получающих атазанавир). Установлена зависимость между уровнем неконъюгированного билирубина и минимальным уровнем атазанавира в плазме крови (*HIV Clin Trials* 2008; 9:213). Повышение уровня билирубина до уровня ≥0,3 мг/дл служит косвенным признаком хорошего соблюдения режима приема атазанавира (*AIDS* 2005; 19:1700). Пациентам с поздними стадиями болезни печени, по-видимому, безопасно назначать ATV/r (*AIDS* 2011; 25:1006). Тем не менее, установлена сильная связь между генетическими вариациями, определяющими метаболизм ATV, и прекращением приема ATV/r (*CID* 2011; 203:246). Анализ данных исследования CASTLE, полученных через 96 недель, показал, что прием ATV/r значительно чаще прекращают женщины, чем мужчины (22% и 15% соответственно) (*JAC* 2011; 66:383).
- **Редкие побочные эффекты:** расстройство ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе), сыпь (развивается у 1–6% пациентов, редко тяжелая) (*Can J Infect Dis Med Microbiol* 2009; 20:e10); повышение активности трансаминаз.
- **Удлинение интервалов QTc и PR**; может возникнуть бессимптомная атриовентрикулярная блокада первой степени. У пациентов, которые получали ATV/r в дозе 300/100 мг 1 раз в сутки в рамках клинических исследований, наблюдалось незначительное увеличение интервала PR в среднем на 3 мс без изменений в течение месяца наблюдения (*HIV Med* 2006; 7:317). Необходимо следить за изменениями интервала PR у пациентов с нарушениями сердечного ритма и пациентов, получающих другие препараты, способные влиять на проводящую систему сердца, например, дилтиазем, верапамил, саквинавир, кларитромицин (в случае одновременного приема с атазанавиром кларитромицин и дилтиазем назначают в половинной дозе, а затем постепенно повышают дозу до достижения лечебного эффекта). Следует рассмотреть возможность назначения альтернативных препаратов, например, азитромицина.
- **Метаболические осложнения и липодистрофия:** ATV и, в меньшей степени, ATV/r, по-видимому, «благоприятны для сердечно-сосудистой системы», поскольку 1) оказывают незначительное влияние или вообще не влияют на уровни липидов в крови (*AIDS* 2006; 20:711; *JAIDS* 2005; 39:174); 2) оказывают незначительное влияние или вообще не влияют на резистентность тканей к инсулину (*AIDS* 2006; 20:1813); 3) на фоне лечения ATV не происходит повышения уровней биомаркеров, указывающих на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (*AIDS* 2010; 24:2657); 4) в обсервационном исследовании на фоне приема ATV/r наблюдалось уменьшение толщины комплекса интима-медия сонной артерии (*AIDS* 2010; 24:2797). В исследовании ACTG 5224 сравнивалась частота накопления висцерального жира у участников исследования ACTG 5202 (MCComsey C., конференция CROI 2011 г.: тезисы 77). У пациентов, получавших ATV/r, накопление жира на туловище было более выраженным, чем у пациентов, получавших EFV.
- **ATV-ассоциированная болезнь почек — уролитиаз:** ATV иногда вызывает уролитиаз, предположительно вследствие преципитации препарата, приводящей к кристаллурии по механизму, аналогичному формированию кристаллов в моче при приеме индинавира (*NEJM* 2006; 355:2158; AIDS 2006; 20:2131; *AIDS* 2007; 12:1060; *AIDS* 2007; 21:1215; *CID* 2007; 45:e105). Около 7% ATV выделяется почками, и ATV плохо растворяется в моче. Спектрофотометрический анализ камней в мочевых путях показал наличие кристаллов ATV и отсутствие метаболитов. Камни желтого цвета, хрупкие и рентгенопрозрачные. В одном исследовании частота образования камней составила 11/1134 пациентов или 1/100 пациентов; при продолжении приема ATV у 6 пациентов с симптоматическим уролитиазом рецидив отмечался только у одного пациента (*CID* 2007; 45:e105). В когортном исследовании EuroSIDA при анализе данных 6843 ВИЧ-инфицированных пациентов было установлено, что на фоне приема ATV-содержащих схем АРТ риск снижения исходной величины клиренса креатинина более чем на 25% составляет 1,2 в год (p <0,0003) (*AIDS* 2010; 24:1667) после внесения поправок на факторы, ассоциированные с хронической болезнью почек. Эта величина риска превышает частоту развития хронической болезни почек, ассоциированной с приемом TDF,которая составляет 1,16 в год (*AIDS* 2010; 24:1667).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Интерстициальный нефрит:** сообщалось о случаях интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности (*Am J Kidney Dis* 2004; 44:e81; *Virchows Arch* 2007; 450:665; *Antivir Ther* 2011; 16:119). В когортном исследовании EuroSIDA при анализе последовательно полученных данных от 6842 пациентов было обнаружено, что у 225 пациентов, получавших ATV/r (3,3%), развилась хроническая почечная недостаточность; относительный риск составил 1,21 (95%-й ДИ: 1,09–1,34; *p*=0,0003) (*AIDS* 2010; 24:1667).

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: нет.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **ATV/r не следует назначать одновременно с астемизолом, алфузозином, бепридилом, цизапридом, эрготамином, флутиказоном, индинавиром, хинидином, иринотеканом, ловастатином, мидазоламом*, невирапином, пимозидом, питавастатином, ингибиторами протонной помпы, пропафеноном, флекаинидом, амиодароном, рифампином, симвастатином, триазоламом, ранолазином, терфенадином и препаратами зверобоя.**

* Противопоказан прием **мидазолама внутрь**. Мидазолам можно вводить в/в при условии тщательного медицинского наблюдения.

- **Коррекция доз** (атазанавир применять в стандартных дозах, если не указано иное). **Рифабутин:** 150 мг каждые 24–48 часов. По возможности проводить МСК рифабутина. **Кларитромицин:** увеличивает AUC кларитромицина на 94% и может вызвать удлинение интервала QTc; применять кларитромицин в половинной дозе или заменить его азитромицином. **Оральные контрацептивы:** AUC эстрадиола увеличивается на 48%, а AUC норэтиндрона увеличивается на 110%; назначать не более 30 мкг/сут этинилэстрадиола одновременно с ATV и не менее 35 мкг/сут этинилэстрадиола одновременно с ATV/r или рекомендовать другой метод контрацепции. **Статины:** AUC розувастатина увеличивается на 213%. Начинать с дозы 5 мг. Возможно, предпочтительнее назначать правастатин или аторвастатин. **Противосудорожные препараты:** карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин могут снижать концентрации атазанавира в значительной степени; не назначать одновременно или применять ATV/r с осторожностью. **Силденафил:** не более 25 мг с 48-часовым интервалом. **Варденафил:** данные отсутствуют; принимать не более 2,5 мг/24 часа на фоне приема ATV и не более 2,5 мг/72 часа на фоне приема ATV/r. **Вориконазол**: исследования не проводились, однако ожидается, что при одновременном применении уровни ATV будут повышаться, а уровни вориконазола снижаться; по возможности, не назначать одновременно (при одновременном применении желательно проводить МСК). **Атоваквон/прогуанил:** ATV/r уменьшает AUC атоваквона на 46%, а AUC прогуанила на 41%. Рекомендуется назначать другие препараты для профилактики малярии. **Дилтиазем:** AUC дилтиазема увеличивается на 125%; использовать в половинной дозе, следить за изменениями на ЭКГ. **Блокаторы кальциевых каналов:** следить за изменениями на ЭКГ. **Блокаторы H_2-рецепторов** (например, ранитидин, фамотидин, циметидин): временной промежуток между приемом атазанавира и приемом H_2-блокаторов должен быть как можно больше; атазанавир лучше всего принимать за 2 часа до или через 10 часов после приема H_2-блокаторов. **Позаконазол:** AUC атазанавира увеличивается в 2,5 раза. AUC позаконазола увеличивается в 3,7 раза. Возможно усиление побочных эффектов препаратов — тщательно следить за состоянием пациента. **Антациды и лекарственные формы с буферными веществами:** принимать за 2 часа до или более чем через 1 час после приема атазанавира. От применения **ингибиторов протонной помпы**, например, омепразола, следует отказаться. У пациентов, принимавших омепразол в дозе 40 мг и ATV/r в дозе 300/100 мг, наблюдалось уменьшение AUC атазанавира на 75%. Данное ограничение касается всех ИПП. При назначении **омепразола** в дозе 20 мг одновременно с ATV/r (300/100 мг/сут) с соблюдением 12-часового промежутка между приемами этих препаратов, AUC атазанавира уменьшалась на 42%. Производитель препарата указывает на возможность одновременного назначения атазанавира и омепразола у ранее не получавших ИП пациентов, однако лучше всего не назначать эти препараты одновременно. Данное предупреждение не относится к другим ИП, за исключением нелфинавира. **Метадон:** не вступает в лекарственные взаимодействия с атазанавиром, не усиленным ритонавиром. При одновременном приеме с ATV/r отслеживать проявления синдрома отмены. **Бупренорфин**: AUC бупренорфина увеличивается на 93% и на 66% при одновременном применении с ATV и ATR/r, соответственно. AUC ATV, не усиленного ритонавиром, может снижаться. Одновременно с бупренорфином назначать ATV/r. Следить за уровнем седации. **Паклитаксел, репаглинид:** концентрации этих препаратов могут увеличиваться при одновременном

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

назначении с ATV. Применять под тщательным медицинским наблюдением. **Бозентан:** не назначать одновременно с ATV, не усиленным ритонавиром. При одновременном применении с ATV/r снизить дозу бозентана до 62,5 мг 1 раз в сутки или через день после достижения стабильной концентрации ATV/r в крови (>10 дней).

Таблица 5.16. Коррекция доз ATV/r при одновременном применении с другими антиретровирусными препаратами

Препарат	Изменения AUC одновременно назначаемого препарата	Изменения AUC атазанавира	Рекомендации
ddI EC (в кишечнорастворимой оболочке)	↓ на 34%	Не изменяется	ddI EC — принимать натощак, а ATV во время еды. Стандартные дозы.
TDF	↑ на 37% (с ATV/r) ↑ на 24% (с ATV)	↓ на 25%	Назначать ATV/r 300/100 мг 1 р/сут + TDF 300 мг 1р/сут
EFV	Не изменяется	↓ на 74%	Назначать ATV/r 400/100 мг 1 р/сут во время еды + EFV 600 мг 1 р/сут. Не назначать одновременно пациентам, которые ранее получали другие схемы АРТ с ингибиторами протеазы.
NVP	↑ Cmin на 46%	↓ Cmin на 41%	Не назначать одновременно из-за потенциальной токсичности
ETR	↑ на 30–50%	↓ на 14%	Не назначать одновременно; клиническая значимость не установлена
MVC	↑ в 3,6 раза	—	Назначать MVC 150 мг 2 р/сут + ATV или ATV/r в стандартной дозе
DRV	Не изменяется	Не изменяется	ATV 300 мг 1 р/сут + DRV/r в стандартной дозе
FPV	↑ на 78%	↓ на 33%	Недостаточно данных
LPV/r	Не изменяется	↑ на 45%	LPV/r 400/100 2 р/сут + ATV 300 1 р/сут
SQV	↑ на 449%	Не измерялась	Недостаточно данных; плохой клинический ответ
IDV	—	—	Не назначать одновременно — гипербилирубинемия
RAL	↑на 41–72%	—	RAL в стандартной дозе + ATV/r 300/100 мг 1 р/сут
TPV/r	↑ на 11%	↓ на 39%	Не назначать одновременно

- Антиретровирусные препараты: см. таблицу 5.14.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. Фармакокинетические показатели ATV/r при применении стандартной дозы (300/100 мг/сут) определялись в четырех исследованиях: по данным одного исследования AUC ATV не меняется во время беременности (*AIDS* 2007; 21:2409), а по данным трех других исследований AUC ATV во время беременности существенно уменьшается, примерно на 25% (Eley, 15-я конференция CROI, 2008 г.; Mirochnick M. 16-я конференция CROI, 2009 г.; Mirochnick M. *JAIDS* 2012; предпечатная электронная публикация: PMID21283017). Важным фактором служит одновременное применение TDF, поскольку этот препарат влияет на уровни ATV. Возможно, наиболее важные данные были получены в исследовании IMPAACT10426, разработанном для определения фармакокинетических показателей антиретровирусных препаратов во время беременности. В публикации, представляющей результаты этого исследования, авторы рекомендуют назначать беременным ATV/r в дозе 400/100 мг (Mirochnick M. *JAIDS* 2012; предпечатная электронная публикация: PMID 21283017). Коррекция дозы наиболее важна при лечении беременных, которые уже получали АРТ, если ATV/r комбинируется с TDF. Пока неясно, увеличивается ли риск повышения уровня билирубина у новорожденных до клинически значимых величин на фоне повышения билирубина у матери, получающей ATV. Препарат плохо проникает через плаценту (10–16%), и случаи гипербилирубинемии новорожденных не регистрировались в клинических исследованиях. FDA одобрило ATV/r для применения у беременных на основании результатов исследования с участием 41 ВИЧ-инфицированной беременной, получавшей ATV/r (300/100 или 400/100 мг 1 раз в сутки в комбинации с AZT/3TC). Дополнительным обоснованием возможности применения ATV/r у беременных послужили данные фармакокинетических исследований, в которых было установлено, что во втором и третьем триместрах беременности уровни ATV в крови не выходят за пределы терапевтического

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

диапазона. В клинических стандартах DHHS 2011 года по применению антиретровирусных препаратов у беременных рекомендуется назначать ATV/r в качестве альтернативы препарату выбора LPV/r. Назначение не усиленного ритонавиром ATV «может быть допустимо» беременным с непереносимостью RTV, беременным, ранее не получавшим АРТ, и если в схему АРТ не входит TDF. По данным Регистра случаев применения антиретровирусных препаратов во время беременности на 20 июля 2010 года, частота рождения детей с пороками развития у беременных, получавших ATV в первом триместре беременности, составила 2,5% (11 случаев на 448 беременностей), при этом частота рождения детей с пороками развития у женщин, не получавших АРТ, составляет 2,7%.

АТОРВАСТАТИН (Atorvastatin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Липитор* (Pfizer)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 10 мг — 3,34 долл., 20 мг — 4,77 долл., 40— 4,77 долл. и 80 мг — 4,77 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: статин (ингибитор ГМГ-КоА редуктазы).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. См. стр. 143. Повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и (или) триглицеридов. Рекомендуется IAS-USA (*JAIDS* 2002; 31:257) и HIVMA/ACTG (*CID* 2003; 37:613) для лечения гиперлипидемии, вызванной приемом ИП-содержащих схем АРТ. В двойном слепом исследовании было установлено, что у ВИЧ-инфицированных на фоне приема аторвастатина снижаются уровни маркеров активации иммунной системы (*JID* 2011; 203:756). Результаты анализа данных о применении и эффективности статинов у ВИЧ-инфицированных показали, что препаратами выбора, исходя из эффективности достижения целевых значений, предписанных NCEP, служат аторвастатин и розувастатин (*CID* 2011; 52:387). Лечение аторвастатином начинают с 10 мг/сут, дозу увеличивают каждые 2–4 недели до поддерживающего уровня — 10–80 мг один раз в сутки или до 10–40 мг один раз в сутки, если пациент получает ингибитор протеазы. Препарат принимают независимо от приема пищи, предпочтительно в вечернее время. См. стр. 144.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА. Уровни липидов крови определяют не реже одного раза в 4 недели до тех пор, пока не будет достигнут желаемый результат, затем время от времени. Определяют активность трансаминаз до начала лечения, через 12 недель, а затем через каждые 6 месяцев. Пациентов предупреждают о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о появлении болей в мышцах, болезненности или слабости мышц, особенно если эти симптомы сопровождаются повышением температуры или недомоганием. При подозрении на миопатию необходимо определить активность креатинфосфокиназы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Аторвастатин (и другие статины) противопоказаны при беременности, кормлении грудью, при наличии сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к развитию почечной недостаточности (например, сепсис, гипотензия) и при обострении заболевания печени. Алкоголизм является относительным противопоказанием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Биодоступность: 14%.
- **$T_{1/2}$:** 14 часов.
- **Выведение:** с калом (с желчью, а также неабсорбированный) — 98%; с мочой — <2%.
- **Почечная недостаточность:** коррекция дозы не требуется.
- **Печеночная недостаточность:** выраженное повышение уровней аторвастатина.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Скелетные мышцы.** Миопатия с повышением активности креатинфосфокиназы; симптомы — боли в мышцах, слабость или болезненность мышц ± лихорадка и недомогание. Сообщалось о случаях рабдомиолиза с развитием почечной недостаточности.
- **Печень.** Применять с осторожностью. Повышение активности трансаминаз у 1–2% пациентов; прием препарата прекращают, если активность АЛТ или АСТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза при двух и более измерениях.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Прочие:** диарея, запор, тошнота, изжога, боль в желудке, головокружение, головная боль, кожная сыпь, импотенция (редко), бессонница.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **ИП:** все ИП способны в значительной степени увеличивать AUC аторвастатина (NFV увеличивает AUC аторвастатина на 74%; LPV/r — в 5,8 раза; SQV/RTV — в 4,5 раза; TPV/r — в 9 раз; FPV — в 1,3 раза; DRV/r— в 4 раза). Лечение аторвастатином начинают с 10 мг/сут, наблюдая за состоянием пациента (отслеживая симптомы миопатии). Вместо аторвастатина можно назначить правастатин. При одновременном приеме с ИП суточная доза аторвастатина не должна превышать 40 мг. EFV уменьшает AUC аторвастатина на 43%. ETR уменьшает AUC аторвастатина на 37%. NVP — нет данных.
- **Прочие. Грейпфрутовый сок** повышает уровни аторвастатина примерно на 24%; не рекомендуется употреблять большое количество сока перед приемом препарата или после него. **Эритромицин:** уровни аторвастатина возрастают на 40%. **Антациды:** уровни аторвастатина снижаются на 35%. **Другие лекарственные взаимодействия, увеличивающие риск миопатии:** азолы (кетоконазол, итраконазол), циклоспорины, фибраты, никотиновая кислота, макролидные антибиотики, нефазодон. **Никотиновая кислота и гемфиброзил** увеличивают риск миопатии; о рабдомиолизе сообщалось только в случае применения комбинации ловастатина с никотиновой кислотой, однако рабдомиолиз может развиваться и при приеме других статинов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X — противопоказан при беременности.

АТОВАКВОН (Atovaquone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Мепрон* (GlaxoSmithKline)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: 750 мг/5 мл; 1133 долл. за флакон 210 мл (21-дневный курс лечения)

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 866-728-4368

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: для лечения пневмоцистной пневмонии легкой и средней степени тяжести ($p(A\text{-}a)O_2$ <45 мм рт. ст. и PaO_2 >60 мм рт. ст.) препарат назначают внутрь (по эффективности уступает ТМП-СМК); для профилактики пневмоцистной пневмонии у пациентов с непереносимостью ТМП-СМК и дапсона; для лечения токсоплазмоза (препарат третьей линии) и профилактики токсоплазмоза (препарат третьей линии). Помните о лекарственных взаимодействиях с EFV и некоторыми усиленными ритонавиром ИП (см. «Лекарственные взаимодействия»).

- **Лечение пневмоцистной пневмонии:** 750 мг (5 мл) 2 раза в сутки во время еды в течение 21 дня.
- **Профилактика пневмоцистной пневмонии:** 1500 мг 1 раз в сутки или 750 мг 2 раза в сутки во время еды.
- **Лечение токсоплазмоза (альтернативная схема):** 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды в качестве монотерапии или в комбинации либо с пириметамином (200 мг однократно, затем 50–75 мг/сут), либо с сульфадиазином (1,5 г 4 раза в сутки) (*CID* 2002; 34:1243).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** в среднем 47% при приеме суспензии на полный желудок (во время еды). Одновременный прием пищи с высоким содержанием жиров увеличивает всасывание в 2 раза. Отмечается высокая индивидуальная вариабельность данного параметра. Следует подчеркнуть необходимость приема препарата с жирной пищей.
- **$T_{1/2}$:** от 2,2 до 2,9 дней.
- **Выведение:** механизм кишечно-печеночной циркуляции; выводится с желчью и калом; с мочой <1%.
- Соотношение содержания в СМЖ и плазме: <1%.
- Заболевания печени или почек: нет данных.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: сыпь (20%), расстройства ЖКТ (20%), диарея (20%). Возможны головная боль, повышение температуры, бессонница. Побочные эффекты, угрожающие жизни, отсутствуют. Прекращение приема препарата в связи с побочными реакциями: 7–9% случаев (сыпь — 4%).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Рифампин**: уровни атоваквона уменьшаются на 54%, уровни рифампина увеличиваются на 30%; не назначать одновременно.
- **Тетрациклин**: уровни атоваквона уменьшаются на 40%; не назначать одновременно или применять с осторожностью.
- **Зидовудин**: AUC зидовудина увеличивается на 31%, поскольку атоваквон подавляет глюкуронизацию зидовудина (клиническая значимость неизвестна).
- **Атоваквон:** AUC атоваквона уменьшается на 75% при одновременном приеме с **EFV** и с **LPV/r**, а также на 50% при одновременном приеме с **ATV/r** (*AIDS* 2010; 24:1223). Уровни **прогуанила** (входящего в комбинированный препарат атоваквона и прогуанила для лечения и профилактики малярии) снижаются на 38–43%. Не назначать одновременно с EFV, LPV/r и ATV/r.
- **Варфарин**: возможно **увеличение МНО** (*Ann Pharmacother* 2011; 45:e3).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Не оказывает тератогенного действия в экспериментах на животных; данных о применении у беременных мало.

Атрипла — см. Эфавиренз (стр. 234), Эмтрицитабин (стр. 244), Тенофовир (стр. 362)

АЗИТРОМИЦИН (Azithromycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Зитромакс* (Pfizer)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 250 мг — 7,16 долл.; 600 мг — 18,66 долл.; пакет, содержащий 1 г порошка — 24,15 долл. *Z-Pak*, в котором содержится 6 таблеток (500 мг, затем 250 мг/сут x 4 дня) — 13,99 долл. (непатентованный препарат); *Zmax* (для лечения одной дозой) 2 г/60 мл — 77,44 долл; *Tri-Pak*, в котором содержится 3 таблетки (500 мг x 3 дня) для лечения обострений бронхита — 71,66 долл.; флакон 500 мг для в/в введения — 10,00 долл.; суспензия 200 мг/5 мл (30 мл) — 32,93 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: макролидный антибиотик.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: см. таблицу 5.15.

Таблица 5.15. Схемы применения азитромицина в зависимости от заболевания

Показания	Доза†
M. avium, профилактика*	1200 мг в неделю или 600 мг два раза в неделю (*Руководство IDSA/NIH/CDC 2008 г. по лечению и профилактике оппортунистических инфекций*)
M. avium, лечение*	500–600 мг 1 раз в сутки + этамбутол ± рифабутин (*CID* 2000; 31:1245; *Руководство IDSA/NIH/CDC 2008 г. по лечению и профилактике оппортунистических инфекций*) (Альтернативная схема)
Пневмония*	500 мг в/в 1 раз в сутки в течение ≥2 дней (в условиях стационара), затем 500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 3–10 дней; амбулаторное лечение: 1,5–2 г в течение 1, 3 или 5 дней
Синусит*	500 мг однократно, затем 250 мг внутрь в сутки в течение 4 дней (Z-pak) или 500 мг в сутки в течение трех дней (Tri-pak)
*C. trachomatis** (негонококковый уретрит или цервицит)	1 г внутрь однократно или доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней
Гонококковый уретрит или цервицит	Цефтриаксон 250 мг в/м однократно или цефиксим 400 мг внутрь однократно или азитромицин 1 г внутрь + цефтриаксон 250 мг в/м (рекомендации CDC 2010 года по лечению ИППП)
Токсоплазмоз	900–1200 мг внутрь 1 раз в сутки + пириметамин 200 мг внутрь однократно, затем 50–75 мг в сутки + лейковорин 10–20 мг 1 раз в сутки на протяжении не менее 6 недель, затем все препараты принимать в половинной дозе

* Показания, утвержденные FDA.

† Капсулы следует принимать не позже, чем за 1 час до еды, или не ранее, чем через 2 часа после еды; таблетки и порошок следует принимать во время еды, поскольку прием с пищей улучшает всасывание и переносимость таблеток и порошка.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

АКТИВНОСТЬ: *S. pneumoniae* (в США около 20–30% штаммов *S. pneumoniae* резистентны к азитромицину и другим макролидам), стрептококки (но не *Enterococcus*), чувствительные к эритромицину *S. aureus*, *H. influenzae*, *Legionella*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *M. avium (MAK)*, *N. gonorrheae*, *T. pallidum* (частота резистентности возрастает), *T. gondii.* Вызывают опасения высокие и продолжающие расти показатели заболеваемости инфекциями, вызываемыми резистентными к макролидам штаммами *S. pneumoniae* (*AAC* 2002; 297:1016; *JID* 2000; 182:1417; *AAC* 2002; 46:265; *AAC* 2001; 45:2147). Однако результаты нескольких клинических исследований показали, что активность препаратов *in vivo* при лечении пневмококковой пневмонии гораздо выше, чем следовало бы ожидать на основании результатов исследований чувствительности возбудителя *in vitro*. В одном исследовании было показано, что при бактериемии, вызванной комплексом *Mycobacterium avium* (МАК), азитромицин в дозе 600 мг/сут был столь же эффективен, как и кларитромицин в дозе 500 мг/сут (*CID* 2000; 31: 1245), когда применялся в комбинации с этамбутолом. В исследовании VA было продемонстрировано превосходство кларитромицина (*CID* 2000; 31:1245). В ходе предварительных клинических исследований, проведенных среди больных сифилисом, не инфицированных ВИЧ, было установлено, что азитромицин (2 г внутрь однократно) столь же эффективен, как и бензилпенициллин (2,4 млн Ед внутримышечно однократно), при лечении раннего сифилиса (*NEJM* 2005; 353:1236). Исследования, проведенные совсем недавно, выявили резкий подъем частоты резистентных к азитромицину штаммов *T. pallidum* в Сан-Франциско, с 0% до 56% в 2004 году (*CID* 2006; 42:337). Штаммы *N. gonorrhoeae* приобрели резистентность к широкому спектру антибиотиков, поэтому в руководстве CDC 2010 года для лечения гонореи рекомендуются только цефалоспорины (*MMWR* 2010; 59:RR-12). Для лечения фарингеальной гонореи рекомендуется применять цефтриаксон 250 мг в/м плюс азитромицин 1 г внутрь однократно (или плюс доксициклин 100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** ~30–40% при приеме внутрь. Таблетки по 600 мг и порошок (пакеты по 1 г) можно принимать независимо от приема пищи, однако прием с пищей улучшает переносимость.
- **$T_{1/2}$:** 68 часов; в моче определяется на протяжении 7–14 дней после приема последней дозы; при приеме 1200 мг 1 раз в неделю концентрация азитромицина в лейкоцитах периферической крови сохраняется на уровне более 32 мкг/мл в течение 60 часов.
- **Распределение:** высокие уровни в тканях; низкие в СМЖ (<0,01 мкг/мл).
- **Выведение:** преимущественно с желчью; 6% с мочой.
- Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности: применять с осторожностью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Расстройства ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе); диарея у 14% пациентов. При еженедельном приеме 1200 мг основными побочными реакциями являются диарея, боли в животе и (или) тошнота в 10–15% случаев. Сообщалось о дозозависимой, обратимой потере слуха, которая развивается у 5% больных в среднем через 96 дней приема препарата при средней общей принятой дозе 59 000 мг (информация из листка–вкладыша в упаковку с препаратом). Частота прекращения приема препарата больными СПИДом, получавшими высокие дозы, составляет 6%; у них чаще наблюдаются расстройства ЖКТ и обратимая ототоксичность (2%); редко — многоформная эритема и повышение активности трансаминаз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к эритромицину.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Препарат выбора из группы макролидов для пациентов, получающих ИП или ННИОТ, поскольку не вступает в лекарственные взаимодействия, характерные для кларитромицина. Азитромицин повышает уровни **теофиллина** и **кумадина**. Одновременное применение с АРВ препаратами, рифампином и рифабутином безопасно. Не следует назначать одновременно с пимозидом в связи с опасностью развития смертельных нарушений сердечного ритма.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B (безопасность установлена в экспериментах на животных; данные о применении у людей отсутствуют). Препарат выбора из группы макролидов для профилактики и лечения МАК-инфекции у беременных.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

АЗОЛЫ — см. таблицу 5.16

АЗИДОТИМИДИН (AZT) — см. Зидовудин (стр. 385)

БАКТРИМ (BACTRIM) — см. Триметоприм–сульфаметоксазол (стр. 380)

Таблица 5.16. Лекарственные взаимодействия азолов с антиретровирусными препаратами

Противогрибковый препарат	АРТ	Влияние на AUC	Рекомендации
Флуконазол (см. стр. 262)	ННИОТ		
	EFV	Не влияет	Стандартные дозы
	ETR	ETR ↑ на 86%	Применять с осторожностью
	NVP	NVP ↑ на 110%	Риск гепатотоксичности – наблюдение*
Позаконазол	EFV	Позаконазол ↓ на 50%	Назначить альтернативный препарат или наблюдать за лечебным эффектом*
	ETR	ETR ↑?	Стандартные дозы
Итраконазол (см. стр. 285)	EFV	Итраконазол ↓ на 40%	Може потребоваться ↑ дозы итраконазола
	ETR	Итраконазол ↓?, ETR ↑?	Наблюдение*
	NVP	Итраконазол ↓?, NVP ↑?	Наблюдение*
Вориконазол (см. стр. 383)	EFV	Вориконазол ↓ на 77%, EFV ↑44%	Вориконазол 400 мг 2 раза в сутки, EFV 300 мг 1 раз в сутки
	ETR	ETR ↑36%	Применять в стандартных дозах с осторожностью
	ИП		
Флуконазол (см. стр. 262)	ATV/r	Не влияет	Стандартные дозы
	SQV	SQV ↑	Для SQV/r нет данных
	TPV/r	TPV ↑ на 50%	Доза флуконазола ≤200 мг/сут
Позаконазол	ATV/r	ATV ↑ на 146%	Отслеживать побочные эффекты ATV
	ATV	ATV ↑ на 268%	Отслеживать побочные эффекты ATV
Итраконазол (см. стр. 285)	LPV/r	Итраконазол ↑	Доза итраконазола ≤200/сут или тщательное наблюдение*
	SQV/r	Итраконазол ↑, SQV ↑	Снизить дозу итраконазола или обеспечить тщательное наблюдение
	Другие	Итраконазол ↑, ИП ↑?	ATV/r, DRV/r, FPV/r, TPV/r Доза итраконазола ≤200/сут и (или) тщательное наблюдение*
Итраконазол/ Вориконазол	MVC	MVC ↑	MVC 150 мг 2 раза в сутки
Азолы	RAL	Нет взаимодействий	Стандартные дозы

* Показан мониторинг сывороточных концентраций азола.

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

Бензодиазепины обычно назначают для устранения тревоги и бессонницы. Часто эти препараты применяют неправильно и злоупотребляют ими; по данным некоторых исследований до 25% больных СПИДом получают эти лекарства. Решение о применении этих препаратов требует тщательного рассмотрения возможных побочных реакций, а также обсуждения с пациентом перечисленных ниже вопросов.

- На фоне приема **EFV** могут быть ложноположительные результаты анализов мочи на бензодиазепины. Это обусловлено наличием в моче 8-гидрокси-EFV (*CID* 2009; 48:1787).
- **Зависимость:** в случаях превышения стандартных доз или при длительном ежедневном применении в терапевтических дозах.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Злоупотребление:** наиболее часто у лиц, злоупотребляющих алкоголем и другими психоактивными веществами.
- **Привыкание (снижение эффекта):** главным образом, уменьшается седативный эффект и атаксия; анксиолитический эффект уменьшается в минимальной степени.
- **Симптомы отмены:** зависят от длительности применения, дозы, скорости снижения дозы и периода полувыведения лекарственного препарата. Симптомы отмены: 1) возвращение симптомов, наблюдавшихся до лечения, через несколько дней или недель; 2) «феномен отдачи» — рецидив исходного расстройства, но в более тяжелой форме, чем до лечения, развивающийся в течение нескольких часов или дней после отмены препарата (проходит самостоятельно); 3) синдром отмены бензодиазепинов с развитием вегетативных нарушений, нарушений равновесия, сенсорных расстройств и т.д.
- **Седативное действие в дневное время, головокружение, нарушение координации, атаксия, вялость:** лечение начинают с небольшой дозы, постепенно повышая ее. Пациентов следует предупредить о том, что им следует соблюдать особую осторожность при выполнении действий, требующих концентрации внимания, рассудительности и координации; одновременное употребление алкоголя или других седативных средств опасно для здоровья. У пациентов часто развивается амнезия на события, происходящие в период действия препарата.
- **Лекарственные взаимодействия:** седативный эффект бензодиазепинов устраняют кофеин и теофиллин. Эритромицин, кларитромицин, фторхинолоны, все ИП, циметидин, омепразол, а также изониазид способны замедлить печеночный метаболизм бензодиазепинов и увеличить период полувыведения. Поэтому пациентам, получающим эти препараты, нельзя назначать мидазолам и триазолам. Более безопасной альтернативой служат лоразепам, темазепам и оксазепам. Рифампин и оральные контрацептивы повышают печеночный клиренс и сокращают период полувыведения.
- **Прочие побочные эффекты:** нарушение четкости зрения, диплопия, спутанность сознания, расстройства памяти, амнезия, повышенная утомляемость, недержание, запор, гипотензия, расторможенность, эксцентричное поведение.
- **Антиретровирусные препараты:** одновременный прием триазолама и мидазолама с ИП или делавирдином противопоказан.

ВЫБОР ПРЕПАРАТА И РЕЖИМА ПРИМЕНЕНИЯ. Выбор препарата в основном зависит от показаний и фармакокинетических свойств (см. таблицу 5.17). Лекарства с быстрым началом действия желательно назначать при необходимости временного облегчения симптомов тревоги. Рекомендуется назначать препараты в наименьших дозах и часто оценивать состояние пациента на предмет необходимости продолжения приема препарата, чтобы срок лечения был минимальным. Следует избегать длительного применения, особенно у пациентов, у которых в анамнезе присутствует злоупотребление алкоголем или другими седативными или снотворными препаратами. Обычно требуется индивидуальный подбор дозы для достижения желаемого эффекта при минимально возможных побочных реакциях. При длительном применении (более нескольких недель) может потребоваться продолжительный (6–8 недель) период снижения дозы (еженедельно дозу снижают на 20–30%) в зависимости от симптоматики; иногда можно прибегать к применению антидепрессантов и снотворных для облегчения состояния больного.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.17. Сравнительные данные по бензодиазепинам

Препарат Торговое название Тревога Бессонница T_{max}

Препарат	Торговое название	Тревога	Бессонница	Tmax (часы)	Средний T1/2 (часы)	Лек. форма Дозы	Режим приема
Хлордиазе-поксид	*Либриум*	+	–	0,5–4,0	10	таблетки 5, 10, 25 мг	15–100 мг/сут перед сном или на 3–4 приема
Клоразепат	*Транксен*	+	–	1–2	73	таблетки 3,75; 7,5; 15; 11,25; 22,5 мг	15–60 мг/сут перед сном или на 2–4 приема
Диазепам	*Валиум*	+	+	1,5–2,0	73	таблетки 2, 4, 5, 10 мг	15–60 мг/сут перед сном или на 2–4 приема
Флуразепам	*Далман*	–	+	0,5–2,0	74	капсулы 15, 30 мг	15–30 мг/сут перед сном
Квазепам	*Дорал*	–	+	2	74	таблетки 7,5; 15 мг	7,5–30 мг перед сном
Алпразолам	*Ксанакс*	+	–	1–2	11	таблетки 0,25; 0,5; 1; 2 мг таблетки SR 0,5; 1; 2; 3 мг	0,75–1,5 мг/сут на 3 приема
Лоразепам	*Ативан*	+	+	2	14	таблетки 0,5; 1; 2 мг	0,25–0,5 мг 3 раза в сутки, до 4 мг/сут
Оксазепам	*Серакс*	+	+	1–4	7	капсулы 10, 15, 30 мг	15–30 мг 3–4 раза в сутки
Темазепам	*Ресторил*	–	+	1,0–1,5	13	капсулы 15, 30 мг	15–30 мг ежедневно перед сном
Триазолам*	*Хальцион*	–	+	1–2	3	таблетки 0,125; 0,25 мг	0,25 мг перед сном
Мидазолам*	*Версед*	+	+	2 мин	1–5	раствор в ампулах для в/в инъекций	0,03–0,06 мг/кг

* Не назначать мидазолам и триазолам одновременно с любым ИП и DLV. Пациентам, получающим ATV, TPV/r или LPV/r, можно ввести мидазолам однократно внутривенно под тщательным медицинским наблюдением.

БИАКСИН (Biaxin) — см. Кларитромицин (стр. 210)

БУПРОПИОН (Bupropion)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Веллбутрин*, *Веллбутрин SR*, *Веллбутрин XL, Зибан* (GlaxoSmithKline) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 75 мг — 0,73 долл., 100 мг — 1,85 долл., 150 мг (лекарственная форма с замедленным высвобождением) — 2,51 долл. за таблетку. *Веллбутрин* выпускается в таблетках по 75 и 100 мг, *Веллбутрин SR* — в таблетках по 100, 150 и 200 мг, *Веллбутрин XL* — в таблетках по 150 и 300 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: атипичный антидепрессант.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Депрессия: 150 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней, затем 300 мг 1 раз в сутки (в форме XL — пролонгированного действия) или 150 мг 2 раза в сутки (в форме SR — с замедленным высвобождением препарата); для развития антидепрессивного эффекта может понадобиться 4 недели. *Зибан* назначают для прекращения курения в той же дозе, что и форму с замедленным высвобождением (SR), в течение 7–12 недель.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Биодоступность: 5–20%.
- **$T_{1/2}$:** 8–24 часа.
- **Выведение:** интенсивно метаболизируется в печени с образованием ≥6 метаболитов, два из которых обладают антидепрессивной активностью; метаболиты выделяются с мочой.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Коррекция дозы при почечной и печеночной недостаточности:** четких рекомендаций нет, однако может потребоваться снижение дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: судорожные припадки, интенсивность которых зависит от дозы препарата; риск побочных эффектов сводится к минимуму при постепенном увеличении дозы; суточная доза не должна превышать 450 мг. Следует с осторожностью назначать больным, предрасположенным к судорожным припадкам, употребляющим алкоголь и получающим другие антидепрессанты.

ПРОЧИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: возбуждение (тревожность), бессонница, беспокойство; симптомы со стороны ЖКТ — анорексия, тошнота, рвота; потеря веса — до 25%; в редких случаях наблюдается психоз, паранойя, деперсонализация.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: LPV/r уменьшает AUC бупропиона на 57% (*Hogeland et al.*, *CPT* 2007; 81:69); при одновременном назначении с ИП случаев развития судорожных припадков не зарегистрировано.

БУСПАР (Buspar) — см. Буспирон (ниже)

БУСПИРОН (Buspirone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Буспар* (Bristol-Myers Squibb) и непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 5 мг — 0,77 долл., 10 мг — 1,35 долл., 15 мг — 2,00 долл. за таблетку

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: анксиолитический препарат, не относящийся ни к бензодиазепинам, ни к барбитуратам; не входит в перечень препаратов строгой отчетности.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Тревога: 5 мг внутрь 3 раза в сутки; дозу увеличивают на 5 мг/сут каждые 2–4 дня. Стандартная терапевтическая суточная доза — 15–30 мг, которую следует разделить на 2–3 приема. Первые признаки улучшения появляются через неделю, а полный эффект развивается через 4 недели. Суточная доза не должна превышать 60 мг.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** всасывание >90%, если препарат принимают во время еды.
- $\mathbf{T_{1/2}}$: 2,5 часа.
- **Выведение:** быстро метаболизируется в печени до частично активных метаболитов; <0,1% исходного вещества выделяется с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** пациентам с анурией дозу уменьшают на 25–50%.
- **Заболевания печени:** следует назначать с осторожностью в связи с возможным замедлением клиренса.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройства сна, раздражительность, головная боль, тошнота, диарея, парестезии, депрессия, усиление или ослабление либидо, головокружение и эмоциональное возбуждение. По сравнению с бензодиазепинами буспирон не вызывает зависимости; не усиливает действие веществ, угнетающих ЦНС, включая алкоголь; обычно хорошо переносится пожилыми людьми; не оказывает снотворного и миорелаксирующего действия; в меньшей степени вызывает упадок сил, угнетение сознания, ослабление либидо, но почти столь же эффективно предупреждает появление приступов тревоги (однако неэффективен для купирования острых приступов тревоги). Тем не менее, побочные реакции со стороны ЦНС до некоторой степени непредсказуемы, и существует значительная индивидуальная вариабельность; поэтому пациентов следует предупреждать о том, что буспирон может нарушать способность к выполнению действий, требующих концентрации внимания и координации движений, например, к управлению транспортными средствами.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: рифампин уменьшает AUC буспирона на 90%; ННИОТ, возможно, тоже уменьшают уровни буспирона (Lamberg TS et al., *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45:381; *Drugs* 2011; 71:11)..

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

КАСПОФУНГИН (Caspofungin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Кансидас* (Merck)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флакон, содержащий 50 мг — 405 долл., 70 мг — 421 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: полипептидный противогрибковый препарат; ингибитор синтеза глюкана (эхинокандина).

АКТИВНОСТЬ. Активен в отношении практически всех видов *Candida*, хотя для лечения инфекций, вызванных *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii*, необходимы более высокие концентрации препарата. Большинство устойчивых к флуконазолу штаммов чувствительны к каспофунгину (*Am J Med* 2006; 119:993). Активен в отношении большинства видов *Aspergillus*; комбинация каспофунгина с вориконазолом или амфотерицином дает синергистический или аддитивный эффект против видов *Aspergillus* (*CID* 2003; 36:1445; *Cancer* 2006; 107:2888; *Med Mycol* 2006; 44(Suppl): 373). Неактивен в отношении *C. neoformans*.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: (1) инвазивный аспергиллез — комбинация каспофунгина и позаконазола применяется для лечения инвазивного аспергиллеза, рефрактерного к стандартному лечению, а также у пациентов с непереносимостью вориконазола или амфотерицина B (*Mycosis* 2011; 54 Suppl 1:1439); (2) кандидемия и другие тяжелые инфекции, вызванные *Candida*, включая кандидозный эзофагит, рефрактерный к лечению и резистентный к препаратам группы азолов. Препарат одобрен FDA для лечения кандидозного стоматита и фарингита, кандидозного эзофагита, диссеминированной кандидозной инфекции и инвазивного аспергиллеза. В *Руководстве IDSA/NIH/CDC 2008 г. по лечению и профилактике оппортунистических инфекций* каспофунгин и другие эхинокандины рекомендуется назначать в качестве альтернативных препаратов при лечении рефрактерного к флуконазолу кандидозного стоматита, фарингита или эзофагита. Основным препятствием к применению этого препарата служит его высокая стоимость.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: 70 мг в/в в первые сутки, затем 50 мг/сут.

- Дозы при почечной недостаточности: стандартные.
- Доза для тучных пациентов: 70 мг/сут.
- **Дозы при печеночной недостаточности**: при печеночной недостаточности, соответствующей 7–9 баллам по шкале Чайлда-Пью, сначала ввести стандартную нагрузочную дозу 70 мг, затем вводить 35 мг препарата ежедневно. При печеночной недостаточности >9 баллов по шкале Чайлда-Пью применять с осторожностью.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание:** вводить препарат только внутривенно.
- **$T_{1/2}$:** 9–11 часов.
- **Распределение:** плохо проникает в ЦНС, глаза и мочевые пути.
- **Выведение:** метаболизируется с помощью гидролиза и ацетилирования; <2% выводится в неизмененном виде с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. У препарата отличный профиль безопасности. Редкие побочные эффекты включают сыпь, отек лица, тошноту, рвоту, головные боли, лихорадку, флебиты, гипокалиемию, повышение активности щелочной фосфатазы. Изредка наблюдаются симптомы, связанные с выбросом гистамина — сыпь, лихорадка, зуд и чувство жара при введении препарата.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Циклоспорин увеличивает AUC каспофунгина на 35%; одновременный прием этих препаратов не рекомендуется из-за повышения активности печеночных ферментов. Каспофунгин снижает уровни **такролимуса** на 20%; необходимо следить за концентрациями такролимуса в крови. **Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, дексаметазон, EFV и NVP** могут снижать уровни каспофунгина; при лечении инвазивной инфекции желательно увеличить дозу каспофунгина до 70 мг/сут. **Рифампин** снижает концентрацию каспофунгина на 30%; необходимо увеличить дозу до 70 мг/сут или назначить микафунгин.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Эмбриотоксичен (нарушения развития скелета у крыс и кроликов); опыт применения у человека ограничен. Предпочтительнее назначать амфотерицин B.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЦИДОФОВИР (Cidofovir)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Вистид* (Gilead Sciences)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: 1% гель (продается не во всех аптеках, однако может быть приготовлен в аптеке); 375 мг во флаконе 5 мл — 888 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ И ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЕНСАЦИИ: 800-226-2056

АКТИВНОСТЬ. Активен *in vitro* в отношении цитомегаловируса, вируса *varicella-zoster*, вируса Эпштейна–Барр, герпесвируса человека 6-го типа, вируса папилломы человека, поксвирусов (вирусов контагиозного моллюска, коровьей оспы и черной оспы), герпесвируса человека 8-го типа; менее активен против вируса простого герпеса (*Exp Med Biol* 1996; 394:105). Штаммы цитомегаловируса, резистентные к ганцикловиру благодаря мутации UL97, обычно чувствительны к цидофовиру; штаммы, резистентные к цидофовиру, обычно устойчивы к ганцикловиру и чувствительны к фоскарнету. Вирус простого герпеса, резистентный к ацикловиру, часто оказывается чувствительным к цидофовиру.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: ЦМВ-ретинит; степень эффективности в отношении других форм ЦМВ-инфекции не установлена, но ожидается достаточный эффект (*Arch Intern Med* 1998; 158:957). Местное лечение **высыпаний, вызванных резистентным к ацикловиру вирусом простого герпеса** (*J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:887). Цидофовир успешно применялся для местного лечения **вызванных ВПЧ** кожных папилломатозных разрастаний, уродующих больного (*J Am Acad Dermatol* 2006; 55:533). Исследование применения препарата для лечения **прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ)** у 185 пациентов не увенчались успехом (*AIDS* 2008; 22:1759). Предполагается, что цидофовир можно применять для лечения первичной выпотной лимфомы, ассоциированной с ВГЧ-8, но пока подтверждения этому не получено (*Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8:372; *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8:367)

- **Приготовление препарата для местного применения:** содержимое флакона для в/в введения (375 мг/5 мл) смешивают с 33 г геля Орабейз (*Orabase*), содержащего бензокаин.
- **Начальная (нагрузочная) доза:** 5 мг/кг в/в (продолжительность введения более часа*) дважды с недельным интервалом.
- **Поддерживающая доза:** 5 мг/кг в/в (продолжительность введения более часа) каждые 2 недели*.

---

* 2 г пробенецида принимают за 3 часа до инфузии цидофовира и еще по 1 г через 2 и 8 часов после инфузии (всего 4 г). Непосредственно перед инфузией цидофовира пациентам необходимо ввести не менее литра физиологического раствора (продолжительность инфузии 1–2 часа).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Серия клинических исследований, посвященных офтальмологическим заболеваниям у больных СПИДом (Studies of the Ocular Complications of AIDS — SOCA), в которых сравнивались клинические исходы лечения цидофовиром и отсутствия противоцитомегаловирусного лечения у пациентов с цитомегаловирусным ретинитом до начала эпохи ВААРТ, было выявлено, что средний промежуток времени до следующего, более тяжелого, рецидива, составил 120 дней в группе цидофовира и 22 дня в группе, не получавшей лечения (*Ann Intern Med* 1997; 126:257). Дозолимитирующий нефротоксический эффект цидофовира наблюдался у 24% пациентов, а дозолимитирующие токсические эффекты пробенецида развивались у 7% пациентов.

УКАЗАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

- Цидофовир разводят в 100 мл физиологического раствора (0,9% NaCl).
- Почечная недостаточность: цидофовир противопоказан пациентам с почечной недостаточностью (креатинин сыворотки крови >1,5 мг/дл, клиренс креатинина ≤55 мл/мин, или белок в моче >100 мг/дл, или протеинурия 2+).
- Противопоказан одновременный прием с другими нефротоксичными препаратами. С момента окончания приема какого-либо нефротоксичного препарата до начала курса лечения цидофовиром должно пройти не менее 7 дней (период вымывания), чтобы ранее применявшийся препарат полностью вывелся из организма.
- Коррекция дозы цидофовира у пациентов с почечной недостаточностью:
- При уровне креатинина в сыворотке крови 0,3–0,4 мг/дл дозу цидофовира уменьшают до 3 мг/кг.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- При уровне креатинина в сыворотке крови ≥0,5 мг/дл или при протеинурии ≥3+ цидофовир отменяют.
- Можно уменьшить интенсивность побочных реакций пробенецида со стороны ЖКТ, принимая препарат во время еды или принимая заранее противорвотное средство. При развитии реакций гиперчувствительности к пробенециду можно назначать антигистаминные средства или ацетаминофен.
- О случаях нефротоксичности следует сообщать в фармацевтическую компанию Gilead Sciences, Inc. 800-GILEAD-5 или в работающую при FDA Службу сбора информации и оповещения о побочных эффектах лекарственных препаратов «Medwatch» 800-FDA-1088.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** необходимо в/в введение; пробенецид увеличивает AUC на 40–60%, преимущественно за счет блокады канальцевой секреции цидофовира. В СМЖ не определяется.
- **$T_{1/2}$:** 17–65 часов.
- **Выведение:** 70–85% выводится с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Основным побочным эффектом является **дозозависимая нефротоксичность**, в том числе развитие синдрома Фанкони (*JAC* 2007; 60:193). Ранним признаком развития нефротоксичности служит протеинурия. Для уменьшения нефротоксического действия проводят инфузии физиологического раствора и назначают пробенецид. В течение 48 часов, предшествующих введению очередной дозы препарата, определяют показатели функции почек — креатинин сыворотки крови и содержание белка в моче. Примерно у 25% больных развиваются протеинурия ≥ 2+ или креатинин сыворотки повышается до уровня >2–3 мг/дл; после отмены препарата эти изменения исчезают (*Ann Intern Med* 1997; 126:257, 264).

ПРОЧИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Нейтропения приблизительно у 15% больных (отслеживать количество нейтрофилов). Синдром Фанкони (с протеинурией, нормогликемической глюкозурией, гипофосфатемией, гипоурикемией и снижением уровня бикарбонатов в сыворотке крови) свидетельствует о повреждении почечных канальцев. Прочие побочные эффекты включают снижение внутриглазного давления, передний увеит или ирит, астению.

Пробенецид вызывает побочные реакции примерно у 50% пациентов, в том числе лихорадку, озноб, головные боли, сыпь, тошноту, обычно после 3–4 приемов. Побочные реакции обычно проходят в течение 12 часов. Дозолимитирующим побочным эффектом обычно служит расстройство ЖКТ. Выраженность побочных реакций можно уменьшить с помощью противорвотных, жаропонижающих, антигистаминных препаратов, а также принимая пробенецид на полный желудок (*Ann Intern Med* 1997; 126:257).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Нельзя назначать одновременно с потенциально **нефротоксичными препаратами**. С момента окончания приема какого-либо нефротоксичного препарата до начала курса лечения цидофовиром должно пройти не менее 7 дней (период вымывания), чтобы ранее применявшийся препарат полностью вывелся из организма. Пробенецид увеличивает период полувыведения **ацетаминофена, ацикловира, аминосалициловой кислоты, барбитуратов, бета-лактамных антибиотиков, бензодиазепинов, буметадина, клофибрата, метотрексата, фамотидина, фуросемида, НПВС, теофиллина, тенофовира** и **зидовудина**.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие при введении крысам и кроликам. Беременным этот препарат назначать не рекомендуется.

ЦИПРОФЛОКСАЦИН (Ciprofloxacin) — см. таблицу 5.18)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Ципро* (Bayer) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Таблетки: 250 мг, 500 мг — 5,36 долл., 750 мг — 5,62 долл.; 500 мг XR (пролонгированного действия) — 10,90 долл.; 1000 мг XR (пролонгированного действия) — 11,10 долл. Флаконы для в/в введения: 400 мг — 3,60 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: фторхинолоновый антибиотик.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Инфекции дыхательных путей:** 500–750 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7–14 дней; инфекция, вызванная *P. aeruginosa*: 750 мг внутрь 2 раза в сутки или 400 мг в/в каждые 8 часов в течение не менее 14 дней.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Гонорея:** фторхинолоны больше не рекомендуется применять для лечения гонореи (руководство CDC 2010 года по лечению ИППП).
- ***M. avium:*** 500–750 мг внутрь 2 раза в сутки (в качестве альтернативы или в качестве третьего или четвертого препарата при тяжелом заболевании).
- **Туберкулез:** 500–750 мг внутрь 2 раза в сутки (для лечения полирезистентной формы туберкулеза или для лечения туберкулеза у пациентов с заболеваниями печени). Препаратом выбора служит моксифлоксацин.
- **Сальмонеллез:** 500–750 мг внутрь или 400 мг в/в 2 раза в сутки в течение 7–14 дней при заболеваниях легкой степени тяжести и в течение 4–6 недель пациентам с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ и (или) бактериемией (предпочтительно).
- **Инфекции мочевыводящих путей:** 250–500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3–7 дней (препарат первой линии); неосложненные инфекции мочевыводящих путей: ципрофлоксацин XR 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней.
- **Диарея путешественников:** 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 дней (препарат первой линии)

ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ. Активен в отношении большинства штаммов ***Enterobacteriaceae***, ***P. aeruginosa***, ***H. influenzae***, ***Legionella***, ***C. pneumoniae***, ***M. pneumoniae***, ***M. tuberculosis***, ***M. avium***, **большинства патогенных кишечных бактерий**, за исключением *C. jejuni* и *C. difficile.* Уступает левофлоксацину и моксифлоксацину по степени активности против *S. pneumoniae*. Отмечается рост распространенности штаммов с выраженной резистентностью к ципрофлоксацину у *S. aureus* (в основном MRSA) (*CID* 2000; 32:S114), *P. aeruginosa* (*CID* 2000; 32:S146), *E. coli* и *C. jejuni* (*CID* 2001; 32:1201). Вызывает озабоченность распространение резистентных к фторхинолонам штаммов *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae* и *Salmonella*. Фторхинолоны больше не рекомендуется применять для лечения гонококковых инфекций по причине распространенной резистентности (руководство CDC 2010 года по лечению ИППП) (*MMWR* 2010; 59:RR-12; *Ann Intern Med* 2007; 147:81). Большинство штаммов *Salmonella*, выделенных от ВИЧ-инфицированых пациентов, чувствительны к фторхинолонам (*Trop Med Int Health* 2010; 15:697). Возможность применения фторхинолонов в лечении резистентного туберкулеза представляется перспективной, и в настоящее время проводятся соответствующие испытания III фазы под контролем FDA (*Lancet* 2010; 10:621).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Биодоступность: 60–70%.
- **$T_{1/2}$:** 3,3 часа.
- **Выведение:** метаболизируется почками и выделяется (исходное вещество и метаболиты) с мочой.
- **Уменьшение дозы при почечной недостаточности:** клиренс креатинина >50 мл/мин — 250–750 мг каждые 12 часов; клиренс креатинина 10–50 мл/мин — 250–500 мг каждые 12 часов; клиренс креатинина <10 мл/мин — 500 мг каждые 24 часа.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Обычно хорошо переносится; наиболее частые побочные эффекты перечислены ниже.

- Фторхинолоны в настоящее время являются ведущей причиной **колита, вызванного *C. difficile*** (*Ann Intern Med* 2006; 145:758; *New Engl J Med* 2005; 353:2433; *CID* 2008; 47:818; *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:264*)*. По-видимому, это заболевание способны провоцировать все препараты этой фармакологической группы; относительные риски не установлены.
- **Расстройства ЖКТ:** тошнота — 1,2%; диарея — 1,2%.
- **Токсичное действие на ЦНС:** недомогание, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, возбуждение, психоз (редко), судорожные припадки (редко), галлюцинации (редко).
- **Разрыв сухожилий:** сообщалось о 100 случаях разрыва сухожилий на фоне приема фторхинолонов, 25% из которых случаев произошло на фоне приема ципрофлоксацина (*CID* 2003; 36:1404). При анализе данных о проведенных 46 776 курсах лечения частота этого побочного эффекта составила 0,1%, при этом дополнительными факторами риска служили пожилой возраст и прием кортикостероидов (*Brit Med J* 2002; 324:1306).
- **Torsades de pointes** (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия типа «**пируэт**»)**:** частота на 10 миллионов курсов лечения составляет: моксифлоксацин — 0; ципрофлоксацин — 0,3; левофлоксацин — 5,4 (*Pharmacother* 2001; 21:1468).
- Кандидозный вагинит.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ. Фторхинолоны относительно противопоказаны лицам <18 лет вследствие риска артропатии, которая развивалась в экспериментах у собак породы бигль, однако справедливость этих результатов в отношении людей оспаривается (*Curr Opin Pediatr* 2006; 18:64). На фоне приема некоторых фторхинолонов могут наблюдаться ложноположительные результаты скрининговых тестов на содержание опиатов в моче (*JAMA* 2001; 286:3115).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ (см. таблицу 5.19б): повышение уровней **теофиллина, метотрексата** и **кофеина**; уменьшение всасывания в присутствии **катионов (Al, Mg, Ca)**, содержащихся в антацидных препаратах, сукральфате, молочных и кисломолочных продуктах, а также в присутствии **содержащих буферные вещества формах диданозина**. Принимать препарат следует за 2 часа до приема содержащих катионы препаратов и пищевых продуктов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Артропатия у молодых животных с разрушением суставных хрящей; клиническая значимость этих данных неясна, однако применение фторхинолонов во время беременности или у детей моложе 18 лет не одобрено FDA. Обзор более 400 случаев приема фторхинолонов в первом триместре беременности не выявил риска развития аномалий плода. Применение может быть оправдано при тяжелой МАК-инфекции или при полирезистентной форме туберкулеза.

Таблица 5.18. Сводные данные по фторхинолонам

	Ципрофлоксацин *Cipro*	**Левофлоксацин** *Levaquin*	**Моксифлоксацин** *Avelox*
Форма для перорального применения Форма для внутривенного введения	+ +	+ +	+ +
Цена (СОЦ) Форма для перорального применения	$6,42 (500 мг), $12,84/сут	$12,28 (500 мг, таблетки)	$12,25 (400 мг, таблетки)
$T_{1/2}$	3,3 часа	6,3 часа	12 часов
$T_{1/2}$ при почечной недостаточности	8 часов	35 часов	12 часов
Биодоступность при пероральном приеме	65%	99%	90%
Активность *in vitro**			
P. aeruginosa	+++(60–80%)	++	+
S. pneumoniae	+	++	++
Микобактерии	++	++	++ +
Анаэробы	—	+	++
Режимы применения (пероральное применение)	250–750 мг 2 раза в сутки	500–750 мг 1 раз в сутки	400 мг 1 раз в сутки

* Все фторхинолоны активны в отношении большинства штаммов *Enterobacteriaceae*, большинства патогенных кишечных бактерий (за исключением *C. jejuni* и *C. difficile*), чувствительных к метициллину *S. aureus*, *Neisseria* spp., а также возбудителей легочных инфекций, в том числе *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* и *M. pneumoniae*.

К основным преимуществам новых фторхинолонов относятся прием 1 раз в сутки, хорошая переносимость, активность в отношении *S. pneumoniae*, в том числе >98% штаммов, резистентных к пенициллину (*AAC* 2002; 46:265). Основной недавно обнаруженный побочный эффект всех препаратов этой группы — развитие колита, вызванного *Clostridium difficile* (*NEJM* 2005; 353:2433; *NEJM* 2005; 353:2442, *NEJM* 2005; 353:2503). К прочим побочным эффектам всех препаратов этой группы относятся удлинение интервала QT (преимущественно у пациентов, получающих также другие препараты, влияющие на проводящую систему сердца (макролиды, антиаритмические препараты IA и III классов)), разрыв сухожилий (риск повышается с возрастом и на фоне лечения стероидами), токсическое действие на ЦНС, в том числе судорожные припадки. Все препараты противопоказаны детям <18 лет и беременным. В присутствии бивалентных и трехвалентных катионов всасывание препаратов снижается, поэтому фторхинолоны следует принимать за 2 часа до приема антацидов, содержащих Mg^{2+} или Al^{3+}, сукральфата, Fe^{2+}, Zn^{2+} и форм ddl, содержащих буферные вещества. Опасения вызывает возможность злоупотребления этими препаратами и формирования резистентности возбудителей, особенно штаммов *P. aeruginosa*, *Enterobacteraceae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *C. jejuni*, *N. gonorrhoeae*, *C. difficile* и *Salmonella*.

КЛАРИТРОМИЦИН (Clarithromycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Биаксин* (Abbott Laboratories) и непатентованные

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Таблетки: 250 мг — 4,51 долл., 500 мг — 4,94 долл., 500 мг пролонгированного действия — 7,55 долл. (для приема 1 раз в сутки). Суспензия: 250 мг/5 мл по цене 110 долл. за 100 мл.

Таблица 5.19а. Показания к применению и режимы приема кларитромицина

Показания	Режим приема препарата*
Фарингит, синусит, отит, пневмонит, инфекции кожи и мягких тканей†	250–500 мг внутрь 2 раза в сутки или 1 г (2 таблетки пролонгированного действия) 1 раз в сутки
Профилактика инфекции *M. avium* (МАК-инфекции)†	500 мг внутрь 2 раза в сутки (*Руководство IDSA/NIH/CDC 2008 г.*)
Лечение инфекции M. avium (МАК-инфекции)† (плюс этамбутол ± моксифлоксацин или рифабутин)	500 мг внутрь 2 раза в сутки (+ этамбутол 15 мг/кг/сут внутрь + рифабутин 300 мг/сут внутрь) (*Руководство IDSA/NIH/CDC 2008 г. по лечению ОИ*)
Бартонеллез	500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение ≥3 месяцев

* При применении препарата в дозах 2 г/сут наблюдалось увеличение показателей смертности больных (*CID* 1999; 29:125).
† Применение препарата при данных показаниях одобрено FDA.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-659-9050

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: макролидный антибиотик.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Кларитромицин — высокоэффективный препарат для лечения и профилактики МАК-инфекции (комплекс ***Mycobacterium avium***) (*NEJM* 1996; 335:385; *CID* 1998; 27:1278). Кларитромицин превосходит азитромицин при лечении бактериемии при МАК-инфекции; медианная продолжительность бактериемии на фоне лечения кларитромицином составляет 4,4 недели по сравнению с >16 недель на фоне лечения азитромицином (*CID* 1998; 27:1278). Тем не менее, данное заключение является спорным, поскольку может зависеть от величин доз применяемых препаратов (*CID* 2000; 31:1254). Доказательства превосходства кларитромицина над азитромицином для профилактики МАК-инфекции отсутствуют. Одновременно с рифабутином кларитромицин следует назначать с осторожностью в связи с уменьшением уровней кларитромицина (*NEJM* 1996; 335:428). Это, возможно, объясняет отсутствие увеличения эффективности при применении рифабутина с кларитромицином по сравнению с применением только кларитромицина для профилактики МАК-инфекции (*JID* 2000; 181:1289).

ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ. *S. pneumoniae* (в большинстве регионов США 20–30% штаммов *S. pneumoniae* и 40% резистентных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* резистентны к кларитромицину), хорошая активность против большинства **чувствительных к эритромицину штаммов *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella*, *M. avium*, *T. gondii*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum***. Активность в отношении ***H. influenzae*** часто оспаривается, хотя в условиях *in vitro* метаболиты проявляют большую активность по сравнению с исходным веществом и применение кларитромицина для лечения пневмонии, вызванной *H. influenzae*, одобрено FDA. Существуют опасения в связи с увеличением распространенности резистентных к макролидам штаммов *S. pneumoniae* (*JID* 2000; 182:1417; *AAC* 2001; 45:2147; *AAC* 2002; 46:265), хотя клинические исследования показывают, что противобактериальная активность препарата *in vivo* значительно выше, чем в экспериментах *in vitro*. Тем не менее, сообщалось о повышенной частоте вспышек пневмококковой бактериемии на фоне монотерапии кларитромицином. Многие ведущие специалисты при лечении тяжелых пневмококковых инфекций в настоящее время отдают предпочтение комбинации бета-лактама с макролидом, предположительно из-за противовоспалительного действия макролида (*Drugs* 2011; 7:131; *CID* 2002; 35:556).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Биодоступность: 50–55%.
- **$T_{1/2}$:** 4–7 часов.
- **Выведение:** быстро метаболизируется в печени при первом прохождении до 14-гидроксикларитромицина; выводится почками.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** при клиренсе креатинина <30 мл/мин назначают половину обычной дозы или увеличивают интервал между приемами препарата в 2 раза.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройство ЖКТ — 4% (по сравнению с 17% при применении эритромицина); увеличение активности трансаминаз — 1%; головная боль — 2%; псевдомембранозный

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

колит — редко. Сообщалось о 38 случаях нейротоксического действия препарата (*J Clin Neurosci* 2011; 18:313).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Кларитромицин является одновременно субстратом и ингибитором изофермента 3А4 системы цитохрома Р450. Он повышает уровни **рифабутина** на 56%, а рифабутин снижает уровни **кларитромицина** на 50%. Поэтому одновременно с рифабутином желательно назначать **азитромицин**. Кларитромицин не следует назначать одновременно с **рифампином, производными алкалоидов спорыньи, карбамазепином** (*Тегретолом*), **цизапридом** (*Пропульсидом*), **пимозидом** (*Орапом*). Повышение уровней **пимозида** и **цизаприда** может привести к развитию угрожающих жизни нарушений сердечного ритма. Одновременное применение кларитромицина с **атазанавиром и саквинавиром** связано с риском удлинения корригированного интервала QT, что также повышает риск развития опасных для жизни аритмий. (По этой причине следует либо назначать кларитромицин в половинной дозе, либо заменять кларитромицин азитромицином, который не вступает в клинически значимые взаимодействия с этими лекарственными средствами.) Кларитромицин может повышать уровень субстратов изофермента 3А4 системы цитохрома Р450 в сыворотке крови. См. в таблице 5.19б описание лекарственных взаимодействий и указания по коррекции доз при одновременном применении кларитромицина с ННИОТ и ИП.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Выявлен тератогенный эффект в экспериментах на крысах и мышах, но не на кроликах и обезьянах. Анализ более 100 случаев приема препарата в первом триместре беременности не выявил формирования врожденных пороков. Можно назначать для лечения МАК-инфекции при отсутствии других препаратов.

Таблица 5.19б. Взаимодействие кларитромицина с ИП и ННИОТ

Препарат	Кларитромицин	ИП/ННИОТ	Режим дозирования
Индинавир (IDV)	↑ на 53%	↑ на 29%	Стандартные дозы; уменьшить дозу кларитромицина при почечной недостаточности
Ритонавир (RTV)	↑ на 77%	Нет данных	Уменьшить дозу кларитромицина на 50%, если клиренс креатинина 30–60 мл/мин, и на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин
Саквинавир (SQV)	↑ на 45%	↑ на 177%	Уменьшить дозу кларитромицина на 50%, если клиренс креатинина 30– 60 мл/мин, и на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин. Увеличивает риск удлинения QTc. Желательно назначить азитромицин
Нелфинавир (NFV)	Нет данных	Нет данных	Уменьшить дозу кларитромицина при почечной недостаточности
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	↑ на 77%	↑	Уменьшить дозу кларитромицина на 50%, если клиренс креатинина 30–60 мл/мин, и на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин
Невирапин (NVP)	↓ на 30%	↑ на 26%	Стандартные дозы; контролировать эффективность терапии или назначить азитромицин
Эфавиренз (EFV)	↓ на 39%	↑	По возможности не назначать одновременно; желательно назначить азитромицин
Делавирдин (DLV)	↑ на 100%	↑ на 44%	Уменьшить дозу при почечной недостаточности Желательно уменьшить дозу кларитромицина на 50%
Атазанавир (ATV)	↑ на 94%	↑ на 28%	Назначить кларитромицин в половинной дозе и наблюдать за изменениями на ЭКГ (удлинение интервала QTc) или применять азитромицин (при терминальной стадии почечной недостаточности)
Дарунавир (DRV)	↑ на 57%	Не изменяется	Уменьшить дозу кларитромицина на 50%, если клиренс креатинина 30– 60 мл/мин, и на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин
Типранавир (TPV)	↑ на 19%	↑ на 66%	Уменьшить дозу кларитромицина на 50%, если клиренс креатинина 30– 60 мл/мин, и на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин
Фосампренавир (FPV)	Не изменяется	↑ на 18%	Стандартные дозы одновременно с FPV, но желательно ↓ дозу при почечной недостаточности, если пациент получает FPV/r
Маравирок (MVC)	Предположительно не изменяется	Возможно ↑	Доза MVC 150 мг 2 р/сут
Этравирин (ETR)	↓ на 39%	↑ на 42%	Желательно назначать азитромицин для лечения МАК-инфекции

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

КЛИНДАМИЦИН (Clindamycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Клеоцин* (Pharmacia) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- **Клиндамицина гидрохлорид в капсулах**: 75 мг — 2,28 долл. (Клеоцин), 150 мг — 0,63 долл. (непатентованный препарат), 300 мг — 3,75 долл.
- **Клиндамицина фосфат с концентрацией 150 мг/мл** во флаконах по 2, 4 и 6 мл: флаконы, содержащие 600 мг клиндамицина по 2,56 долл. за флакон, содержащие 900 мг клиндамицина — по 5,04 долл. за флакон.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Пневмоцистная пневмония:** клиндамицин 600–900 мг каждые 6–8 часов в/в или 300–450 мг каждые 6–8 часов внутрь + примахин 15–30 мг (из расчета на основание) в сутки.
- **Токсоплазмоз**: клиндамицин 600 мг в/в или внутрь каждые 6 часов + пириметамин 200 мг (нагрузочная доза), затем 50 мг (<60 кг) или 75 мг (>60 кг) в сутки внутрь + лейковорин 10–20 мг в сутки (дозу можно увеличить до 50 мг/сут).
- **Другие инфекции**: 600 мг в/в каждые 8 часов или 300–450 мг внутрь каждые 6–8 часов.

ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ: к клиндамицину чувствительны большинство грамположительных кокков, за исключением энтерококков и некоторых внебольничных штаммов MRSA (резистентных к метициллину *S. aureus*). Большинство анаэробных бактерий чувствительны к клиндамицину, однако в руководстве IDSA по лечению абдоминального сепсиса (*CID* 2010; 50:133) клиндамицин не входит в число рекомендованных препаратов для лечения этого заболевания, поскольку возросла распространенность резистентных к нему штаммов *B. fragili*s (20–30%).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Со стороны ЖКТ: диарея у 10–30% пациентов. Примерно у 6% пациентов развивается вызванная *C. difficile* диарея, которая может быть тяжелой (*Ann Intern Med* 2006; 145:758); у большинства пациентов диарея прекращается после отмены спровоцировавшего его антибактериального препарата ± назначения метронидазола (500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней) или ванкомицина внутрь (125 мг 4 раза в сутки в течение 10–14 дней) (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:431). Другие симптомы расстройства ЖКТ включают тошноту, рвоту, анорексию. Возможно появление сыпи, чаще генерализованной кореподобной; менее характерно появление уртикарной сыпи, зуда, синдрома Стивенса–Джонсона.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Лоперамид (*Имодиум*) или **дифеноксилата гидрохлорид с атропина сульфатом** (*Ломотил)*, а также другие препараты, замедляющие перистальтику кишечника (например, наркотические), увеличивают риск возникновения вызванной *C. difficile* диареи (колита) и поэтому не должны применяться.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B.

КЛОТРИМАЗОЛ (Clotrimazole)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Лотримин* (Schering-Plough), *Мицелекс* (Bayer), *Гине-Лотримин* (Schering-Plough), *FemCare* (Schering) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ:

- Пастилки 10 мг по 1,61 долл.
- Крем для местного применения (1%) 15 г — 5,29 долл.; 30 г — 8,29 долл.
- Раствор/лосьон для местного применения (1%) 10 мл — 6,00 долл.; 30 мл — 15,52 долл.
- Вагинальный крем (1%) туба 45 г — 7,20 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: производное имидазола (близок к миконазолу).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Кандидозный стоматит:** пастилки 10 мг 5 раз в сутки; необходимо растворить во рту. Пастилки клотримазола чуть менее эффективны при лечении кандидозного стоматита, чем флуконазол, но часто им отдается предпочтение, чтобы избежать возникновения резистентности к азолам (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47). Основное неудобство состоит в том, что препарат нужно принимать 5 раз

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

в сутки, хотя более низкие дозы часто не менее эффективны. В *Руководстве IDSA/NIH/CDC 2008 г.* рекомендованная продолжительность курса лечения — 7–14 дней.

- **Дерматофития и кандидоз кожи:** аппликации 1% крема, лосьона или раствора на пораженную область 2 раза в сутки в течение 2–8 недель; если нет улучшения, необходимо пересмотреть диагноз.
- **Кандидозный вагинит:** вагинальный крем: один аппликатор (около 5 г) вводить во влагалище на ночь 1 раз в сутки в течение 7–14 дней. В *Руководстве IDSA/NIH/CDC 2008 г.* рекомендованная продолжительность курса лечения — 3–7 дней; женщинам с тяжелым рецидивирующим кандидозным вагинитом рекомендуется применять крем ежедневно для профилактики рецидивов.

АКТИВНОСТЬ: активен в отношении *Candida* spp. и дерматофитов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** леденец (пастилка) растворяется во рту в течение 15–30 минут; если рассасывать их каждые 3 часа, то достигается стабильная концентрация препарата в слюне, превышающая минимальную подавляющую концентрацию (MIC) для большинства штаммов *Candida.* При применении любых местных лекарственных форм (пероральных, вагинальных, накожных) небольшое количество препарата всасывается, поступая в системный кровоток.
- **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** местные кожные реакции (редко) — эритема, образование пузырей, зуд, боль, шелушение, уртикарная сыпь; местная реакция во влагалище (редко) — сыпь, зуд, диспареуния, дизурия, жжение, эритема; при рассасывании леденцов — повышение активности АСТ (до 15% больных — необходимо регулярно определять показатели функции печени); тошнота и рвота (5%).
- **БЕРЕМЕННОСТЬ:** категория С. Можно назначать для лечения кандидозного стоматита и вагинита.

Комбивир (Combivir) — см. Ламивудин (стр. 288) и Зидовудин (стр. 385)

Комплера — см. Рилпивирин (стр. 342), Эмтрицитабин (стр. 244) и Тенофовир (стр. 362)

КРИКСИВАН (Crixivan) — см. Индинавир (стр. 279)

ЦИТОВЕН (Cytovene) — см. Ганцикловир (стр. 274)

ДАПСОН (Dapsone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 25 мг — 1,06 долл., 100 мг — 1,30 долл.

- Сравнение стоимости различных схем профилактики пневмоцистной пневмонии:
  - ◊ Дапсон (100 мг/ в сутки) = 6,00 долл. в месяц
  - ◊ ТМП-СМК (160/800 мг в сутки) = 5,40 долл. в месяц
  - ◊ Аэрозоль пентамидина = 98,75 долл. в месяц (плюс стоимость введения)
  - ◊ Атоваквон (1500 мг в сутки) = 1256 долл. в месяц

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический сульфон, ингибирующий синтез фолиевой кислоты.

Таблица 5.20. Показания к применению и режимы дозирования дапсона

Показания	Дозы, режим приема
Профилактика пневмоцистной пневмонии	100 мг внутрь 1 раз в сутки
Лечение пневмоцистной пневмонии (легкой и умеренной степени тяжести)	100 мг внутрь 1 раз в сутки (+ триметоприм внутрь в дозе 15 мг/кг/сут; суточную дозу разделить на 3 приема) в течение 3 недель
Профилактика пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза	50 мг внутрь 1 раз в сутки (в комбинации с пириметамином 50 мг 1 раз в неделю и фолиевой кислотой 25 мг 1 раз в неделю) или 200 мг 1 раз в неделю (в комбинации с пириметамином 75 мг и лейковорином 25 мг 1 раз в неделю)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ. При анализе 40 публикаций о результатах исследований было установлено, что дапсон (100 мг/сут) незначительно уступает по эффективности ТМП-СМК в отношении профилактики пневмоцистной пневмонии, но столь же эффективен, как аэрозоль пентамидина, и его применение выгодно с экономической точки зрения (*CID* 1998; 27:191). Для лечения легких и среднетяжелых форм пневмоцистной пневмонии комбинация дапсона и триметоприма столь же эффективна, как и ТМП-СМК (*Ann Intern Med* 1996; 124:792).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** препарат почти полностью всасывается, если только у пациента нет ахлоргидрии желудочного сока (препарат нерастворим в нейтральной среде).
- **$T_{1/2}$:** 10–56 часов, в среднем — 28 часов.
- **Выведение:** накопление препарата в печени и кишечно-печеночная циркуляция поддерживают достаточный уровень препарата в тканях в течение трех недель после прекращения лечения.
- Коррекция дозы при почечной недостаточности: не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- **Наиболее частые у больных СПИДом:** сыпь, зуд, гепатит, гемолитическая анемия и (или) нейтропения у 20–40% больных, получающих дапсон с целью профилактики пневмоцистной пневмонии в дозе 100 мг в сутки.
- Наиболее серьезные побочные эффекты
  - ◊ Дозозависимая гемолитическая анемия (как у пациентов с дефицитом Г-6-ФД, так и при его отсутствии) и метгемоглобинемия; редко — агранулоцитоз (0,2–0,4%) и апластическая анемия. Перед назначением дапсона рекомендуется обследовать пациентов на наличие дефицита Г-6-ФД, если пациент принадлежит к группе высокого риска. Недостаточность Г-6-ФД не всегда является противопоказанием к применению препаратов группы высокого риска, поскольку большинство пациентов с положительным результатом анализа на дефицит Г-6-ФД удовлетворительно переносят эти препараты. Исключение составляют пациенты с тяжелым вариантом дефицита Г-6-ФД. Среди 1172 ВИЧ-инфицированных пациентов в Хьюстоне дефицит Г-6-ФД был обнаружен у 75 (6,8%) человек: у 66/699 (9,7%) афроамериканцев; у 5/253 (2,0%) латиноамериканцев и у 1/153 (0,7%) пациентов с белой кожей (*J Infect* 2010; 61:399). За период наблюдения 40 пациентов с дефицитом Г-6-ФД получали ТМП-СМК или дапсон; у 5 (7%) пациентов развилась гемолитическая анемия (в четырех случаях триггерным препаратом был ТМП-СМК). В этом исследовании не определялась степень тяжести дефицита Г-6-ФД. В других исследованиях у пациентов с дефицитом Г-6-ФД, дефицитом метгемоглобинредуктазы, а также при наличии гемоглобина М отмечались усиление гемолиза и образование телец Гейнца.
  - ◊ Бессимптомная метгемоглобинемия, не связанная с дефицитом Г-6-ФД, развивается у многих (вплоть до 2/3) пациентов, получающих дапсон в дозе 100 мг/сут в комбинации с триметопримом (*NEJM* 1990; 373:776). Острая метгемоглобинемия встречается редко, обычно проявляется одышкой, повышенной утомляемостью, цианозом, при этом состоянии наблюдаются обманчиво высокие результаты пульсоксиметрии и коричневый (шоколадный) цвет крови (*JAIDS* 1996; 12:477). Степень метгемоглобинемии зависит от дозы дапсона и продолжительности лечения; триметоприм повышает уровень дапсона, способствуя развитию метгемоглобинемии. Доля метгемоглобина обычно не превышает 25%, что удовлетворительно переносится большинством пациентов, за исключением лиц с заболеваниями легких. Пациенты с дефицитом глутатиона или Г-6-ФД относятся к группе риска. При стандартном лабораторном обследовании выявляются повышенный уровень непрямого билирубина, гаптоглобин <25 мг/дл, повышение активности ЛДГ, а в мазке периферической крови — сфероцитоз и фрагменты эритроцитов. Лечение тяжелого гемолиза включает повышение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, переливание крови или ее продуктов при анемии и отмену препарата. Как правило, при уровне метгемоглобина <30% этого бывает достаточно. Для снижения концентрации дапсона можно назначить активированный уголь (20 мг 4 раза в сутки). В тяжелых случаях при отсутствии дефицита Г-6-ФД применяется метиленовый синий (1–2 мг/кг, вводить в/в медленно). В менее критических ситуациях метиленовый синий можно принимать внутрь (3–5 мг/кг каждые 4–6 часов); метиленовый синий нельзя назначать при дефиците Г-6-ФД, поскольку восстановление метиленового синего происходит с участием Г-6-ФД; гемодиализ также ускоряет выведение дапсона.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Расстройства ЖКТ:** наблюдаются часто. Можно уменьшить их интенсивность, принимая препарат во время еды.
- **Редкие побочные эффекты:** головная боль, головокружение, периферическая нейропатия. Редкий побочный эффект — «сульфоновый синдром», развивается через 1–4 недели приема препарата и проявляется лихорадкой, недомоганием, эксфолиативным дерматитом, некрозом печени, лимфаденопатией и анемией с метгемоглобинемией (*Arch Dermatol* 1981; 117:38).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Всасывание дапсона снижается при одновременном применении **H_2-блокаторов, антацидов, омепразола и других ингибиторов протонной помпы**. **Рифампин** снижает уровни дапсона в 7–10 раз; необходимо использовать другой препарат. **Кумадин** усугубляет гипопротромбинемию; **пириметамин** усиливает токсическое действие на костный мозг (регулярно выполнять клинический анализ крови); **пробенецид** увеличивает уровень дапсона; **примахин** вызывает гемолиз в связи с дефицитом Г-6-ФД. При одновременном приеме с **триметопримом** повышаются уровни обоих препаратов, при этом увеличивается риск развития метгемоглобинемии (необходим контроль уровня метгемоглобина).

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: дефицит Г-6-ФД — необходим контроль уровней гематокрита и метгемоглобина при развитии анемии.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Исследования на животных не проводились; ограниченные данные применения у беременных с болезнью Хансена свидетельствуют об отсутствии токсичности. Можно назначать беременным для профилактики пневмоцистной пневмонии. Сообщалось о развитии гемолитической анемии у детей вследствие попадания препарата в грудное молоко (*CID* 1995; 21[suppl 1]:S24).

ДАРАПРИМ (Daraprim) — см. Пириметамин (стр. 329)

Дарунавир (Darunavir, DRV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Презиста* (Tibotec)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ; ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА: 866-836-0114 (звонок бесплатный внутри США).

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** 75 мг (2,41 долл. за таблетку), 150 мг (4,82 долл. за таблетку), 400 мг и 600 мг (19,27 долл. за таблетку)
- **Режимы дозирования:** (из вкладываемой в упаковку аннотации к препарату, пересмотренной FDA 13 декабря 2010 года):
  - ◊ Ранее не получавшее АРТ пациенты: DRV/r 800/100 мг 1 раз в сутки.
  - ◊ Ранее получавшие АРТ пациенты, у которых нет мутаций резистентности вируса к DRV (11I, 32I, 33F, 47V, 50V, 54M, 74P, 84V, 89V): DRV/r 800/100 мг 1 раз в сутки во время еды.
  - ◊ Ранее получавшие АРТ пациенты, у которых есть >1 мутации резистентности вируса к DRV (из числа перечисленных выше): DRV/r 600/100 мг 2 раза в сутки во время еды.

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать во время еды.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: нет необходимости в коррекции дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: нет данных; применять с осторожностью.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре 15–30°C (59–86°F)

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ. Медиана величин концентраций, вызывающих 50% подавление вирусной репликации (EC_{50}) клинических и лабораторных штаммов (включая подтипы ВИЧ группы M (A–G), O и ВИЧ-2), лежит в диапазоне 0,7–5 нг/мл.

ПРЕИМУЩЕСТВА: мощное противовирусное действие против ВИЧ; превосходное противовирусное действие против штаммов ВИЧ, резистентных к другим ИП; относительно хорошая переносимость и менее выраженное влияние на концентрации липидов в крови по сравнению с LPV/r; сопоставим или даже превосходит по эффективности LPV/r при лечении пациентов, не получавших АРТ в прошлом; режим приема один раз в сутки у пациентов, ранее не получавших АРТ, и у пациентов, у которых нет мутаций резистентности вируса к DRV; хорошее проникновение в ЦНС; при применении DRV/r-содержащих схем АРТ резистентность вируса формируется относительно редко.

 2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

НЕДОСТАТКИ: необходимость приема препарата во время еды, необходимость усиления ритонавиром, относительно высокая частота развития сыпи.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **С УЧАСТИЕМ РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ АРТ ПАЦИЕНТОВ**
  - ◊ **Исследование ARTEMIS (см. таблицу 5.21а):** Сравнение DRV/r и LPV/r в составе первой схемы АРТ у ранее не получавших АРТ пациентов с вирусной нагрузкой >5000 копий/мл и любым количеством лимфоцитов CD4. Участники исследования были рандомизированы в группы приема DRV/r (800/100 мг 1 р/сут) или LPV/r (400/100 мг 2 р/сут или 800/200 мг 1 р/сут). Все пациенты получали TDF/FTC в качестве базовой комбинации НИОТ (*AIDS* 2008; 22:1389). Результаты, полученные через 96 недель, приведены в таблице 5.21а. DRV/r по вирусологической активности был сопоставим с LPV/r, однако схемы с DRV/r характеризовались лучшей переносимостью и меньше влияли на липиды крови (*AIDS* 2009; 23:1679). При последующем анализе было установлено, что субоптимальное соблюдение режима приема препаратов в минимальной степени влияло на вирусологический ответ при приеме DRV/r, однако существенно снижало частоту вирусологического ответа при приеме LPV/r (76% и 53% соответственно; p <0,01) (*JAC* 2010; 65:1505). Только у 6 из 31 пациента вирусологическая неэффективность терапии была связана с появлением у вируса мутаций резистентности к ИП (*AIDS* 2009; 23:1829).

Таблица 5.21а. Исследование ARTEMIS: сравнение DRV/r и LPV/r в составе первой схемы АРТ. Результаты через 96 недель (*AIDS* 2009; 23:1829)

	DRV/r* 800/100 мг 1 р/сут n = 343	LPV/r* 400/100 мг 2 р/сут или 800/200 мг 1 р/сут n = 346
Исходные показатели		
Вирусная нагрузка (медиана)	70 800 копий/мл	62 100 копий/мл
Количество лимфоцитов CD4 (медиана), мкл$^{-1}$	228	218
Вирусная нагрузка >100 000 копий/мл	36%	36%
Результаты (через 96 недель)		
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	79%	71%**
Ответ у пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл	76%	63%**
Изменение количества лимфоцитов CD4	+171 мкл$^{-1}$	+188 мкл$^{-1}$
Побочные реакции		
Прекращение лечения по причине побочных реакций	4%	9%**
Диарея	4%	11%**
Повышение уровня общего холестерина до значений, соответствующих 2–4-й степеням тяжести	18%	28%**
Триглицериды (медиана) (мг/дл)	+18	+56**

* Все пациенты получали TDF/FTC в качестве базовой комбинации НИОТ
** p <0,05

- **С УЧАСТИЕМ РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ АРТ ПАЦИЕНТОВ**
  - ◊ **Исследование TITAN (ранней вирусологической неэффективности)**: сравнение DRV/r (600/100 мг 2 р/сут) + оптимизированная фоновая схема (ОФС) и LPV/r (400/100 мг 2 р/сут) + ОФС у пациентов, у которых предыдущая схема терапии была неэффективна, и которые раньше не получали LPV/r (*Lancet* 2007; 370:49). Результаты через 48 недель продемонстрировали превосходство DRV/r по сравнению с LPV/r по частоте вирусологического ответа, хотя это превосходство не подтвердилось, когда из анализа были исключены пациенты с исходной резистентностью вируса к LPV (см. таблицу 5.21б) (*AIDS* 2009; 23:1829).Через 96 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 60% пациентов, получающих DRV/r, и у 55% пациентов, получающих LPV/r. Частота развития диареи была статистически значимо выше у пациентов, получающих LPV (15% и 8% соответственно, p=0,01), изменения липидного состава крови были сопоставимы в обеих группах, а мутации резистентности к ИП в случае вирусологической неэффективности лечения обнаруживались чаще у пациентов из группы LPV/r (*AIDS* 2009; 23:1829).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.21б. TITAN: рандомизированное исследование сравнения DRV/r и LPV/r-содержащих схем АРТ у пациентов с вирусологической неэффективностью предыдущей ИП-содержащей схемы АРТ (результаты через 48 недель) (*AIDS* 2009; 23:1829)

	DRV/r (n = 286)	LPV/r (n = 293)
Исходные показатели		
Вирусная нагрузка (lg, медиана)	4,3	4,3
Количество лимфоцитов CD4 (мкл$^{-1}$)	235	230
Доля пациентов, которые получали ранее ≥ 2 ИП	32%	30%
Результаты через 48 недель		
Вирусная нагрузка >400 копий/мл	10%	22%*
Кол-во пациентов с основными мутациями резистентности к ИП	6	20
Кол-во пациентов с мутациями к НИОТ	4	15
Количество лимфоцитов CD4 (медиана), мкл$^{-1}$	+97	+102
Прекращение терапии из-за побочных реакций	7%	7%

* $p \leq 0{,}05$

◊ **Исследования DUET 1 и 2.** В ходе этих двух исследований изучалась польза от добавления ETR в схемы «спасения», содержащие DRV/r. Критериями для включения в исследования были вирусологическая неэффективность АРТ при наличии у вируса ≥1 мутации к ННИОТ, ≥3 основных мутаций к ИП и вирусная нагрузка >5000 копий/мл. Все пациенты получали DRV/r + оптимизированную фоновую схему (ОФС). Результаты исследований, полученные через 24 недели, были опубликованы: DUET 1 (*Lancet* 2007; 370:29) и DUET 2 (*Lancet* 2007; 370:39). В таблице 5.22 приведены общие результаты двух исследований через 48 недель (*AIDS* 2009; 23:2289; *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11:1433). Через 96 недель снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл было достигнуто у 57% пациентов, получавших ETR, и у 36% пациентов контрольной группы, средний прирост количества лимфоцитов CD4 составил +128 и +86 мкл$^{-1}$ соответственно, и сыпь чаще возникала в группе, получающей ETR (21% и 12% соответственно) (*Antiviral Ther* 2010; 15:1045). Через 96 недель частота вирусологического ответа снизилась на 3% по сравнению с частотой вирусологического ответа через 48 недель (57% и 60% соответственно) (*Antivir Ther* 2010; 15:1045).

Таблица 5.22. Исследования DUET 1 и 2: сравнение DRV/r/ETR + ОФС и DRV/r+ ОФС. Общие результаты этих исследований через 48 недель (*AIDS* 2009; 23:2289)

	DRV/r/ОФС ETR (n = 599)	DRV/r/ОФС Плацебо (n = 604)
Исходные показатели (медиана)		
Вирусная нагрузка ВИЧ lg копий/мл	4,8	4,9
Количество лимфоцитов CD4 (мкл$^{-1}$)	99	109
Результаты (48 недель)		
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	61%	40%*
Прирост кол-ва лимфоцитов CD4 (мкл$^{-1}$)	98	73**
Кол-во активных препаратов в ОФС (коэффициент резистентности*** для DRV <10)		
1	46%	6%
2	63%	32%
3	78%	67%
Мутации резистентности у пациентов с вирусологической неэффективностью лечения		
Основные мутации резистентности к ИП	1/28	0/29
184V	5	7
Сыпь как побочный эффект АРТ	19%	11%**

* $p \leq 0{,}0001$

** $p = 0{,}0006$

*** Отношение IC_{50} исследуемого штамма ВИЧ к IC_{50} дикого штамма ВИЧ

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ **Исследования POWER-1 и 2** (*Lancet* 2007; 369:1169) — клинические исследования IIb фазы, в ходе которых сравнивались схемы АРТ, включающие DRV/r + оптимизированную фоновую схему (ОФС) (≥2 НИОТ ± энфувиртид), и схемы, включающие ИП (препарат сравнения) + ОФС. Критериями включения в исследование были вирусная нагрузка ВИЧ более 1000 копий/мл, терапия ИП-содержащими схемами АРТ в анамнезе, наличие у выделенных штаммов ВИЧ хотя бы одной основной мутации резистентности к ИП (30N, 46I/L, 48V, 150L/V, 82A/F/S/T, I84V, 90M). В качестве ИП сравнения пациенты получали LPV/r (36%), FPV (34%), SQV (35%) и ATV (17%); 47% получали ENF. Результаты исследований продемонстрировали превосходство DRV по сравнению с остальными схемами терапии, доступными на момент проведения этих исследований (см. таблицу 5.23). Через 96 недель наблюдения за участниками исследований POWER 1 и 2 (n=467) вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 39% пациентов, получающих DRV/r, и только у 9% пациентов контрольной группы (*Antiviral Ther* 2009; 14:859). См. таблицы 5.23, 5.24 и 5.25.

◊ **Исследование ODIN**: открытое исследование III фазы, в котором 490 ранее получавших АРТ пациентов, у которых не было выявлено мутаций резистентности вируса к DRV, были рандомизированы в группы приема DRV/r (600/100 мг 2 раза в сутки) и DRV/r (800/100 мг 1 раз в сутки). Через 48 недель частота вирусологического ответа (вирусная нагрузка <50 копий/мл) в обеих группах была почти одинаковой (72,1% в группе приема DRV 1 раз в сутки и 70,9% в группе приема DRV 2 раза в сутки) (Lathouwers E., конференция ICAAC 2010 г.; тезисы H1811). Также не было выявлено разницы в частоте вирусологического ответа при сравнении подгрупп с учетом величины исходной вирусной нагрузки, количества исходных мутаций резистентности вируса к ИП и количества активных НИОТ в составе ОФС, величины TLOVR (времени до утраты вирусологического ответа), количества случаев формирования резистентности к DRV (1 случай из 102 пациентов с неэффективностью терапии) или количества пациентов, у которых появились мутации резистентности к ИП (12% и 10% соответственно).

◊ **Исследование TRIO:** это исследование II фазы, представляющее собой несравнительное многоцентровое исследование, в котором участвовало 103 пациента с множественной резистентностью ВИЧ, которая определялась как: 1) >3 мутаций резистентности к НИОТ; 2) >3 мутаций резистентности к ИП, но менее трех основных мутаций резистентности к DRV (11I, 32I, 33F, 47V, 50V, 54L/M, 73S, 76V, 84V, 89V); 3) неэффективность схем с ННИОТ, но <3 мутаций резистентности к ETR; 4) вирусная нагрузка >1000 копий/мл. Схемы лечения включали RAL, ETR и DRV/r ± ENF и НИОТ. У участников исследования медианный спектр исходных мутаций резистентности включал 4 первичные мутации резистентности к ИП, одну мутацию резистентности к ННИОТ и 6 мутаций резистентности к НИОТ. Через 48 недель у 89 (86%) пациентов вирусная нагрузка снизилась до уровня <50 копий/мл (*CID* 2009; 49:1441). На фоне схем АРТ, применявшихся в исследовании TRIO, у всех пациентов с вирусной нагрузкой, снизившейся до уровня <50 копий/мл через 48 недель, через 96 недель вирусная нагрузка составляла <400 копий/мл (Fagard C., конференция CROI 2011 г.: тезисы 549). В исследованиях фармакокинетики было установлено, что ETR повышает минимальные концентрации DRV и RAL, однако фармакокинетические показатели колебались в широких пределах (*AIDS* 2010; 24:2581).

Таблица 5.23. Результаты исследований Power-1 и Power-2 (сравнение DRV/r+ОФС и ОФС) через 48 недель (*Lancet* 2007; 369:1169)

	DRV/r (n = 131)	ИП сравнения +ОФС (n = 124)
Исходные показатели		
Вирусная нагрузка ВИЧ, lg копий/мл (медиана)	4,6	4,5
Кол-во CD4, мкл$^{-1}$ (среднее значение)	153	163
≥3 основных мутаций резистентности к ИП	54%	62%
Результаты через 48 недель		
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	67 (45%)*	12 (10%)
Повышение кол-ва лимфоцитов CD4 (медиана), мкл$^{-1}$	+102*	+19
Прекращение терапии из-за развития побочных эффектов	7%	5%
Зависимость эффекта терапии от уровня резистентности		
1 активный препарат в составе ОФС	17/34 (50%)	1/40 (5%)
≥2 активных препаратов в составе ОФС	27/48 (56%)	10/60 (17%)

* $p \leq 0{,}05$

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.24. Зависимость между исходным количеством мутаций резистентности к дарунавиру и частотой вирусологического ответа: исследования POWER и DUET

	Исследование POWER (24 недели)		Исследование DUET (24 недели)	
Количество мутаций	Кол-во пациентов	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Кол-во пациентов	Вирусная нагрузка <50 копий/мл
0	76	62%	67	64%
1	115	57%	94	50%
2	134	46%	113	42%
3	65	25%	58	22%
4	58	16%	41	10%

Таблица 5.25. Зависимость между результатами исходного фенотипического исследования ВИЧ на резистентность к дарунавиру и частотой вирусологического ответа (клинические исследования Power)

Отношение IC50 исследуемого штамма ВИЧ к IC50 дикого штамма ВИЧ	Кол-во пациентов	Вирусная нагрузка <50 копий/мл через 24 недели
0–2	136	60%
2–7	85	47%
7–30	63	24%
>30	56	18%

- **Монотерапия:** см. стр. 125.
  - ◊ **Исследование MONET:** 256 пациентов со стабильно подавленной вирусной нагрузкой (<50 копий/мл) в течение более 24 недель на фоне приема ИП-содержащей АРТ (57%) или ННИОТ-содержащей АРТ (43%) и медианным количеством лимфоцитов CD4 574 мкл$^{-1}$ были рандомизированы в группу монотерапии DRV/r (800/100 мг 1 раз в сутки) и в группу приема DRV/r 1 раз в сутки в комбинации с двумя НИОТ (*AIDS* 2010; 24:223). По результатам через 48 недель монотерапия DRV/r оказалась не менее эффективна, чем стандартная АРТ (*AIDS* 2010; 24:223) (см. таблицу 5.26). В каждой группе закрепилась одна мутация резистентности к ИП (*Antivir Ther* 2011; 16:59).

Таблица 5.26. Исследование MONET: сравнение монотерапии DRV/r и стандартной схемы DRV/r + 2 НИОТ (результаты через 48 недель) (AIDS 2010; 24:223)

	DRV/r n = 127	DRV/r + 2 НИОТ n = 127
Вирусная нагрузка ВИЧ <50 копий/мл	86,2%	87,8%
Анализ «Intent-to-treat»*	84,3%	85,3%

* Анализ в зависимости от результатов рандомизации, в котором замена схемы терапии приравнивалась к неэффективности лечения

  - ◊ **Исследование MONOI**: еще одно исследование монотерапии DRV/r (600/100 мг 2 раза в сутки), назначаемой после достижения стабильного подавления вирусной нагрузки. В исследовании участвовали пациенты, ранее получавшие АРТ, у которых в анамнезе не было вирусологической неэффективности схем с ИП. Через 48 недель частота вирусологического ответа была сопоставимой (92% и 88% соответственно) (*AIDS* 2010; 24:2365). Через 96 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 91/97 (94%) пациентов в группе монотерапии DRV/r и у 87/96 (90%) пациентов, получавших DRV/r + 2 НИОТ (Marc-Antoine V., конференция CROI 2011 г.: тезисы 534).
- **Схемы без НИОТ:** см. стр. 125–126.
  - ◊ **Исследование A5262**: DRV/r+RAL: это было одногрупповое исследование с участием 112 ранее не получавших АРТ пациентов, которым начинали лечение DRV/r (800/100 мг 1 раз в сутки) + RAL (400 мг 2 раза в сутки). Через 48 недель было зарегистрировано 28 случаев неэффективности терапии, включая 11 пациентов, у которых произошло повышение вирусной нагрузки после предшествующего снижения. Из 28 случаев неэффективности терапии, в 13

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

(46%) случаях вирусная нагрузка составляла 50–200 копий/мл. Частота вирусологической неэффективности была выше при низком исходном количестве лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузке >100 000 копий/мл. Исследования резистентных свойств вируса выявили 4 мутации резистентности к RAL, но ни одной мутации резистентности к ИП (Taiwo., CROI 2011 г.: тезисы 551).

◊ **DRV/r+EFV**: исследование фармакокинетики, в котором пациенты сначала получали DRV/r в дозе 900/100 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, затем к терапии добавляли EFV в дозе 600 мг в сутки (*AAC* 2010; 54:2775). Отмечалось снижение минимальной концентрации DRV на 57% и увеличение AUC эфавиренза, однако результаты исследования подтвердили, что параметры фармакокинетики препаратов достаточны для пациентов, ранее не получавших АРТ.

◊ **DRV/r+MVC**: в исследовании фармакокинетики было показано, что при применении комбинации MVC 300 мг 1 раз в сутки + DRV/r 800/100 1 раз в сутки достигается терапевтическая концентрация MVC, что открывает путь к дальнейшим исследованиям (Taylor A., конференция CROI 2011 г.: тезисы 636).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Ни одна одиночная мутация резистентности к ИП не приводит к полной потере эффективности дарунавира. Уровень резистентности лучше всего определяется либо по количеству накопленных мутаций резистентности («Шкала дарунавира»), либо с помощью фенотипирования на резистентность. Уменьшение противовирусной активности *in vitro* и *in vivo* наблюдается при наличии следующих мутаций гена, кодирующего протеазу: 11I, 32I, 33F, 47V, 50V, 54L/M, 73S, 74P, 76V, 84V и 89V. К наиболее распространенным мутациям резистентности к DRV относятся 33F, 32I и 54L (*AAC* 2010; 54:3018). Корреляции между количеством мутаций резистентности и вирусологическим ответом в исследованиях POWER и DUET показаны в таблице 5.24, а корреляции между исходной фенотипической резистентностью и частотой вирусологического ответа показаны в таблице 5.25. Результаты исследования 100 резистентных штаммов ВИЧ показали, что системы интерпретации результатов генотипирования (Genotypic Interpretation Systems, GIS) способны хорошо предсказывать фенотипическую резистентность (*AAC* 2010; 54:2473). В большинстве случаев при вирусологической неэффективности DRV/r, как и при неэффективности других ИП/r-содержащих режимов терапии, мутации резистентности к ИП и НИОТ не обнаруживаются (*AIDS* 2004; 23:1829). См. таблицы 5.24 и 5.25.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 37% без усиления ритонавиром, 82% с усилением ритонавиром. Ритонавир увеличивает системную экспозицию DRV в 14 раз. Прием с пищей увеличивает Cmax и AUC дарунавира на 30%. Дарунавир следует всегда назначать в комбинации с ритонавиром и настоятельно рекомендовать принимать во время еды.
- **Прием один раз в сутки:** по результатам исследования фармакокинетики в рамках исследования ARTEMIS, медиана величин наименьшей концентрации DRV через 24 часа после приема препарата (800/100 мг) составляет >1000 нг/мл (медиана 3300 нг/мл) – что значительно превышает концентрацию EC_{50} для ВИЧ (для ВИЧ дикого типа EC_{50} составляет 55 нг/мл). В рандомизированном исследовании с участием 590 ранее не получавших АРТ пациентов сравнивался режим приема DRV/r один раз в сутки (800/100 мг 1 раз в сутки) с режимом приема DRV/r 2 раза в сутки (600/100 мг 2 раза в сутки); DRV/r назначался в комбинации с двумя НИОТ. Через 48 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 72% пациентов, получавших DRV/r один раз в сутки, и у 70% пациентов, получавших DRV/r 2 раза в сутки (*AIDS* 2011; 25:929).
- **$T_{1/2}$:** 15 часов при одновременном приеме с ритонавиром.
- **Выведение:** интенсивно метаболизируется изоферментами 3А систем цитохрома P450; 80% метаболитов обнаруживается в кале, 4% — в моче.
- **Проникновение в ЦНС**: 9,4%. Превышает IC_{50} для ВИЧ дикого типа в 20 раз и из всех препаратов группы ИП лучше всего проникает через гематоэнцефалический барьер (*JAIDS* 2009; 52:56). По степени проникновения в ЦНС DRV относится к третьей категории из четырех (*Neurology* 2011; 76:693) (см. стр. 501).
- **Почечная недостаточность:** фармакокинетика препарата при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин не изменяется; данные о фармакокинетике препарата при более выраженной почечной недостаточности отсутствуют, однако изменение фармакокинетических параметров маловероятно.
- **Печеночная недостаточность:** при заболевании печени легкой и умеренной степени фармакокинетика препарата существенно не меняется (*Clin Pharmacokinet* 2010; 49:343). При тяжелой печеночной недостаточности применять с осторожностью или не назначать.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Гепатотоксичность:** лекарственный гепатит развивается у 0,5% пациентов, получающих DRV/r, в том числе тяжелый, заканчивающийся летальным исходом. Тяжелое течение гепатита чаще наблюдается у пациентов с сопутствующим заболеванием печени.
- **Сыпь:** в августе 2009 года компания Tibotec выпустила предупреждение о возможности развития кожных реакций на фоне приема DRV. В исследованиях III фазы сыпь ≥2 степени тяжести наблюдалась у 9% пациентов, 3–4-й степени тяжести — у 1,3% пациентов; прием препарата по причине сыпи прекратили 2% пациентов. Сообщалось о случаях развития тяжелых кожных реакций, в том числе синдрома Стивенса–Джонсона и многоформной эритемы (*JAIDS* 2010; 53:614), но с частотой <0,1%. Сыпь обычно возникает на второй неделе приема препарата и исчезает через 1–2 недели при продолжении лечения. После первых четырех недель приема препарата возникновение сыпи нетипично. При развитии тяжелой кожной реакции или если сыпь сопровождается лихорадкой, общим недомоганием, повышенной утомляемостью, болями в мышцах или суставах, появлением пузырей, поражением ротовой полости, отеком лица, конъюнктивитом, гепатитом или эозинофилией, следует немедленно прекратить прием DRV. Необходимо следить за показателями функции печени. DRV — производное сульфаниламида, поэтому его не следует назначать пациентам с тяжелыми аллергическими реакциями на сульфаниламиды.
- **Метаболические нарушения**: непереносимость глюкозы, перераспределение жировых отложений и липодистрофия. Гипергликемия (уровень глюкозы в крови >161 мг/дл [8,9 ммоль/л]) у 2–6% пациентов, повышение концентрации триглицеридов до уровня >400 мг/дл у 25% пациентов.
- Повышение активности трансаминаз: >2,5 ВГН у 10% пациентов.
- **Расстройство ЖКТ:** диарея, рвота и (или) боль в животе у 2–3% пациентов.
- **Головная боль**: у 1–4% пациентов.
- Лекарственные взаимодействия
- **Препараты, применение которых одновременно с дарунавиром противопоказано: астемизол, цизаприд, производные алкалоидов спорыньи, мидазолам, пимозид, терфенадин, триазолам, алфузозин, бепридил, флекаинид, пропафенон, амиодарон, хинидин, симвастатин, ловастатин, питавастатин, флутиказон, лидокаин, рифампин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, препараты зверобоя.**
- **Прочие лекарственные взаимодействия, требующие осторожности в назначении препаратов**
- **Противогрибковые препараты (**см. «Азолы», стр. 202**). Кетоконазол и итраконазол**: повышение концентраций как обоих азолов, так и дарунавира. **Вориконазол**: ритонавир в суточной дозе 200 мг уменьшает AUC вориконазола на 40%; применять с осторожностью (отслеживая уровень минимальной концентрации вориконазола) или не назначать одновременно (см. стр. 383). **Рифабутин:** назначать рифабутин в дозе 150 мг каждые 24–48 часов. По возможности, проводить МСК рифабутина. **Блокаторы кальциевых каналов** (фелодипин, нифедипин, амлодипин, дилтиазем и никардипин)**:** концентрации повышаются; отслеживать уровни препаратов в крови и побочные эффекты. **Стероидные гормоны** (дексаметазон, флутиказон)**:** дексаметазон может снижать уровни дарунавира; при одновременном применении дарунавира и флутиказона в форме спрея увеличивается системное воздействие стероидов. Желательно применять альтернативные препараты, особенно если предполагается длительное лечение. **Статины:** AUC аторвастатина увеличивается в 4 раза; начинать с дозы 10–20 мг и медленно увеличивать до достижения эффекта (максимальная доза 40 мг/сут). AUC правастатина увеличивается в среднем на 81%, однако у некоторых пациентов наблюдалось пятикратное увеличение AUC правастатина. Назначать правастатин в наименьшей дозе и отслеживать его концентрации в крови. **Иммунодепрессанты** (циклоспорин, такролимус, сиролимус)**:** повышение концентраций; тщательно отслеживать уровни иммунодепрессантов. **Метадон:** DRV/r может снижать концентрации R-метадона на 16%; отслеживать проявления синдрома отмены. **Оральные контрацептивы:** уровни этинилэстрадиола снижаются на 44%; рекомендуется перейти на другой метод контрацепции или использовать дополнительный метод предохранения от беременности. **Ингибиторы ФДЭ-5** (силденафил, варденафил, тадалафил)**:** принимать не более 25 мг силденафила с интервалом не менее 48 часов, не более 2,5 мг варденафила с интервалом не менее 72 часов или не более 10 мг тадалафила с интервалом не менее 72 часов. **СИОЗС** (сертралин, пароксетин)**:** AUC уменьшается на 49% и 39% соответственно; отслеживать лечебный эффект антидепрессантов. **Кларитромицин:** уровни кла-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ритромицина повышаются на 59%. Уменьшить дозу вдвое при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин и на 75%, если клиренс креатинина <30 мл/мин. **Варфарин:** AUC S-варфарина уменьшается на 21%. Отслеживать показатель МНО. **Тразодон:** концентрации тразодона, а также частота и тяжесть его побочных эффектов (тошнота, головокружение, артериальная гипотензия) могут увеличиваться. Назначать в более низких дозах; стандартные дозы применять с осторожностью. **ddI** следует принимать за 1 час до приема DRV или через 2 часа после приема DRV. **Антиаритмические препараты** (бепридил, лидокаин, хинидин, амиодарон): уровни антиаритмических препаратов могут повышаться. Не назначать одновременно. **Бупренорфин:** AUC норбупренорфина увеличивается на 46%; коррекции дозы не требуется, однако необходимо следить за уровнем седации пациента. **Карбамазепин:** сывороточные концентрации DRV не меняются, сывороточные концентрации карбамазепина увеличиваются на 45%. При одновременном применении следить за концентрациями карбамазепина. **Колхицин:** DRV/r повышает уровни колхицина.

- **Применение DRV в комбинации с другими антиретровирусными препаратами** (см. таблицу 5.27). Комбинация DRV/r и EFV представляет интерес в качестве потенциальной схемы АРТ без НИОТ. В исследовании фармакокинетики было установлено, что EFV существенно снижает минимальную концентрацию DRV (отношение 0,45), AUC DRV (0,86) и период полувыведения (0,56). Тем не менее, уровни DRV существенно превышали величину EC_{50} для вируса дикого типа. Исследователи предложили назначать DRV/r 900/100 мг + EFV 600 мг в сутки в качестве схемы АРТ без НИОТ пациентам, ранее не получавшим АРТ (*AAC* 2010; 54:2775). Это исследование проводилось до появления DRV в таблетках по 400 мг, поэтому представляется, что в этой комбинации можно применять стандартную дозу — 800/100 мг/сут.

Таблица 5.27. Коррекция режимов дозирования препаратов при одновременном применении дарунавира с другими антиретровирусными препаратами

Препарат	Изменения фармакокинетики назначаемого одновременно препарата	Изменения фармакокинетики DRV	Режимы дозирования
RAL	—*	Cmin ↓ на 36%	Клиническая значимость неясна. При применении стандартных доз достигается хороший вирусологический ответ
ddI	—	—	ddI следует принимать натощак, поэтому время приема этих препаратов должно быть разным: принимать ddI за 1 час до приема DRV/r или через 2 часа после приема DRV/r
TDF	↑AUC на 22%	—	Коррекция дозы не требуется
EFV	↑ AUC на 21%	Cmin ↓ на 31%	DRV/r внутрь в дозе 600/100 мг 2 р/сут или рассмотреть возможность назначения DRV/r в дозе 800–900/100 мг 1 раз в сутки (только ранее не получавшим ИП пациентам)
NVP	↑ AUC на 27%	—	Оба препарата назначать в стандартных дозах
ATV/r	—	—	DRV в стандартной дозе + ATV в дозе 300 мг/сут; такая схема обеспечивает величину AUC атазанавира, сопоставимую с величиной AUC атазанавира при применении схем только с ATV/r
IDV/r	↑ на 23%	↑ на 24%	Режимы дозирования не определены
LPV/r	↑ AUC на 37%	↓ AUC на 50%	Режимы дозирования не определены; не назначать одновременно
SQV/r	—	↓ AUC на 25%	Режимы дозирования не определены; не назначать одновременно
FPV, NFV, TPV	?	?	Одновременное применение не изучалось; не назначать одновременно
RTV	—	↑ в 14 раз	Стандартный режим дозирования: DRV/r 600/100 мг 2 р/сут или DRV/r 800/100 мг 1 р/сут
ETR	↓ AUC на 37%	—	Применение в комбинации хорошо изучено
MVC	↑ в 4 раза	—	Доза MVC 150 мг 2 р/сут

* Отсутствие клинически значимого эффекта

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Данных недостаточно, чтобы рекомендовать применение этого препарата у беременных (клинические стандарты DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных). В отдельных случаях применения DRV во время беременности отмечалась низкая концентрация препарата в крови (*Antiviral Ther* 2010; *AIDS* 2009; 23:1923; *Antiviral Ther* 2008; 13:839; *Antiviral Ther* 2010; 15:677), однако во всех семи случаях перинатальная профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку была успешной. В недавно проведенном исследовании, в котором DRV/r применялся в дозе 800/100 мг 1 раз в сутки, минимальная концентрация препарата во втором и третьем триместрах беременности превышала 1400 нг/мл (*AIDS* 2010; 24:1083).

ДАУНОРУБИЦИНА ЦИТРАТ, ИНКАПСУЛИРОВАННЫЙ В ЛИПОСОМЫ, ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (Daunorubicin citrate liposome injection)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Даунозом* (Gilead Sciences)

ПРИМЕЧАНИЕ. Липосомальный доксорубицин (*Доксил)*, в дозе 20–30 мг/м^2 каждые 2 недели, не уступает по эффективности.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы, содержащие эквивалент 50 мг даунорубицина — 340,00 долл. за флакон.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: даунорубицин, инкапсулированный в липидных пузырьках или липосомах

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ (рекомендованные FDA). Цитотоксический препарат первой линии для лечения тяжелой саркомы Капоши (СК) у больных ВИЧ-инфекцией. Пегилированный липосомальный доксорубицин в сочетании с АРТ часто рассматривается как предпочтительный метод лечения саркомы Капоши умеренной и тяжелой степени (*AIDS* 2004; 20:1737). Показания и режимы применения: см. стр. 484. Препарат вводят 1 раз в 2 недели в дозе 40 мг/м^2 в/в в течение часа. Перед каждым введением следует выполнять клинический анализ крови; терапию прекращают, если общее количество лейкоцитов <750 мл$^{-1}$. Лечение продолжают до тех пор, пока есть признаки прогрессирования СК: появление новых очагов во внутренних органах или прогрессирование имеющихся висцеральных поражений, появление >10 новых кожных элементов или увеличение числа элементов на 25% по сравнению с исходным состоянием. Коррекция дозы препарата при печеночной недостаточности: при уровне билирубина 1,2–3 мг/дл вводят 3/4 стандартной дозы; при уровне билирубина >3 мг/дл препарат назначают в половинной дозе.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. В контролируемых исследованиях при сравнении липосомального доксорубицина (*Доксила)* или липосомального даунорубицина со стандартными схемами химиотерапии была показана большая эффективность и меньшая токсичность *Доксила* и *Даунозома*, эффективность которых считается сопоставимой (*J Clin Oncol* 1996; 14:2353; *J Clin Oncol* 1998; 16:2445; *J Clin Oncol* 1998; 16:683). В рандомизированном сравнительном исследовании пегилированного липосомального доксорубицина и паклитаксела с участием 73 пациентов с тяжелой саркомой Капоши были сопоставимыми как показатели ответа на лечение (56% и 46% соответственно), так и показатели двухлетней выживаемости (79% и 78% соответственно) (*Cancer* 2010; 116:3969). Липосомальный даунорубицин существенно дешевле, чем липосомальный доксорубицин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Механизм избирательного поражения опухолевых клеток не изучен. Липосомы проникают в опухоль, где происходит постепенное высвобождение даунорубицина.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Гранулоцитопения** и **мукозит** — наиболее распространенные токсические побочные эффекты; по этой причине на фоне лечения даунорубицином требуется регулярно контролировать показатели клинического анализа крови (*Clin Cancer Res* 2001; 7:3040).
- **Кардиотоксическое действие** со снижением фракции выброса и появлением симптомов застойной сердечной недостаточности — наиболее тяжелый побочный эффект. Проявляется преимущественно у пациентов, ранее получавших антрациклины, или у пациентов, страдающих сердечными заболеваниями. Перед каждой инфузией препарата необходимо оценивать функцию сердца (анамнез и общий врачебный осмотр); фракцию выброса левого желудочка определяют после введения общей дозы 320 мг/м^2, затем 480 мг/м^2, и в дальнейшем после введения каждых 160 мг/м^2.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Триада симптомов — *боль в спине*, *приливы крови и чувство сдавления в груди* —** развивается у 14% пациентов; обычно эти симптомы появляются в первые 5 минут после начала инфузии препарата, исчезают после прекращения инфузии и не появляются вновь при возобновлении инфузии с более низкой скоростью.
- **Прочие побочные эффекты:** алопеция (облысение), синдром «кисть-стопа» (дерматит кистей и стоп с шелушащимися болезненными очагами), эритродизестезия, очаги гиперпигментации на слизистой оболочке полости рта и полосы на ногтях (*Dermatol Online* 2008; 14:18).
- Вводить препарат необходимо осторожно, поскольку попадание препарата в окружающие сосуд ткани вызывает некроз.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Аддитивный эффект в отношении угнетения функции костного мозга при одновременном применении с зидовудином, ганцикловиром и пириметамином; при одновременном применении тщательно следить за состоянием пациента.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Исследования на крысах выявили наличие выраженного токсического действия на организм матери и плода; введение препарата приводило к внутриутробной смерти эмбрионов и возникновению пороков развития.

ddI — см. Диданозин (стр. 227)

ДЕЛАВИРДИН (Delavirdine, DLV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Рескриптор* (Pfiser)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Формы выпуска:** таблетки 100 и 200 мг: 350,57 долл./месяц
- **Режимы дозирования:** таблетки по 100 мг — 400 мг 3 раза в сутки, растворять в не менее чем 100 мл воды, чтобы получить суспензию. Таблетки по 200 мг — 400 мг 3 раза в сутки, их растворять не нужно.

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать независимо от приема пищи.

АНТАЦИДЫ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДИДАНОЗИНА, СОДЕРЖАЩИЕ БУФЕРНЫЕ ВЕЩЕСТВА: между приемами должно проходить не менее 1 часа.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации отсутствуют; применять с осторожностью.

ПРЕИМУЩЕСТВА: практически отсутствуют. Некоторые нечасто встречающиеся мутации резистентности к ННИОТ повышают чувствительность вируса к DLV; клиническая значимость этого не установлена. DLV повышает уровни некоторых ИП.

НЕДОСТАТКИ: ограниченные данные об эффективности; необходимость приема 3 раза в сутки; ограниченный опыт применения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Клиническое исследование 0071** продемонстрировало одинаковую эффективность DLV в комбинации с ddI и монотерапии DLV по восстановлению количества лимфоцитов CD4 и снижению вирусной нагрузки. В **исследовании ACTG 261** была показана одинаковая вирусологическая эффективность следующих трех режимов лечения: DLV/AZT, DLV/ddI и AZT/ddI. При анализе лечебного эффекта (as-treated) **протокола 0021-2** было установлено, что через 52 недели у 70% пациентов, получавших DLV/AZT/3TC, наблюдалось снижение вирусной нагрузки до уровня <400 копий/мл с одновременным повышением количества лимфоцитов CD4 на 49–135 мкл$^{-1}$. По противовирусной активности эта схема превосходила комбинации AZT/3TC и DLV/AZT. В исследовании по **протоколу 0073** при применении комбинации DLV (600 мг 2 раза в сутки) + NFV (1250 мг 2 раза в сутки) + ddI ± d4T хороший вирусологический ответ сохранялся по прошествии 40 недель терапии. Клиническое исследование по **протоколу 0081** представляло собой пилотное

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

исследование комбинации DLV/AZT/3TC/SQV, в котором сравнивалась эффективность различных доз делавирдина (600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки) и саквинавира (1400 мг 2 раза в сутки или 1000–1200 мг 3 раза в сутки). Наилучшие фармакокинетические и вирусологические показатели были у комбинации делавирдина 600 мг 2 раза в сутки и саквинавира 1400 мг 2 раза в сутки; через 24 недели уровень вирусной нагрузки снизился до <400 копий/мл у 83% из 24 пациентов, получавших эту комбинацию (*HIV Clin Trials* 2001; 2:97–107).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** всасывается 85% препарата; принимать независимо от приема пищи. При приеме во время еды всасывание препарата снижается на 20%. Абсорбция снижается при приеме антацидов и лекарственных форм диданозина с буферными веществами, а также при желудочной ахлоргидрии. Между приемом делавирдина и приемом препаратов, содержащих буферные вещества, и антацидов должно проходить не менее часа.
- **Распределение:** отношение концентраций в СМЖ и плазме = 0,02. По степени проникновения в ЦНС DLV относится к третьей категории из четырех (*Neurology* 2011; 76:693).
- **$T_{1/2}$:** 5,8 часа.
- **Выведение:** метаболизируется преимущественно в печени при участии изофермента 3A4 системы цитохрома P450. DLV ингибирует изофермент 3A4 системы цитохрома P450, замедляя метаболизм IDV, NFV, RTV и SQV. Выводится с мочой (50%) и калом (44%). При почечной недостаточности применяются стандартные дозы.
- **Коррекция доз при печеночной и почечной недостаточности** не требуется, за исключением эмпирического снижения дозы при заболевании печени тяжелой степени.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Сыпь возникает примерно у 18% пациентов; в 4% случаев требуется отмена препарата. Сыпь, как правило, диффузная, макулопапулезная, красного цвета, локализуется преимущественно на верхней половине туловища и проксимальных отделах верхних конечностей. Сообщалось о случаях развития многоформной эритемы и синдрома Стивенса–Джонсона. Высыпания продолжаются в среднем 2 недели и, как правило, не требуют снижения дозы или отмены препарата (после перерыва в лечении). Если сыпь сопровождается лихорадкой, поражением слизистых оболочек, развитием отеков или артралгиями, прием препарата необходимо немедленно прекратить. Повышение активности печеночных трансаминаз возникает реже и менее выражено по сравнению с терапией NVP. Прочие побочные реакции — головная боль.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Ингибирует ферменты цитохрома P450. Нельзя применять одновременно с **терфенадином, рифампином, рифабутином, симвастатином, питавастатином, ловастатином, производными алкалоидов спорыньи, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, алпразоламом, триазоламом, H_2-блокаторами, ингибиторами протонной помпы**. Другие препараты, период полувыведения которых повышается или может повышаться при одновременном применении с DLV: **кларитромицин, хинидин, амиодарон, бепридил, лидокаин, пропафенон, сиролимус, такролимус, циклоспорин, флекаинид, аторвастатин, варфарин, силденафил и другие препараты для лечения эректильной дисфункции**; силденафил следует принимать в дозе, не превышающей 25 мг, с интервалом не менее 48 часов; варденафил следует принимать в дозе, не превышающей 2,5 мг, с интервалом не менее 24 часов. Уровень **этинилэстрадиола** снижается на 20%; необходимо рекомендовать перейти на другой метод контрацепции или использовать дополнительный метод предохранения от беременности. Уровни **кетоконазола** повышаются на 50%. При одновременном приеме с **метадоном** корректировать дозу делавирдина не требуется. Препараты, снижающие уровень делавирдина: **карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампин**. Всасывание делавирдина снижается при одновременном применении антацидов, лекарственных форм диданозина с буферными веществами (соблюдать не менее чем часовой интервал между приемами), **H_2-блокаторов и ингибиторов протонной помпы**. **Колхицин**: уровни колхицина могут повышаться. Возможно, потребуется снизить дозу колхицина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В исследованиях тератогенности на грызунах вызывал дефекты межжелудочковой перегородки; в исследованиях способности проникновения препарата через плаценту было выявлено, что соотношение концентраций в пуповинной крови и крови матери составляет 0,15. Делавирдин не рекомендуется применять во время беременности вследствие выявленного те-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ратогенного эффекта в экспериментах на животных и отсутствия опыта применения у беременных женщин (клинические стандарты DHHS по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных, 2010 г.). По данным Регистра приема антиретровирусных препаратов во время беременности на 1 февраля 2011 года, частота рождения детей с пороками развития после приема DLV в первом триместре составила 4,7% (19 случаев на 404 беременности). Частота рождения детей с пороками развития у женщин, не получавших АРТ, составляет 2,7%.

d4T — см. Ставудин (стр. 353)

ДЕЗИРЕЛ (Desyrel) — см. Тразодон (стр. 378)

ДИДАНОЗИН (Didanosine, ddI)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Видекс* и *Видекс EC* (Bristol-Myers Squibb) и непатентованные

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог, ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ)

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

Формы выпуска

- Капсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (*Видекс EC*): 125, 200, 250 и 400 мг
- Непатентованные препараты диданозина в форме капсул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой: 125, 200, 250 и 400 мг
- Порошок для применения в педиатрической практике: 2 г (4 унции) и 4 г (8 унций)

Режимы дозирования

- Для пациентов с массой тела <60 кг: 250 мг 1 раз в сутки; в комбинации с TDF 200 мг 1 раз в сутки.
- Для пациентов с массой тела >60 кг: 400 мг 1 раз в сутки; с TDF 250 мг 1 раз в сутки. Комбинацию ddI+TDF в обычной практике применять не рекомендуется; см. «Предупреждения».
- Порошок: <60 кг: 167 мг 2 раза в сутки; >60 кг: 250 мг 2 раза в сутки.
- Принимать за 30 минут до еды или не менее чем через 2 часа после еды

СОЦ: (из расчета 400 мг/сут): 442,44 долл./месяц (патентованный препарат) и 368,72 долл./месяц (непатентованный препарат).

Примечание: стоимость непатентованных препаратов в аптеках значительно ниже СОЦ.

Комбинации, нежелательные для применения:

- ddI/d4T: повышенный риск токсического действия на митохондрии с увеличением вероятности развития лактацидоза, панкреатита и периферической нейропатии (*AIDS* 2007; 21:2455; *JAIDS* 2006; 43:556; *AIDS* 2003; 17:2045). Эту комбинацию применять не рекомендуется.
- ddI/ABC: слишком высокая частота вирусологической неэффективности, возможно, вследствие высокой частоты появления мутации K65R, которая закрепляется под влиянием обоих препаратов.
- ddI/TDF/ННИОТ: высокая частота вирусологической неэффективности и «стертого» прироста количества лимфоцитов CD4. Эту комбинацию применять не рекомендуется (*CID* 2005; 41:901; *AIDS* 2004; 18:459; *Antivir Ther* 2005; 10:171).

Тенофовир повышает внутриклеточные уровни ddI, повышая риск развития токсических эффектов и недостаточного восстановления иммунной системы (т. е. отсутствия значимого прироста лимфоцитов CD4) (*AIDS* 2005; 19:1987). Этого можно избежать, если правильно скорректировать дозу ddI, однако при применении диданозина даже в модифицированных дозах частота вирусологической неэффективности лечения все равно была слишком высокой, особенно если схема АРТ включала ННИОТ (см. «Лекарственные взаимодействия») (*AIDS* 2005;19:213; *CID* 2005; 41:901). По этой причине клинические стандарты DHHS 2011 года и клинические стандарты IAS-USA 2010 года (*JAMA* 2010; 304:321) предписывают отказаться от применения комбинации ddI + TDF + ННИОТ. Европейское агентство по оценке лекарственных средств (European Agency for Evaluation of Medicinal Pro-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ducts) рекомендует полностью отказаться от использования комбинации TDF/ddI (www.mmhiv.com/link/EAEMA-ddi-TDF).

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ПИЩИ НА БИОДОСТУПНОСТЬ. При приеме диданозина в капсулах, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, во время еды, уровни препарата снижаются на 55%; необходимо принимать препарат не менее чем за 30 минут до еды или не менее чем через 2 часа после еды.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: см. таблицу 5.28.

Таблица 5.28. Коррекция доз ddI при почечной недостаточности

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-272-4878 (пн–пт, 8:00–17:00 по центральному поясному времени)

Масса тела	Клиренс креатинина (мл/мин)			
	>60	30–59	10–29	<10
>60 кг	400 мг/сут	200 мг/сут	150 мг/сут	100 мг/сут
<60 кг	250 мг/сут	150 мг/сут	100 мг/сут	75 мг/сут

ПРЕИМУЩЕСТВА: прием препарата один раз в сутки; обширный опыт применения; активен в отношении некоторых штаммов ВИЧ, резистентных к AZT и d4T в зависимости от количества МРАТ.

НЕДОСТАТКИ: необходимость принимать натощак; спектр побочных эффектов включает панкреатит, нейропатию и другие проявления нарушения функции митохондрий; ограничения на применение в комбинациях с TDF и d4T; противопоказано применение с рибавирином. Ограниченный опыт применения в комбинациях, не включающих AZT и d4T. Закрепляет мутации резистентности, в том числе вызывающие перекрестную резистентность с TDF и ABC. Возможно, ddI повышает вероятность развития нецирротической портальной гипертензии.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Наиболее важные мутации резистентности — L74V и K65R. Мутация L74V вызывает перекрестную резистентность к ABC, K65R — перекрестную резистентность к ABC и TDF. Чувствительность к ddI снижается при накоплении нескольких МРАТ. Резистентность к НИОТ возникает при наличии трех и более мутаций из числа следующих: 41L, 67N, 210W, 215Y/F, 219Q/E. Мутация M184 снижает фенотипическую чувствительность вируса, но не вызывает клинически значимую резистентность, если только она не сочетается с другими мутациями.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Эффективность диданозина в комбинациях с 3TC, d4T, FTC и AZT изучалась во многих исследованиях.

- В клиническом исследовании **ACTG 384** проводилось сравнение комбинаций AZT/3TC и ddI/d4T, каждая комбинация назначалась в сочетании с NFV или EFV (*NEJM* 2003; 349:2293). При сравнении динамики вирусологических показателей 908 пациентов (медиана продолжительности периода наблюдения составила 2,3 года) было выявлено явное превосходство схемы EFV/AZT/3TC по сравнению со схемами EFV/ddI/d4T, NFV/AZT/3TC и NFV/ddI/d4T. Токсические эффекты, ограничивающие применение схем АРТ, особенно периферическая нейропатия, были более выражены у пациентов, получавших ddI/d4T. Был сделан вывод, что диданозин не следует назначать в комбинации со ставудином, поскольку это и другие исследования выявили значимое повышение риска развития периферической нейропатии, лактацидоза и панкреатита у пациентов, получающих ddI/d4T (письмо-обращение компании Bristol-Myers Squibb к медицинским работникам от 5 января 2001 г.).
- В ходе клинического исследования **Jaguar** добавление диданозина к вирусологически неэффективной схеме АРТ (усиление схемы диданозином) привело к медианному снижению вирусной нагрузки на 0,5 lg копий/мл через 4 недели (*JID* 2005; 191:840). Степень снижения вирусной нагрузки коррелировала с количеством МРАТ: 0–1 МРАТ — снижение на 0,8–1,0 lg копий/мл; 2 МРАТ — снижение на 0,7 lg копий/мл; ≥3 МРАТ — отсутствие значимого вирусологического ответа. Наличие мутации L74V также служило прогностическим фактором отсутствия вирусологического ответа на лечение. В данном исследовании клинические пороговые коэффициенты резистентности определялись методом *PhenoSense*. У пациентов, у которых коэффициент рези-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

стентности (отношение IC_{50} для исследуемого штамма ВИЧ к IC_{50} дикого штамма ВИЧ) был ≤1,3, ответ на терапию после добавления к схеме диданозина был наилучшим; при коэффициентах резистентности в диапазоне 1,3–2,2 ответ на терапию был средним; у пациентов, у которых коэффициент резистентности был ≥2,2, ответ на терапию был минимальным (*JID* 2005; 191:840).

- У участников клинического исследования **FTC-301A,** получавших ddI + FTC в комбинации с EFV, была достигнута хорошая частота вирусологического ответа (у 78% пациентов через 48 недель вирусная нагрузка была <50 копий/мл) (*JAMA* 2004; 292:180).
- В исследовании **GESIDA 3903** сравнивались комбинации ddI/3TC и AZT/3TC (каждая в сочетании с EFV). По результатам через 48 недель комбинация ddI/3TC не уступала по эффективности комбинации AZT/3TC (вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 70% и 63% пациентов соответственно) (*CID* 2008; 47:1083).
- Исследование **ACTG 5175 (PEARLS):** в этом многонациональном рандомизированном исследовании 1571 ранее не получавших АРТ пациентов были рандомизированы в три группы лечения: AZT/3TC+EFV, ddI/FTC+ATV и TDF/FTC+EFV. Исследование в группе, получавшей ddI/FTC+ATV, было прекращено досрочно по указанию Независимого комитета по контролю за текущими данными по безопасности (DSMB) по причине чрезмерно высокой частоты вирусологической неэффективности через 72 недели. У оставшихся в исследовании 1045 участников, получавших AZT/3TC и TDF/FTC, показатели прироста количества лимфоцитов CD4 и вирусологического ответа через 184 недели были сопоставимимы, однако в группе, получавшей TDF/FTC, было меньше серьезных побочных эффектов (Campbell, конференция CROI 2011 г.: тезисы 149LB).
- **Исследование NUCREST**: в этом исследовании изучалась относительная эффективность возобновления приема НИОТ у 719 пациентов с неэффективностью терапии, у которых было выявлено не менее одной мутации резистентности вируса к НИОТ. Общая частота вирусологического ответа после возобновления приема НИОТ составила 65%, а наибольшая частота вирусологического ответа была при применении ddI+3TC (*HIV Clin Trials* 2010; 11:294).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** таблетки — 40%; порошок — 30%; прием пищи снижает биодоступность на 47% при приеме лекарственных форм, содержащих буферные вещества, и на 27% при приеме капсул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Все лекарственные формы следует принимать натощак. Способность этого препарата проникать в ЦНС по сравнению с другими антиретровирусными препаратами оценивается как «0» (*JAIDS* 2009; 52:56). По степени проникновения в ЦНС ddI относится ко второй категории из четырех (*Neurology* 2011; 76:693).
- **$T_{1/2}$:** 1,5 часа.
- **$T_{1/2:}$ из клетки**: 25–40 часов.
- **Проникновение в ЦНС:** концентрация в СМЖ составляет 20% от концентрации в плазме (соотношение концентраций в СМЖ и плазме крови = 0,16–0,19) (см. стр. 501).
- **Выведение:** выводится почками; 50% препарата выделяется с мочой в неизмененном виде. Почечная недостаточность — см. таблицу 5.28.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Предостережения FDA в черной рамке: 1) панкреатит; 2) лактацидоз; 3) угрожающий жизни лактацидоз** при приеме d4T + ddI. Помните, что относительный риск токсического действия на митохондрии коррелирует со сродством препарата к гамма-полимеразе митохондриальной ДНК. По степени сродства НИОТ располагаются в следующем порядке: ddI > d4T > AZT (при применении ABC, TDF, 3TC и FTC риск минимален) (*HIV Clin Trials* 2009; 10:306; *Top HIV Med* 2008; 16:127; *J Biol Chem* 2001; 276:40847).
- **Панкреатит (предостережение FDA в черной рамке):** сообщалось о возникновении панкреатитов в 1–9% случаев (7–9% до начала применения ВААРТ и <1% в эпоху ВААРТ), 6% из которых закончились летальным исходом (*JID* 1997; 175:255). Частота развития панкреатита зависит от дозы препарата. Факторы риска развития панкреатита, связанного с приемом ddI, включают почечную недостаточность, злоупотребление алкоголем, патологическое ожирение, панкреатит в анамнезе, гипертриглицеридемию, желчекаменную болезнь, эндоскопическую ретроградную холецистопанкреатографию (ЭРХПГ), а также одновременный прием рибавирина, ставудина, ламивудина, триметоприма-сульфаметоксазола, противотуберкулезных препаратов, аллопуринола

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

или пентамидина (*Int J STD AIDS* 2008; 19:19). Недавно проведенный анализ случаев панкреатита в когорте EuroSIDA, включающей 9678 пациентов, не выявил повышения риска развития панкреатита на фоне приема ddI за исключением случаев приема комбинации ddI+d4T (*AIDS* 2008; 22:47). Описаны случаи развития панкреатита у лиц, получавших ddI без d4T, однако этот побочный эффект при применении ddI и d4T по отдельности практически не встречается.

- **Периферическая нейропатия:** клинические проявления — боли, нарушения чувствительности и (или) парестезии в конечностях. Развивается в 5–12% случаев; частота значительно повышается при одновременном применении ddI с d4T, гидроксимочевиной или обоими препаратами (*AIDS* 2000; 14:273). Обычно периферическая нейропатия развивается через 2–6 месяцев приема ddI и может перейти в постоянную форму, инвалидизирующую больного, если, несмотря на симптомы, продолжать прием диданозина.
- **Расстройства ЖКТ:** часто возникают при назначении таблеток и порошков, содержащих буферные вещества. По этой причине предпочтительнее назначать кишечнорастворимые лекарственные формы диданозина, поскольку они реже вызывают побочные реакции со стороны ЖКТ. Альтернативой раствору диданозина, содержащего буферные вещества, служит порошок для применения в педиатрической практике, который растворяется в 200 мл воды и смешивается с 200 мл суспензии *Миланта DS* или суспензии *Маалокс плюс* (повышенной активности), содержащих вещество, снижающее газообразование в кишечнике (симетикон), с ароматом по выбору пациента. Конечная концентрация составляет 10 мг/мл, стандартная доза 25 мл.
- **Риск сердечно-сосудистых заболеваний:** анализ данных, полученных в исследовании D:A:D, обнаружил связь между недавним приемом ddI и повышением риска развития инфаркта миокарда: относительный риск развития ИМ составил 1,41 (*JID* 2010; 201:318). Также была выявлена связь между приемом ddI и выраженным повышением уровня холестерина ЛПНП (*AIDS* 2011; 25:185). В исследовании D:A:D была установлена строгая корреляция между приемом ddI и развитием сердечно-сосудистых осложнений (*JID* 2010; 201:318). Механизм неизвестен.
- **Лекарственный гепатит** с повышением активности трансаминаз. Исследование жесткости ткани печени у ВИЧ-инфицированных методом эластографии показало, что наибольшие показатели (16%) отмечались у пациентов, получавших ddI (*Antiviral Ther* 2010; 15:753).
- **Нецирротическая портальная гипертензия** приводит к кровотечениям из варикозно расширенных узлов, печеночной недостаточности и смерти. Причинная связь не установлена.
- **Прочие**: сыпь, угнетение кроветворения, гиперурикемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия, неврит зрительного нерва и изменения сетчатки.
- **Побочные реакции, свойственные всем препаратам этой группы: лактацидоз** и тяжелая гепатомегалия с жировой дистрофией печени, обусловленные токсическим действием препарата на митохондрии (см. стр. 134). Наиболее часто данное состояние развивается на фоне приема комбинации ddI + d4T. Эту комбинацию препаратов применять нежелательно, особенно во время беременности (**предостережение FDA в черной рамке**), в связи с информацией о как минимум двух летальных исходах. Диданозин, предположительно, может вызывать **липоатрофию**, которая, скорее всего, также является следствием токсического действия препарата на митохондрии (см. стр. 131).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Тенофовир:** авторы этой книги не рекомендуют одновременное применение TDF и ddI. В клинических стандартах DHHS и IAS-USA не рекомендуется применять комбинацию ddI/TDF + ННИОТ. При одновременном применении TDF и ddI AUC диданозина увеличивается на 48–64% (*Curr Med Chem* 2006; 13:2789), что повышает риск развития побочных эффектов ddI, в том числе лактацидоза и панкреатита. Можно снизить дозу ddI, однако это сопровождалось неприемлемо высокой частотой вирусологической неэффективности, особенно при применении этой комбинации в сочетании с ННИОТ (*Antivir Ther* 2005; 10:171). Кроме того, вызывает беспокойство высокий риск селекции мутации K65R и, вследствие этого, также высокой частоты вирусологической неэффективности (*AIDS* 2005; 19:1695; *AIDS* 2005; 19:1183; *Antiviral Ther* 2005; 10:171). Также вызывает озабоченность несколько сообщений об отсутствии значимого прироста количества лимфоцитов CD4 при применении этой комбинации в случаях, когда доза ddI не была скорректирована (*AIDS* 2005; 19:569; *AIDS* 2005; 19:1107; *AIDS* 2005; 19:695).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Препараты, вызывающие периферическую нейропатию,** одновременно с диданозином лучше не назначать или назначать с особой осторожностью. К таким препаратам относятся d4T, этамбутол, изониазид, винкристин, препараты золота, дисульфирам, цисплатин.
- **Атазанавир:** При одновременном приеме атазанавира и ddI в кишечнорастворимой форме во время еды AUC диданозина уменьшается. Атазанавир и диданозин необходимо принимать в разное время. В исследовании ACTG 5175 отмечалась недостаточная вирусологическая эффективность этой комбинации. В этом исследовании сравнивались схемы EFV+AZT/3TV, ATV+ddI/FTC и EFV+TDF/FTC; оно было прекращено досрочно по указанию Независимого комитета по контролю за текущими данными по безопасности (DSMB) по причине высокой частоты вирусологической неэффективности в группе, получавшей ATV+ddI/FTC (бюллетень NIAID от 27 мая 2008 года).
- **Типранавир:** между приемами типранавира и диданозина следует соблюдать двухчасовой интервал.
- **Метадон** снижает AUC диданозина на 41% (только при приеме лекарственных форм, содержащих буферные вещества). Следует перейти на прием капсул диданозина в кишечнорастворимой оболочке, чтобы устранить лекарственные взаимодействия с метадоном (*JAIDS* 2000; 24:241).
- **Аллопуринол** повышает уровни диданозина. Не рекомендуется применять одновременно (предупреждение FDA от 19 июня 2009 года).
- **Ганцикловир** при пероральном применении повышает AUC диданозина на 100%, если он принимается одновременно или через два часа после приема ddI. Необходимо отслеживать возможные токсические эффекты ddI и, возможно, уменьшить дозу ddI.
- **Рибавирин** повышает внутриклеточный уровень диданозина трифосфата и может вызвать тяжелые побочные эффекты; не следует назначать эти препараты одновременно (*Antiviral Ther* 2004; 9:133). Эти препараты не рекомендуется применять одновременно (предупреждение FDA от 19 июня 2009 года).
- **Лекарственные формы, содержащие буферные вещества (порошок):** IDV, TPV, DLV, ATV, NFV, кетоконазол, тетрациклины и фторхинолоны следует принимать за 2 часа до приема лекарственных форм диданозина, содержащих буферные вещества.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ. FDA предупреждает, что одновременное применение **ddI с рибавирином** в 23 случаях привело к развитию панкреатита или лактацидоза, в том числе с летальным исходом; поэтому эту комбинацию следует назначать с осторожностью. **Тенофовир** повышает уровни диданозина; рекомендуется снизить дозу диданозина до 250 мг/сут (при массе тела >60 кг) или до 200 мг/сут (при массе тела <60 кг). Комбинация **d4T и ddI** противопоказана при беременности; по возможности, эту комбинацию вообще не следует назначать.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. В клинических стандартах DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у беременных рекомендуется приемнять ddI в сочетании с другим НИОТ в качесте «альтернативы» комбинации AZT/3TC. В исследованиях тератогенности и канцерогенности у грызунов не было выявлено никаких побочных реакций в течение всей жизни; исследования проникновения препарата через плаценту у людей выявили, что соотношение концентраций в пуповинной крови и крови матери составляет 0,5 и фармакокинетика препарата во время беременности не изменяется (*JID* 1999; 180:1536). Комбинацию ddI и d4T не следует назначать во время беременности в связи с высоким риском развития лактацидоза с жировой дистрофией печени (*Sex Transm Infect* 2002; 78:58). По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности на 20 июля 2010 года, частота рождения детей с пороками развития у матерей, получавших ddI в первом триместре беременности, составила 4,7% (19 случаев на 404 беременности). Эта частота превышает ожидаемую величину (2,7%), однако такое превышение статистически незначимо, кроме того, не наблюдалось какой-либо закономерности. В клинических стандартах DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у беременных ddI рекомендуется применять как «альтернативный» препарат.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ДИФЛЮКАН (Diflucan) — см. Флуконазол (стр. 262)

ДОКСИЦИКЛИН (Doxycycline)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Вибрамицин* (Pfizer), *Дорикс* (Warner Chilcott) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 50 мг, таблетки 100 мг — 1,41 долл., 100 мг для в/в введения — 18,55 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: тетрациклиновый антибиотик.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: 100 мг внутрь 2 раза в сутки.

- ***C. trachomatis*:** 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней.
- **Бациллярный ангиоматоз:** 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение не менее 3 месяцев; при рецидивирующем течении — пожизненная терапия.
- Сифилис (первичный, вторичный, ранний латентный) у пациентов, которым противопоказан пенициллин: 100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней + тщательное наблюдение.
- Инфекции дыхательных путей (синусит, пневмония, отит): 100 мг 2 раза в сутки в течение 7–14 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 93%. Связывается с поливалентными катионами (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{2+}, Al^{3+} и т. д.), поэтому не следует принимать одновременно с молоком, минеральными добавками, слабительными средствами, а также антацидами, содержащими соли металлов. Принимать доксициклин следует за 2 часа до приема продуктов или препаратов, содержащих катионы.
- **$T_{1/2}$:** 18 часов.
- **Выведение:** выводится с калом в виде неактивного хелатного соединения, независимо от функции почек и печени.
- Коррекция доз в связи с почечной или печеночной недостаточностью не требуется.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ: расстройства ЖКТ (10% случаев; дозозависимый побочный эффект; уменьшается при приеме во время еды), диарея; препарат откладывается в развивающихся зубах — противопоказан со второго триместра беременности до родов и детям младше 8 лет (Комитет по лекарственным средствам, Американская академия педиатрии [Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics]); фоточувствительность (солнечный ожог при небольшой дозе воздействия солнечных лучей); кандидозный вагинит; «черный язык»; сыпь; раздражение пищевода.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: комплексообразование с катионами приводит к уменьшению всасывания в ЖКТ (принимать доксициклин следует за 2 часа до приема продуктов или препаратов, содержащих катионы); карбамазепин, циметидин, фенитоин, барбитураты уменьшают период полувыведения доксициклина; может взаимодействовать с оральными контрацептивами; усиливает действие гипогликемических средств, дигоксина и препаратов лития.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Применение у беременных и младенцев опасно по причине гепатотоксичности, также препарат может вызывать запаздывание развития скелета и роста костей; тетрациклины, накапливающиеся в дентине и эмали развивающихся зубов, вызывают гипоплазию и желто-коричневое окрашивание эмали. Беременным не следует назначать тетрациклины.

ДРОНАБИНОЛ (Dronabinol)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Маринол* (Unimed Pharmaceuticals)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: желатиновые капсулы: 2,5 мг по 5,89 долл., 5 мг по 12,26 долл., 10 мг по 22,51 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: психоактивный компонент марихуаны

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: анорексия, связанная с потерей веса (в больших дозах применяют также в качестве противорвотного средства у онкологических больных). В трех контролируемых клинических исследованиях длительная терапия дронабинолом приводила к значительному улучшению аппетита, однако при этом прибавка веса была незначитель-

 2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ной (*J Pain Sympt Manage* 1995; 10:89; *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13:305; *Psychopharmacology* 2010; 212:675). В последнем перекрестном исследовании также было выявлено улучшение сна и настроения. В другом рандомизированном исследовании курение каннабиса уменьшало интенсивность хронического болевого синдрома (p=0,3) (*Neurology* 2007; 68L515). Обратите внимание, что для получения лечебного эффекта часто требуется превышать рекомендованные дозы дронабинола, а прибавка веса происходит преимущественно за счет жировой ткани (*J Pain Symptom Manage* 1997; 14:7; *AIDS* 1992; 6:127). Необходимость высоких поддерживающих доз с большей вероятностью требуется постоянным потребителям марихуаны (*Psychopharmacology* 2010; 212:675).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ:

- Стандартная доза: 2,5 мг 2 раза в сутки (перед обедом и перед ужином).
- Симптомы со стороны ЦНС (дозозависимые; эйфория, спутанность сознания, головокружение, сонливость) обычно проходят на 1–3 день приема препарата. Если эти симптомы сильно выражены или сохраняются дольше, необходимо уменьшить дозу до 2,5 мг в сутки (прием перед ужином) и (или) принимать препарат перед сном.
- Увеличение дозы препарата: в случае приемлемой переносимости препарата и необходимости усиления терапевтического эффекта дозу увеличивают до 5 мг 2 раза в сутки.
- Прием препарата в высоких дозах: иногда необходим прием препарата в дозе 10 мг 2 раза в сутки, особенно для купирования тошноты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Биодоступность: 90–95%.
- **$T_{1/2}$:** 25–36 часов.
- **Выведение:** подвергается метаболизму в печени «при первом прохождении» и выводится с желчью; 10–15% выводится с мочой.

Биологическое действие после приема дозы препарата

- Начало действия через 0,5–1 час, пик — через 24 часа.
- Продолжительность психоактивного эффекта — 4–6 часов; влияние на аппетит: ≥24 часов.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ (дозозависимые)

- У 3–10% пациентов: со стороны ЦНС — подъем настроения (эйфория), сонливость, головокружение, паранойя; расстройства ЖКТ, тревога, эмоциональная лабильность, спутанность сознания.
- Низкие дозы (10–20 мг/сут) переносятся хорошо; доза 30 мг/сут переносится плохо. Препарат в небольшой степени влияет на когнитивную функцию (*Psychopharmacology* 2005; 181:170).
- Прочие: деперсонализация, спутанность сознания, нарушения зрения, центральные симпатомиметические эффекты, гипотензия, ощущение сердцебиения, вазодилатация, тахикардия и астения.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: симпатомиметические препараты (амфетамины, кокаин) усиливают артериальную гипертензию и тахикардию; антихолинергические средства **(атропин, скополамин), амитриптилин, амоксапин и другие трициклические антидепрессанты** вызывают тахикардию, сонливость. Препарат не влияет на концентрации ИП (*Ann Intern Med* 2003; 139:258)

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ: дронабинол является психоактивным веществом, содержащимся в *Cannabis sativa* (марихуане).

- **Категория II (CII):** возможно злоупотребление (см. таблицу 5.3). Назначают с осторожностью пациентам с психическими заболеваниями (манией, депрессией, шизофренией), с нарушениями функции сердца (артериальной гипотензией) и пожилым пациентам. Особую осторожность следует соблюдать при лечении дронабинолом пациентов, одновременно получающих седативные и (или) снотворные препараты, а также пациентов, злоупотреблявших или злоупотребляющих в настоящее время психоактивными веществами.
- Пациентов следует предупреждать о том, что:
  - ◊ При одновременном приеме с алкоголем, бензодиазепинами, барбитуратами происходит угнетение ЦНС.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Нельзя управлять автомобилем и другой техникой, пока не будет уверенности в безопасности и переносимости препарата.
◊ На фоне приема препарата возможны изменения настроения и поведения.
◊ Прием во время еды увеличивает AUC препарата на 28%. Не рекомендуется принимать пищу, содержащую более 40–60 граммов жира, особенно в первые 2–4 недели приема, когда наблюдается наиболее выраженное влияние препарата на ЦНС.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ЭФАВИРЕНЗ (Efavirenz, EFV)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Сустива* (Bristol-Myers Squibb), *Стокрин* (Merck)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ).

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** капсулы по 50 и 200 мг; таблетки 600 мг. Комбинированный препарат: *Атрипла* (EFV/TDF/FTC, 600/300/200 мг).
- **Режимы дозирования:** 600 мг 1 раз в сутки или *Атрипла* (1 таб.), предпочтительно вечером натощак. Прием натощак уменьшает выраженность побочных эффектов со стороны ЦНС.
- **СОЦ:** *Сустива* — 663 долл. в месяц; *Атрипла* — 1858,15 долл. в месяц.
- Результаты **ряда исследований** показывают, что применение препарата в низких дозах (200 или 400 мг в сутки) способно улучшить его переносимость без потери вирусологической эффективности при условии скринингового обследования на генетические особенности, благодаря которым увеличивается период полувыведения препарата (*JID* 2011; 203:246), или при условии проведения мониторинга сывороточных концентраций (*Antivir Ther* 2011; 16:189).

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ПИЩИ НА БИОДОСТУПНОСТЬ. Принимать натощак или с маложирной пищей. Прием одновременно с пищей, содержащей 40–60 г жира, увеличивает AUC более чем на 30%, а максимальную концентрацию на 40–50%, что может увеличить вероятность развития и интенсивность побочных эффектов. Рекомендация о приеме препарата натощак в основном относится к первым неделям приема препарата, когда побочные эффекты со стороны ЦНС наиболее выражены.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы (EFV).

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации отсутствуют; применять с осторожностью.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-861-0048 (пн–пт, 7:00–19:00 по центральному поясному времени).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Схемы АРТ с эфавирензом являются схемами выбора для ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов, у которых исключена возможность наступления беременности (см. стр. 94). Стандартная доза составляет 600 мг/сут; обычно комбинируется с TDF/FTC; препарат принимают вечером для уменьшения побочных эффектов со стороны ЦНС, которые часто развиваются в первые 2–3 недели приема препарата. **Прекращение приема препарата**: для уменьшения риска формирования резистентности вируса к ННИОТ при плановой отмене EFV-содержащей схемы АРТ следует прекратить прием EFV и продолжать прием двух НИОТ в течение 1–2 недель («пошаговая отмена») или заменить EFV-содержащую схему АРТ на ИП-содержащую, которую следует принимать в течение месяца, а затем отменить («отмена через замену») (см. стр. 121). Время приема: эфавиренз обычно принимают вечером, чтобы основные побочные эффекты со стороны ЦНС развивались во время сна и проходили незамеченными для пациента. Однако некоторым пациентам лучше принимать эфавиренз утром, если вечерний прием препарата приводит к расстройствам сна. Прием эфавиренза утром не влияет на безопасность и эффективность препарата (*Scand J Infect Dis* 2006; 38:1089). Проникновение в ЦНС: уровни в СМЖ составляют 0,26–1,2% от уровня в плазме крови. По степени проникновения в ЦНС EFV относится к третьей категории из четырех (Letendre, 17-я конференция CROI 2010 г.: тезисы 172) (см. стр. 501).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРЕИМУЩЕСТВА: результаты множества клинических исследований, в которых схемы АРТ с эфавирензом сравнивались с разными схемами АРТ для начальной терапии, свидетельствуют о превосходстве или сопоставимой эффективности схем с эфавирензом по сравнению с этими схемами (см. таблицу 5.29); противовирусная активность схем с эфавирензом сохранялась в течение пятилетнего периода наблюдения за пациентами; прием препарата один раз в сутки; длительный период полувыведения обеспечивает фармакологический барьер к формированию резистентности вируса; небольшое количество таблеток для приема в сутки; минимальная зависимость от приема и состава пищи; наличие включающего эфавиренз комбинированного препарата для «тройной терапии», который следует принимать по одной таблетке в сутки.

НЕДОСТАТКИ: высокая частота побочных эффектов со стороны ЦНС в течение первых 2–3 недель приема препарата; для возникновения резистентности высокого уровня ко всем ННИОТ достаточно одной точечной мутации; наличие резистентности к ННИОТ не влияет на репликативную способность вируса; возможно тератогенное действие на плод при применении в первом триместре беременности; из-за длительного и вариабельного периода полувыведения при отмене EFV возникает риск формирования резистентности вируса.

- **Продолжительность антиретровирусного эффекта:** по данным ретроспективного анализа данных 3565 пациентов, получавших различные схемы АРТ, было установлено, что схемы с эфавирензом чаще всего обеспечивали продолжительную супрессию репликации ВИЧ (*JID* 2005; 192:1387).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: см. таблицу 5.29.

Таблица 5.29. Сравнительные исследования схем АРТ с эфавирензом у пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–400 копий/мл
DuPont006 (*NEJM* 1999; 341:1865)	EFV + AZT/3TC	154	48	64%*	70%
	IDV + AZT/3TC	148		43%	48%
	IDV + EFV	148		47%	53%
ACTG 384 (*NEJM* 2003; 349:2293)	EFV + 3TC/AZT	155	48	—	88%*
	EFV + ddI/d4T	155		—	63%
	NFV + 3TC/AZT	155		—	67%
	NFV + ddI/d4T	155		—	68%
	NFV + EFV + 3TC/AZT	182		—	84%
	NFV + EFV + ddI/d4T	178		—	81%
GS 903 (*JAMA* 2004; 292:191)	EFV + TDF/3TC	299	48	78%	82% (68%)
	EFV + d4T/3TC	301	144	74%	79% (62%)
CLASS (*JAIDS* 2006; 43:284)	APV/r + 3TC/ABC	96	48	59%	75%
	d4T + 3TC/ABC	98		60%	81%
	EFV + ABC/3TC	97		72%	80%
2NN (Lancet 2004; 363:1253)	EFV + d4T/3TC	400	48	70%	—
	NVP + d4T/3TC	387		65%	—
GS-FTC 301A (*JAMA* 2004; 292:180)	EFV + FTC/ddI	286	60	78%*	81%
	EFV + d4T/ddI	285		59%	68%
INITIO (*Lancet* 2006; 368;287)	EFV + ddI/d4T	288	192	74%*	—
	NFV + ddI/d4T	805		62%	—
	EFV + NFV + ddI/d4T	280		62%	—
ACTG 5095 (NEJM 2004; 350:1850)	EFV + 3TC/AZT ± ABC	765	32	83%*	89%
	AZT/3TC/ABC	382		61%	74%
BMS 034 (*JAIDS* 2004; 36:1011)	ATV + AZT/3TC	286	98	32%**	70%
	EFV + AZT/3TC	280		37%**	64%

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–400 копий/мл
GS 934 (*NEJM* 2006; 354:251)	TDF/FTC + EFV	255	48	80%*	84% (71%)*
	AZT/3TC + EFV	254	144	70%	73% (58%)
ESS 30009 (*JID* 2005; 192:1921)	ABC/3TC + TDF	102	12†		†
	ABC/3TC + EFV	169	48	71%	75%
CNA 30024 (*CID* 2004; 39:1038)	EFV +AZT/3TC	325	48	69%	71%
	EFV + ABC/3TC	324		70%	74%
EFV 30021 (*CID* 2004; 39:411)	EFV + AZT/3TC 2 р/сут	378	48	63%	65%
	EFV + AZT 2 р/сут + 3TC 1 р/сут	276		61%	67%
CNA 30021 (*JAIDS* 2005; 38:417)	EFV/ABC + 3TC 2 р/сут	386	48	68%	—
	EFV/ABC +3TC 1 р/сут	384		66%	—
ACTG 5142 (*NEJM* 2008; 358:2095)	LPV/r + 3TC/(d4T или AZT)	250	96	77%	86%
	EFV + 3TC/(d4T или AZT)	253		89%*	93%
	LPV/r (533/133 мг 2 р/сут) /EFV	253		83%	92%
MERIT (*JID* 2010; 201:797)	EFV + 2 НИОТ	361	48	68%	73%
	MVC + 2 НИОТ	360		69%‡	71%
STARTMRK (*JAIDS* 2009; 52:350)	EFV + TDF/FTC	282	96	78%	—
	RAL + TDF/FTC	160		84%	—
ECHO/THRIVE (*IAC* 2010: LBPE17)	EFV + 2 НИОТ	682	48	82%	—
	TPV + 2 НИОТ	686		83%	—
ACTG 5202 (*Ann Intern Med* 2011; 154:445)	ATV/r + (TDF/FTC или ABC/3TC)	702	96	—	83%
	EFV+ (TDF/FTC или ABC/3TC)	698		—	85%

* Значимо выше, чем в группе сравнения (p <0,05).

** Низкое значение по сравнению с другими исследованиями связывают с использованием неподходящих консервантов для транспортировки образцов крови для исследования.

† Исследование в этой группе было прекращено досрочно по причине высокой частоты вирусологической неэффективности, поскольку через >8 недель лечения этот показатель в группе, получавшей TDF, составил 49%, а в группе, получавшей EFV — 5%.

‡ При ретроспективном анализе, из которого были исключены получавшие MVC пациенты, у которых появились X4-тропные штаммы вируса за период между скринингом и началом лечения, была установлена эквивалентность схем терапии.

- **Исследование ACTG 5142:** опорное исследование, в котором проводилось сравнение EFV-содержащих и LPV/r-содержащих схем АРТ у ранее не получавших АРТ пациентов. Критериями включения были вирусная нагрузка выше уровня 2000 копий/мл и любое количество лимфоцитов CD4. Результаты приведены в таблице 5.30 (*NEJM* 2008; 358:2095). По результатам этого исследования были сделаны следующие выводы: 1) EFV-содержащие схемы АРТ по вирусологическому ответу превосходят LPV/r-содержащие схемы АРТ; 2) LPV/r обладает следующими преимуществами: возникновение резистентности к этому препарату в случае вирусологической неэффективности в меньшей степени влияет на возможности выбора антиретровирусных препаратов в будущем, а также у пациентов, получавших LPV/r, наблюдался более выраженный прирост лимфоцитов CD4; 3) применение комбинации EFV с аналогами тимидина чаще приводило к развитию липоатрофии; 4) повышение уровня триглицеридов было более выраженным при применении EFV+LPV/r, чем при применении комбинации EFV с аналогами тимидина (см. таблицу 5.30).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Сравнение с невирапином**. В ходе клинического исследования **2NN** 1147 ранее не получавших лечения пациентов были рандомизированы в четыре группы: EFV, NVP 1 раз в сутки, NVP 2 раза в сутки и EFV/NVP. Помимо перечисленных препаратов, все участники исследования получали 3TC/d4T (*Lancet* 2004; 363:1253). По результатам ITT-анализа доли пациентов с вирусной нагрузкой <50 копий/мл через 48 недель от начала терапии были следующими: EFV — 70%, NVP 2 раза в сутки — 65,4%, NVP 1 раз в сутки — 70% и NVP/EFV — 62,7%. EFV и NVP были сравнимы по эффективности, однако критерии FDA «не меньшей эффективности» для NVP не были выполнены (*Lancet* 2004; 363:1253). Статистически значимые различия были зарегистрированы только при сравнении показателей групп, получавших EFV и EFV/NVP. Медиана увеличения количества лимфоцитов CD4 во всех четырех группах составила 150–170 мкл$^{-1}$. Терапия невирапином стала причиной смерти двух пациентов. По данным Кокрановского систематического обзора, схемы с EFV и NVP в сочетании с двумя НИОТ эквивалентны по антиретровирусной активности, их применение сопровождается разными побочными эффектами (*Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12:CD004246).
- В клиническом исследовании **ACTG 364** участвовали 195 пациентов, у которых были неэффективны схемы лечения, содержащие только препараты группы НИОТ, и которые не получали ранее ИП и ННИОТ. Участники исследования получали один-два НИОТ в сочетании с NFV, EFV или NFV/EFV. Данные, полученные через 40–48 недель терапии, продемонстрировали снижение вирусной нагрузки до <50 копий/мл у 22%, 44% и 67% пациентов соответственно. Преимущество EFV по сравнению с NFV было статистически значимым (*NEJM* 2001; 345:398).
- В исследовании **FOTO** 60 пациентов с устойчивой супрессией вирусной нагрузки на фоне приема препарата *Атрипла* (EFV/TDF/FTC) были рандомизированы на две группы, одна из которых продолжала принимать препарат ежедневно, а вторая группа принимала препарат в режиме «5 дней приема (с понедельника по пятницу) и 2 дня перерыва (суббота и воскресенье)» (**F**ive **O**n and **T**wo **O**ff). Через 24 недели не было зарегистрировано случаев вирусологической неэффективности (вирусная нагрузка >50 копий/мл) среди 25 пациентов в группе FOTO. В этот момент контрольную группу, получавшую антиретровирусные препараты ежедневно, перевели на прием препаратов в режиме FOTO. Через 48 недель вирусологический ответ был хорошим, при этом: 1) на фоне приема препаратов в режиме FOTO на было зарегистрировано скачков вирусной нагрузки; 2) пациенты отдавали режиму FOTO явное предпочтение; 3) уровень EFV <1000 нг/мл в среднем через 60 часов после приема препарата отмечался у 52% пациентов в группе FOTO и у 10% в группе, получавшей АРТ ежедневно (что не приводило к вирусологической неэффективности) (*HIV Clin Trials* 2007; 8:19; Chen C., 5-я конференция IAS 2009г.; тезисы MOPEB063).

ECHO и THRIVE: см. «Рилпивирин».

- В исследовании **MERIT** с участием 721 ранее не получавшего АРТ пациента сравнивались MVC (в режиме приема 2 раза в сутки) и EFV. Оба препарата назначались в комбинации с AZT/3TC. Результаты, полученные через 48 недель, позволили доказать «не меньшую эффективность» схемы с MVC, в основном вследствие большего количества побочных реакций в группе EFV, которые стали причиной отмены лечения (13,6% и 4,2% соответственно), поскольку частота вирусологической неэффективности в группе MVC была выше (11,9% и 4,2% соответственно) (*JID* 2010; 201:803) (см. стр. 302). Впоследствии был проведен ретроспективный анализ данных исследования MERIT (MERIT ES) после исключения пациентов, у которых во время скринингового обследования с помощью исходной версии тест-системы *Trofile* не было выявлено штаммов с двойной/смешанной тропностью, но такие штаммы были выявлены впоследствии при применении тест-системы *Trofile* повышенной чувствительности (*Trofile ES*) (*HIV Clin Trials* 2010; 11:125–132). Результаты ретроспективного анализа доказали, что MVC обладает сопоставимой вирусологической эффективностью по сравнению с EFV, превосходит его по переносимости и иммунологической эффективности (в группе MVC прирост лимфоцитов CD4 был выше), что стало основанием для одобрения MVC для лечения ранее не получавших АРТ пациентов.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.30. Исследование ACTG 5142: сравнение эффективности и безопасности трех схем — EFV + 2 НИОТ, LPV/r + 2 НИОТ и EFV + LPV/r — у ранее не получавших АРТ пациентов (NEJM 2008; 358:2095)

Результаты через 96 недель	EFV n=253	LPV/r n=250	EFV/LPV/r† n=253
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	89%*	77%	83%
Отсутствие вирусологической неэффективности через 96 недель	76	67	73
Количество лимфоцитов CD4 (медиана)	241	285*	268
Резистентность**			
ННИОТ	18/33 (48%)	2/52 (4%)*	27/39 (69%)
ИП (основные)	0	0*	2/39 (6%)
НИОТ — 184V	8/33 (24%)	7/54 (14%)	1/39 (3%)
Метаболические нарушения			
Триглицериды (>750 мг/дл)	6%	16%	34%
Общий холестерин (мг/дл)	+33	+33	+33
Холестерин ЛПНП (мг/дл)	+21	+26	+26
Липоатрофия	32%	18%*	18%*

* $p \leq 0{,}5$: EFV превосходит LPV/r по частоте вирусологического ответа; LPV/r превосходит EFV по приросту количества лимфоцитов CD4, риску формирования мутаций резистентности и частоте возникновения липоатрофии.

** Резистентность оценивалась по отношению количества обнаруженных мутаций резистентности к количеству протестированных штаммов, выделенных из крови пациентов с вирусологической неэффективностью терапии.

† Доза LPV/r = 533/133 мг

- **Исследования замены схемы терапии**
  - ◊ В исследование **SWITCH-EE** были набраны пациенты, получавшие EFV+2 НИОТ с вирусной нагрузкой <50 копий/мл, хорошо переносившие эту схему терапии. При включении в исследование пациенты были рандомизированы в две группы: первая группа продолжала получать EFV, а вторая переходила на прием ETR, затем через 6 недель первая группа переходила на прием ETR, а вторая снова переходила на прием EFV, базовая комбинация НИОТ при этом не менялась. Анализ предпочтений пациентов в конце исследования показал, что пациенты в основном предпочли продолжать текущую схему терапии — EFV (15/21, 71%) и ETR (16/17, 94%) (p<0,0001). У пациентов, получавших ETR, уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП были ниже ($p \leq 0{,}0001$) (*AIDS* 2010; 25:57). Замена на **RPV** (см. стр. 342).
  - ◊ В исследовании **DMP 049** участвовали пациенты, получавшие ИП-содержащие схемы АРТ с хорошим вирусологическим эффектом (вирусная нагрузка <50 копий/мл). Участники были рандомизированы на две группы, одна из которых продолжала принимать прежнюю схему с ИП, а участников второй группы перевели на схему, содержащую EFV (*JAIDS* 2002; 29[suppl 1]: S19). Через 48 недель терапии вирусная нагрузка <50 копий/мл была у 97% пациентов, получавших EFV, и у 85% пациентов, продолжавших прием ИП.
  - ◊ **ALIZE – ANRS 099** — рандомизированное клиническое исследование, в котором изучались последствия перехода с ИП-содержащей схемы АРТ на схему EFV + FTC/ddI с приемом препаратов 1 раз в сутки для пациентов с хорошим вирусологическим ответом на терапию. Показатели вирусной нагрузки, измеренные через 12 месяцев, были сравнимы у всех 335 участников данного исследования (и тех, кто перешел на новую схему терапии, и тех, кто продолжал получать старую схему) (*JID* 2005; 191:830). Через 4 года 68% пациентов продолжали принимать эту схему терапии, и у 57% пациентов вирусная нагрузка была <50 копий/мл.
  - ◊ В исследовании **AI266073** во время рандомизации пациентов спрашивали о том, хотели бы они после достижения полной супрессии вирусной репликации перейти на прием схемы EFV + FTC/TDF или продолжать прием ИП-содержащей схемы АРТ. Более 80% пациентов отдали предпочтение схеме EFV + FTC/TDF (*AIDS Patient Care STDS* 2010; 24:87).
  - ◊ **Токсичность**: были проведены **многочисленные исследования**, в которых изучалась проблема липодистрофии, возникающей при лечении ИП-содержащими схемами АРТ; с помощью этих исследований пытались сравнить последствия перехода на схему АРТ с эфавирензом и продолжения приема исходной ИП-содержащей схемы. При анализе данных, полученных в 14 таких исследованиях с участием в общей сложности 910 пациентов (*Topics*

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

HIV Med 2002; 10:47), было обнаружено, что после перехода на схему с эфавирензом только у 6 пациентов была зарегистрирована вирусологическая неэффективность терапии. Уровни триглицеридов и холестерина менялись в различной степени; уменьшение проявлений липодистрофии наблюдалось крайне редко. Согласно результатам одного исследования, применение правастатина было более эффективным для лечения гиперлипидемии, чем замена схемы АРТ (*AIDS* 2005; 19:1051).

◊ **ACTG 5142.** LPV/r (533/133 мг 2 раза в сутки) + EFV (600 мг/сут) — схема без НИОТ, которая наиболее интенсивно изучалась в исследовании ACTG по протоколу 5142 (см. таблицу 5.30). По результатам анализа данных всех включенных в исследование пациентов в зависимости от исходно назначенного лечения («intent-to-treat» (ITT) анализа), у 83% пациентов, получавших LPV/r + EFV, через 96 недель вирусная нагрузка была менее 50 копий/мл. Рекомендации по коррекции режима дозирования таблетированной формы не были разработаны, поскольку в этих исследованиях применялись капсулы LPV/r (533/133 мг 2 раза в сутки) (*AAC* 2003; 47:350). Что касается таблетированной формы, то чаще всего рекомендуется назначать 6 таблеток в сутки (600/150 мг 2 раза в сутки), если ВИЧ резистентен к ИП, и стандартную дозу (4 таблетки в сутки), если резистентность к ИП отсутствует. См. стр. 125–126.

◊ Исследование **A5116** представляло собой рандомизированное открытое исследование замены начальной схемы терапии либо на схему LPV/r (533 мг/133 мг 2 раза в сутки) + EFV (600 мг 1 раз в сутки), либо на схему EFV+2 НИОТ у пациентов, получавших начальную ИП-содержащую или ННИОТ-содержащую схему АРТ, включающую 3 или 4 препарата, в течение не менее 18 месяцев, у которых вирусная нагрузка была <200 копий/мл и не было выявлено фенотипической резистентности вируса. На выборке из 236 пациентов было показано, что схема EFV + 2 НИОТ превосходила схему LPV/r + EFV по вирусологической эффективности (вирусологическая неэффективность была зарегистрирована у 7 и у 14 пациентов соответственно) и переносимости (20 и 6 случаев досрочной отмены терапии соответственно) (p <0,0015) (*AIDS* 2007; 21:325).

◊ Другие **содержащие EFV схемы АРТ без НИОТ** включают EFV (600 мг 1 р/сут) + FPV/r (1400/300 мг 1 р/сут) (только для пациентов, ранее не принимавших ИП) и EFV (600 мг 1 р/сут) + FPV/r (700/100 мг 2 р/сут). Эфавиренз сложно комбинировать с атазанавиром, поскольку эфавиренз уменьшает AUC атазанавира на 74% (если ATV не усилен ритонавиром). Рекомендуется назначать EFV в дозе 600 мг 1 р/сут натощак и ATV/r в дозе 400/100 мг 1 р/сут на полный желудок.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Чаще всего возникает мутация K103N, обеспечивающая резистентность высокого уровня к EFV, а также к NVP и DLV. Она может присутствовать изначально у «минорных» штаммов, которые выявляются только методом аллель-специфической ПЦР, что быстро приводит к вирусологической неэффективности терапии (*CID* 2009; 48:239). В одном исследовании образцов крови, взятых от пациентов, мутация K103N обнаруживалась при стандартном генотипировании в 10,5% образцов, а при проведении только аллель-специфической ПЦР — в 14% образцов. Систематический обзор публикаций за период с 1974 года до декабря 2010 года выявил, что из редких мутаций резистентности наиболее часто обнаруживались 103N и 181C и наличие таких мутаций резистентности существенно повышало вероятность вирусологической неэффективности EFV-содержащих схем (*JAMA* 2011; 305:1327; *J Med Virol* 2009; 81:1983). Мутация K103N не снижает жизнеспособность (в том числе репликативную способность) ВИЧ, поэтому продолжение приема препарата нецелесообразно и даже пагубно, поскольку продолжение приема EFV на фоне недостаточного вирусологического ответа с большой вероятностью приведет к увеличению количества мутаций резистентности к ННИОТ, что может снизить эффективность этравирина. Кроме того, к основным мутациям, снижающим чувствительность ВИЧ к ННИОТ, относятся следующие мутации гена обратной транскриптазы: 181C/I, 188L, 190S/A, 225H. Под воздействием EFV не происходит селекции штаммов с мутацией 181C/I, однако эта мутация играет роль в формировании резистентности к EFV низкого уровня. В исследовании ACTG 5095, в котором проводилась аллель-специфическая ПЦР для выявления этой мутации у минорных штаммов, было обнаружено, что наличие минорных штаммов с мутацией 181C сопровождалось трехкратным увеличением риска вирусологической неэффективности схемы с эфавирензом (*AIDS* 2008; 22:2107; *AIDS* 2007; 21:813).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность при приеме внутрь:** не установлена. Жирная пища увеличивает всасывание препарата на 39% при приеме капсул и на 79% при приеме таблеток, поэтому пациентам, у кото-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

рых повышен риск побочных эффектов со стороны ЦНС, от употребления жирной пищи необходимо отказаться. Концентрации препарата в сыворотке крови варьируют в широких пределах, что, вероятно, связано с полиморфизмами гена, кодирующего изофермент 2B6 системы цитохрома P450, и такая вариабельность концентраций в некоторой степени объясняет различия в вирусологической эффективности препарата (*AAC* 2004; 48:979).

- **$T_{1/2}$:** 36–100 часов в зависимости от варианта полиморфизма гена, кодирующего изофермент 2B6 системы цитохрома P450 (*CID* 2007; 45:1230).
- **Распределение:** препарат интенсивно связывается с белками крови (>99%). Концентрация в СМЖ составляет 0,25–1,2% от концентрации в плазме крови, что превышает IC_{95} для ВИЧ дикого типа (*J Infect Dic* 1999; 180:862). Вирусологическая неэффективность коррелирует с уровнем <1,1 мг/л (12-я конференция CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 80). По степени проникновения в ЦНС EFV относится ко второй категории из четырех (*Neurology* 2011; 76:693) (см. стр. 501).
- **Выведение:** метаболизируется системой цитохрома P450, преимущественно при участии изофермента 2B6 и в меньшей степени с участием изофермента 3A4. Исследования полиморфизмов в 516-м кодоне гена, кодирующего изофермент 2B6 системы цитохрома P450, выявили значимые различия, которые коррелировали с длительностью периода полувыведения, величинами концентраций и выраженностью токсического действия на ЦНС (*CID* 2006; 42:401; *CID* 2007; 45:1230). В зависимости от генетических различий, длительность периода сохранения терапевтических концентраций препарата, активных против ВИЧ дикого типа (>46 нг/мл) варьирует от 5,8 до 14 дней, при этом в 5–29% случаев терапевтические концентрации препарата сохраняются более 21 дня. Медианные значения уровней EFV в плазме крови через 24 часа после приема препарата варьируют от 3000 нг/мл у пациентов с генотипом GG до >9000 нг/мл у пациентов с генотипом TT в кодоне 516 (*CID* 2006; 42:401; *CID* 2007; 45:1230). Более длительные периоды полувыведения и более высокие концентрации препарата чаще наблюдаются у афроамериканцев по причине большей распространенности генотипа TT (*AAC* 2003;47:130). Такие существенные различия концентраций EFV могут затруднять отмену препарата и коррелируют с частотой и интенсивностью побочных эффектов со стороны ЦНС. В одном исследовании на основании данных о варианте полиморфизма гена, кодирующего изофермент 2B6 системы цитохрома P450, уменьшали дозу EFV до 200–400 мг/сут, что сопровождалось существенным уменьшением токсического действия препарата на ЦНС у 10 из 14 пациентов (*CID* 2007; 45:1230). Препарат индуцирует собственный метаболизм, поэтому важным фактором служит продолжительность лечения.
- **Коррекция дозы в связи с почечной или печеночной недостаточностью:** не требуется (*AIDS* 2000; 14:618; *AIDS* 2000; 14:1062). При печеночной недостаточности рекомендуется чаще осматривать пациента и определять показатели функции печени.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

- **Замена NVP-содержащей схемы терапии у пациентов по причине сыпи или гепатотоксичности, связанных с приемом NVP.** Мета-анализ 13 публикаций, в которых были приведены данные в общей сложности о 239 пациентах, выявил, что у 30 пациентов (13%) после перехода на EFV-содержащую схему терапии сыпь возобновлялась (*Lancet Infect Dis* 2007; 7:722). Анализ данных 11 пациентов, у которых NVP-содержащая схема была заменена на EFV-содержащую по причине гепатотоксичности, не выявил случаев рецидива лекарственного гепатита (*Lancet Infect Dis* 2007; 7:733).
- **Сыпь**, как правило, кореподобная, возникает у 15–27% пациентов и не является основанием для прекращения приема препарата. Более серьезным осложнением, требующим отмены препарата, является поражение кожи с образованием пузырей и отслоением эпидермиса, которое возникает у 1–2% пациентов, а также синдром Стивенса–Джонсона, который развивается у 1 из 2200 получающих EFV пациентов. Медиана появления сыпи составляет 11 дней, длительность высыпаний при продолжении приема препарата — 14 дней. Частота, с которой кожная сыпь становится причиной прекращения приема EFV, составляет 1,7%; аналогичный показатель составляет 7% для NVP, 4,3% для DLV и 2% для ETR.
- Побочные реакции со стороны **ЦНС** развиваются почти у 52% пациентов, однако количество случаев с достаточно серьезными побочными реакциями, требующими отмены препарата, составляет лишь 2–5%. Симптомы появляются уже в первый день терапии и обычно проходят через 2–4 недели приема препарата. К ним относятся спутанность сознания, патологическое мышление, ослабление концентрации внимания, деперсонализацию, необычные сны и головокружение. Про-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

чие побочные реакции включают сонливость, бессонницу, амнезию, галлюцинации и эйфорию. Пациенты должны быть предупреждены об этих побочных эффектах до начала терапии; им следует также сообщить о том, что эти симптомы пройдут при продолжении приема препарата и что они редко продолжаются дольше 2–4 недель. В рамках дополнительного исследования **ACTG A5097** 170 пациентов, получавших EFV, регулярно проходили нейропсихиатрическое тестирование в течение 184 недель (*HIV Clin Trials* 2009; 10:343). Через 4 недели от начала приема препарата показатели нейропсихиатрического тестирования возвращались к исходным, а результаты долгосрочного наблюдения показали, что у большинства пациентов не было выявлено остаточных нейропсихологических отклонений, хотя у небольшого числа пациентов отмечались высокие балльные показатели по шкалам оценки стресса, тревожности и патологических сновидений. Выраженность побочных эффектов со стороны ЦНС, по-видимому, зависит от дозы препарата (*JAIDS* 2009; 52:240; *CID* 2007; 45:1230), поскольку установлена корреляция с уровнями препарата в сыворотке крови и наблюдается улучшение состояния при снижении дозы препарата, хотя и не во всех исследованиях (*Antiviral Ther* 2005; 10:489; *Antiviral Ther* 2009; 14:75). В течение нескольких первых недель препарат рекомендуют принимать вечером натощак, поскольку богатая жирами пища значительно (иногда на 80%) увеличивает всасывание препарата. Это уменьшает выраженность побочных реакций, однако не устраняет их полностью из-за длительного периода полувыведения эфавиренза. При приеме алкоголя или других психоактивных веществ на фоне приема эфавиренза возможен аддитивный психотропный эффект. Пациентов следует предупредить о необходимости воздерживаться от управления автомобилем и других потенциально опасных видов деятельности в случае появления перечисленных выше симптомов. Два исследования, в которых интенсивно изучалось влияние эфавиренза на нейрокогнитивную функцию пациентов, не выявили увеличения частоты тяжелых психических отклонений у пациентов, получавших этот препарат (*Ann Intern Med* 2005; 143:714; *CID* 2006; 42:1790), однако сообщалось о развитии тяжелых психических заболеваний у пациентов, получавших EFV, в том числе о тяжелой депрессии у 2,4% пациентов (письмо-обращение компании Bristol-Myers Squibb к медицинским работникам, март 2005 г.), а еще в одном когортном исследовании отношение шансов развития когнитивных нарушений на фоне приема EFV составило 4,0 (p=0,008) (*Neurology* 2011; 76:1403). При анализе данных 843 пациентов, получавших EFV в когортном исследовании EuroSIDA, было обнаружено, что 138 (16%) пациентов прекратили прием препаратов из-за токсического влияния препарата на ЦНС (*Antiviral Ther* 2009; 14:75). Ретроспективный анализ данных исследования ACTG 5095 выявил, что непереносимость EFV отмечалась у 9% пациентов, причем после перехода на NVP-содержащую схему АРТ побочные эффекты EFV исчезли (*CID* 2010; 51:365). В другой публикации также сообщалось о безопасности и эффективности замены EFV на NVP при развитии токсического действия на ЦНС; у 41 из 47 пациентов наблюдалось разрешение симптомов со стороны ЦНС (46-я конференция ICAAC, 2008 г.; тезисы 1236). В недавно проведенном рандомизированном исследовании была доказана успешность еще одной замены препаратов внутри одной фармакологической группы — замена EFV на ETR (*AIDS* 2011; 25:65). Для уменьшения побочных эффектов можно уменьшить дозу EFV (600 à 400 мг) под контролем сывороточных концентраций препарата (*JAIDS* 2009; 52:240; *CID* 2007; 45:1230) или на основании результатов генетического анализа на полиморфизмы, влияющие на метаболизм EFV, период полувыведения и риск развития побочных эффектов со стороны ЦНС (полиморфизмы генов, кодирующих изоферменты 3A4, 2A6 и 2B6 системы цитохрома P450) (*JID* 2011; 203:246).

- **Гиперлипидемия.** В исследовании D:A:D было установлено, что при приеме EFV повышаются уровни триглицеридов и общего холестерина, причем нарушения липидного баланса при приеме EFV были выражены в большей степени, чем при приеме NVP (*JID* 2004; 189:1056). В исследовании D:A:D не было выявлено повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема ННИОТ (*NEJM* 2007; 356:1723). В исследовании ACTG 5142 (крупном исследовании, в котором сравнивалась эффективность и безопасность схем АРТ с EFV и LPV/r у ранее не получавших АРТ пациентов) были обнаружены сопоставимые изменения липидов крови (изменения уровней холестерина ЛПНП и триглицеридов), но у тех пациентов, которые получали оба препарата, уровни липидов крови были наибольшими (*NEJM* 2008; 358:2095). В исследовании ACTG 5202 уровни липидов крови у пациентов, получавших ATV/r, были изменены в меньшей степени, чем у пациентов, получавших EFV (*Ann Intern Med* 2011; 154: 445–456.)
- **Ложноположительный результат анализа мочи на каннабиноиды (марихуану)** получают исключительно при скрининговом обследовании с помощью диагностического набора *CEDIA DAU*

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Multilevel THC от компании Microgenics. Результаты подтверждающих анализов отрицательны (*World* 1999; 96:7).

- Ложноположительный результат анализа на бензодиазепины: (тест-системы *Triage 8*, *Drug Screen Multi 5*).
- **Повышение активности трансаминаз:** у 2–8% пациентов наблюдается повышение активности трансаминаз до значений, в 5 раз превышающих верхнюю границу нормы (*Hepatology* 2002; 35:182; *HIV Clin Trials* 2003; 4:115). Частота этого побочного эффекта возрастает при гепатите С или при одновременном применении гепатотоксических лекарственных средств. Гепатотоксические свойства препарата проявляются реже и менее выражены, чем у NVP — в одном исследовании с участием 298 пациентов гепатотоксичность 3–4 степени тяжести наблюдалась у 12% пациентов, получавших NVP, и у 4% пациентов, получавших EFV (*HIV Clin Trials* 2003; 4:115). Механизм гепатотоксичности неизвестен. Эфавиренз рекомендуется отменить, если развивается лекарственный гепатит с клиническими проявлениями (нечасто), если поражение печени расценивается как проявление реакции гиперчувствительности, а также при повышении активности трансаминаз до значений, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 10 раз, при отсутствии других причин такого повышения (IV степень тяжести побочного эффекта) (*Clin Liver Dis* 2003; 7:475).
- **Дефицит витамина D:** по результатам исследования SUN было сделано предположение о возможной связи между приемом EFV и дефицитом витамина D (отношение шансов 2,0) (*CID* 2011; 52:396). Клинические последствия неясны. См. стр. 71.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Эфавиренз как индуцирует, так и, в меньшей степени, ингибирует активность изофермента 3А4 системы цитохрома Р450 в экспериментах *in vitro*. Индукция этого изофермента наблюдалась в большинстве фармакокинетических исследований.

НЕЛЬЗЯ ПРИМЕНЯТЬ ОДНОВРЕМЕННО с астемизолом, терфенадином, рифапентином, мидазоламом, триазоламом, цизапридом, пимозидом, производными алкалоидов спорыньи, препаратами зверобоя и бепридилом.

ИП: см. таблицу 5.31.

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ, ВСТУПАЮЩИЕ В КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЭФАВИРЕНЗОМ. EFV может снижать концентрации **фенобарбитала, фенитоина** и **карбамазепина**; необходимо регулярно определять концентрацию противосудорожных препаратов (мониторинг сывороточных концентраций противосудорожных препаратов). **Рифампин** снижает уровень EFV на 25%; при этом уровень самого рифампина не меняется; некоторые ведущие специалисты рекомендуют увеличить дозу EFV (800 мг /сут при массе тела >60 кг); результаты фармакокинетического исследования показали, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом, получающих одновременно рифампин и EFV, отмечается высокая вариабельность концентраций EFV, при этом клинические результаты лечения вполне удовлетворительны (*JAC* 2006; 58:1299). Тем не менее, результаты большинства исследований (в том числе исследования N2R, которое было проведено специально для изучения этого вопроса) показывают, что достаточно назначать EFV в стандартной дозе (600 мг/сут) (*CID* 2009; 48:1752). Кроме того, можно рекомендовать принимать EFV с пищей, содержащей 40–60 г жира, что существенно повышает AUC EFV. **Рифабутин** не влияет на уровень EFV, но эфавиренз снижает уровень рифабутина на 35%; при одновременном применении рекомендуемая доза рифабутина составляет 450 мг/сут или 600 мг 3 раза в неделю, EFV назначают в стандартной дозе (*MMWR* 2002; 51[RR-7]:48). С EFV предпочтительнее назначать **рифампин**. Уровни **этинилэстрадиола** при одновременном применении с EFV не меняются или незначительно повышаются. AUC **левоноргестрела** при одновременном применении с EFV увеличивается на 56%. Рекомендуется применять дополнительный метод контрацепции. Это особенно важно ввиду тератогенности EFV. Эфавиренз снижает уровень **метадона** на 52%; следует постепенно повышать дозу метадона, чтобы предотвратить развитие синдрома отмены опиатов. Эфавиренз снижает уровень **бупренорфина** на 50%, однако бупренорфин, возможно, предпочтительнее назначать пациентам с зависимостью от опиатов, чем метадон, поскольку признаков синдрома отмены на фоне приема бупренорфина не наблюдалось (*J Phar Biomed Anal* 2007; 44: 188). Эфавиренз уменьшает AUC **симвастатина** на 58%, AUC **аторвастатина** на 43%, а AUC **правастатина** на 44%. По этой причине

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

может потребоваться увеличение дозы статина, но без превышения максимальной терапевтической дозы (*JAIDS* 2005; 39:307). Предпочтительно назначать **аторвастатин, правастатин** или **розувастатин**. При одновременном приеме EFV с **варфарином** необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение. При одновременном приеме с **кларитромицином** в 46% случаев появляется сыпь, а уровень кларитромицина в крови снижается на 39%; возможно, предпочтительнее назначить **азитромицин**. Взаимодействия с **вориконазолом** (см. стр. 383). AUC **дилтиазема** уменьшается на 69%; постепенно увеличивать дозу до достижения лечебного эффекта. AUC **сертралина** уменьшается на 39%; постепенно увеличивать дозу до достижения лечебного эффекта. AUC **бупропиона** уменьшается на 55%. постепенно увеличивать дозу до достижения лечебного эффекта. **Атоваквон/прогуанил:** AUC атоваквона уменьшается на 75% и AUC прогуанила уменьшается на 43%. Назначать альтернативные препараты для профилактики малярии и пневмоцистной пневмонии.

Сведения о лекарственных взаимодействиях и рекомендации по коррекции доз при назначении EFV в комбинациях с некоторыми другими антиретровирусными препаратами приведены в таблице 5.31.

Таблица 5.31. Взаимодействия эфавиренза с некоторыми другими антиретровирусными препаратами и рекомендуемые дозы препаратов при одновременном применении

АРВ препарат, назначаемый одновременно с EFV	AUC АРВ препарата	AUC эфавиренза	Рекомендуемые режимы дозирования
IDV	↓на 31%	Не изменяется	IDV 1000 мг каждые 8 часов + EFV 600 мг 1 р/сут или IDV 800 мг 2 р/сут + RTV 200 мг 2 р/сут + EFV 600 мг 1 р/сут
NFV	↑на 20%	Не изменяется	NFV 1250 мг 2 р/сут + EFV 600 мг 1 р/сут
SQV	↓на 62%	↓на 12%	Предпочтительно SQV/r 1000/100 мг 2 р/сут
SQV/RTV	↓на 60%	Не изменяется	SQV/r 1000/100 мг 2 р/сут + EFV 600 мг 1 р/сут
LPV/r	↑на 36%*	Не изменяется	LPV/r 500/125 мг 2 р/сут или 400/100 2 р/сут (ранее не получавшим АРТ пациентам); LPV/r 600/150 2 р/сут (ранее получавшим АРТ пациентам)
ATV	↓на 74%	Не изменяется	ATV/r 400/100 мг 1 р/сут + EFV 600 мг 1 р/сут; не рекомендуется применять ATV, не усиленный ритонавиром; ATV/r + EFV не рекомендуется назначать пациентам, ранее получавшим АРТ
FPV	Cmin ↓на 36%	Не изменяется	FPV/r 700/100 мг 2 р/сут + EFV 600 мг 1 раз в сутки или FPV/r 1400/300 мг 1 р/сут + EFV 600 мг 1 раз в сутки
TPV	↓на 31%	Не изменяется	TPV/r 750/200 мг 2 р/сут + EFV 600 мг 1 раз в сутки
DRV	↓на 13%	↑на 21%	Данные ограничены; предпочтительно DRV/r 600/100 мг 2 р/сут + EFV 600 мг 1 раз в сутки; желательно МСК
RTV	↑на 20%	↑на 20%	Стандартные дозы
MVC	↓на 45%	Не изменяется	MVC 600 мг 2 р/сут; EFV 600 мг 1 р/сут
RAL	↓на 36%	Не изменяется	Стандартные дозы

*По сравнению со стандартной дозой LPV/r

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. У 3 из 20 беременных яванских макак прием препарата привел к возникновению пороков развития у плода (анэнцефалии, анофтальмии и микрофтальмии). Зарегистрировано семь случаев рождения детей с дефектом нервной трубки у матерей, получавших эфавиренз в первом триместре беременности (*Arch Intern Med* 2002; 162:355; *AIDS* 2002; 16:299; Ely, 15-я конференция CROI, 2008 г.; тезисы 624; письмо-обращение компании Bristol-Myers Squibb к медицинским работникам, март 2005 г.). По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности (по июль 2010 года), с пороками развития родились 21 из 717 живорожденных детей, матери которых получали эфавиренз в первом триместре беременности (2,8%), в том числе было зарегистрировано по одному случаю сакральной аплазии, менингомиелоцеле, гидроцефалии, расщелин лица и анофтальмии. У детей 344 женщин из ЮАР, забеременевших на фоне приема EFV-содержащей АРТ, не было выявлено пороков развития (*JAIDS* 2011; 56:183). В клинических стандартах DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных рекомендуется избегать приема EFV в первом триместре беременности, необходимо предупреждать об этом всех женщин, у которых может наступить беременность, и

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

убеждать их в необходимости применения надежных методов контрацепции. Безопасность применения препарата во втором или третьем триместре не установлена, однако, по-видимому, нет повода для беспокойства, поскольку к этому времени происходит полное закрытие нервной трубки. В клинических стандартах DHHS 2010 года говорится, что «допустимо применение препарата после окончания первого триместра, если EFV остается лучшим выбором после рассмотрения всех возможных альтернатив». О случаях приема эфавиренза во время беременности следует сообщать в Регистр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности по тел.: 800-258-4263 (пн–пт, 8:30–17:30 по центральному поясному времени) или через сайт www.APRegistry.com.

Эмтрицитабин (Emtricitabine, FTC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Эмтрива (Gilead Sciences)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог, ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ).

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** эмтрицитабин — капсулы по 200 мг; комбинированный препарат, содержащий тенофовир и эмтрицитабин (*Трувада*) — таблетки 300/200 мг; комбинированный препарат, содержащий эфавиренз, тенофовир и эмтрицитабин (*Атрипла*) — таблетки 600/300/200 мг; RPV/TDF/FTC (*Комплера*) — таблетки 25/300/200 мг; суспензия для приема внутрь 10 мг/мл, 170 мл в одном флаконе.
- **Режимы дозирования:** FTC — 200 мг 1 раз в сутки или 240 мг в форме суспензии для приема внутрь 1 раз в сутки; *Трувада* (TDF/FTC) — 1 таблетка 1 раз в сутки; *Атрипла* (EFV/TDF/FTC) — 1 таблетка 1 раз в сутки перед сном натощак; *Комплера* (RPV/TDF/FTC) 1 таблетка 1 раз в сутки во время еды.
- **СОЦ:** FTC — 467,45 долл. в месяц; *Трувада* (TDF/FTC) — 1195,15 долл. в месяц; *Атрипла* (EFV/TDF/FTC) — 1858,15 долл. в месяц; флакон 170 мл (1700 мг) — 110,58 долл. за флакон; *Комплера* (RPV/TDF/FTC) — 2045,57 долл. за 1 месяц лечения.

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ПИЩИ НА БИОДОСТУПНОСТЬ: отсутствует.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. Корректировать дозу эмтрицитабина в зависимости от клиренса креатинина: 30–49 мл/мин — 200 мг 1 раз в 48 часов; 15–29 мл/мин — 200 мг 1 раз в 72 часа; <15 мл/мин или диализ — 200 мг 1 раз в 96 часов. Препарат *Трувада* при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин — 1 таблетка каждые 48 часов; не назначать при клиренсе креатинина <30 мл/мин. Не назначать препарат *Атрипла* при клиренсе креатинина <50 мл/мин.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: коррекция доз не требуется.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 1-800-226-2056 (пн–пт, 9:00–20:00 по центральному поясному времени).

ПРЕИМУЩЕСТВА: обладает мощной противовирусной активностью; хорошо переносится; прием препарата не зависит от приема и состава пищи; период полувыведения из клетки больше, чем у ламивудина; прием один раз в сутки; входит в состав комбинированных препаратов с TDF (*Трувада*), с TDF/EFV (*Атрипла*) и RPV/TDF (*Комплера*). После появления мутации 184V нет риска накопления дополнительных мутаций при продолжении приема препарата. Замедляет селекцию МРАТ. Возможно, при приеме TDF/FTC ниже риск закрепления мутации K65R, чем при приеме TDF/3TC, кроме того, возможно, при приеме TDF/FTC ниже риск закрепления мутации M184V, чем при приеме AZT/3TC. Активен в отношении вируса гепатита B. Возможно, на фоне приема FTC мутация резистентности 184V закрепляется реже, чем при приеме 3TC (*HIV Clin Trials* 2011; 12:61).

НЕДОСТАТКИ. На фоне недостаточного подавления вирусной нагрузки быстро закрепляется мутация 184V гена обратной транскриптазы, которая приводит к существенному снижению чувствительности вируса к препарату. Наличие у этого препарата активности против ВГВ иногда затрудняет принятие решений о выборе схемы АРТ. Может вызывать гиперпигментацию кожи (нечасто).

СРАВНЕНИЕ С ЛАМИВУДИНОМ. Сходство эмтрицитабина и ламивудина: активность FTC против ВИЧ сравнима с активностью 3TC; быстрая селекция мутации M184V, которая приводит к су-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

щественному снижению вирусологической эффективности препарата; длительный период полувыведения из клетки; активность в отношении вируса гепатита В (*AAC* 2004; 48:3702; *CID* 2006; 42:126). Возможно, на фоне приема FTC мутация резистентности 184V закрепляется реже, чем при приеме 3TC, а закрепление мутации K65R на фоне приема TDF + FTC менее вероятно, чем на фоне приема TDF+3TC.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Исследование **GS 301A** проводилось с целью регистрации препарата в FDA; в исследовании принял участие 571 пациент, ранее не получавший АРВ препараты. Проводилось сравнение комбинаций FTC (200 мг 1 раз в сутки)/ddI/EFV и d4T/ddI/EFV. Через 60 недель от начала терапии вирусная нагрузка <50 копий/мл была у 76% пациентов, получавших FTC, и у 54% пациентов, получавших ставудин (p <0,001); количество лимфоцитов CD4 через 48 недель терапии было выше в группе, получавшей FTC: средние значения составили 153 мкл$^{-1}$ и 120 мкл$^{-1}$ (p = 0,02) соответственно (*JAMA* 2004; 292:180).
- Исследование **GS 303** было открытым; его целью было установить эквивалентность эмтрицитабина и ламивудина. В исследовании приняло участие 440 пациентов, которые получали схемы АРТ, в состав которых входил ламивудин. Они были рандомизированы на две группы: первая группа продолжала получать ламивудин 2 раза в сутки, вторая группа перешла на прием эмтрицитабина 1 раз в сутки. Через 48 недель вирусологическая неэффективность терапии была зарегистрирована у 7% пациентов, получавших FTC, и у 8% пациентов, получавших 3TC (*AIDS* 2004; 18:2269).
- При продолжении наблюдения за участниками исследования **GS 303** в рамках исследования **по протоколу 350** было обнаружено, что частота вирусологического ответа в этих двух группах продолжала быть сопоставимой (медиана продолжительности дополнительного периода наблюдения составила 152 недели) (*AIDS* 2004; 18:2269).
- **ALIZE-ANRS-099.** Исследование замены схемы терапии с участием 335 пациентов, которые были рандомизированы в две группы: первая группа продолжила получать ИП-содержащую схему АРТ, а вторая группа перешла на новую схему терапии — FTC/ddI/EFV 1 раз в сутки. Через 48 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл наблюдалась у 87% пациентов, получавших EFV-содержащую схему АРТ, и у 79% пациентов, получавших ИП-содержащую схему АРТ (p <0,05) (*JID* 2005; 191:830).
- **GS-903 —** двойное слепое исследование, в котором 602 ранее не получавших АРТ пациента были рандомизированы в группы приема TDF+3TC/EFV и d4T+3TC/EFV. Частота вирусологического ответа (вирусная нагрузка <50 копий/мл) в обеих группах через 144 недели существенно не различалась. Мутация резистентности вируса K65R была обнаружена у 8 и 2 пациентов в группах TDF и d4T соответственно. Изменения уровней липидов крови были менее выражены в группе TDF, а липоатрофия чаще развивалась у пациентов, получавших d4T. Профили безопасности обоих препаратов в отношении почек не различались (*JAMA* 2004; 292:191–201).
- **GS 934** (см. также стр. 363). 517 ранее не получавших АРВ препараты пациентов были рандомизированы в две группы: первая группа получала AZT/3TC + EFV, вторая группа получала TDF/FTC+EFV. По результатам ITT-анализа, через 144 недели доля пациентов с достаточным вирусологическим ответом была больше в группе TDF/FTC: вирусная нагрузка <400 копий/мл была зарегистрирована у 71% и 58% пациентов соответственно. Исследователи предположили, что основной причиной различий послужила высокая частота случаев отмены терапии в группе AZT/3TC из-за развития побочных эффектов (9% и 4% соответственно), в большинстве случаев показанием к отмене терапии была анемия (*New Engl J Med* 2006; 354:251). Мутация K65R вообще не выявлялась, а мутация M184V обнаруживалась реже на фоне терапии TDF/FTC, чем на фоне терапии AZT/3TC (*J Acquir Defic Syndr* 2006; 43:535).
- **Гепатит В**. Считается, что эмтрицитабин и ламивудин обладают одинаковой активностью в отношении вируса гепатита В (*AIDS* 2011; 25:73; *CID* 2010; 51:1201), и они одобрены для лечения гепатита В. В ходе одного исследования было обнаружено, что промежуток времени от начала терапии до развития устойчивости к препарату, обусловленной появлением YMDD-мутантных штаммов вируса гепатита В, при лечении эмтрицитабином был больше, чем при лечении ламивудином (*AIDS* 2005; 19:221). В ходе еще одного исследования у 65% пациентов через 24 недели от начала приема эмтрицитабина уровень ДНК вируса гепатита В опустился ниже порога определения (*AAC* 2006; 50:1642). Согласно действующим стандартам, пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В, нуждающимся в лечении гепатита В, следует назначать схему АРТ, включающую TDF/FTC или TDF/3TC, независимо от наличия показаний к лечению

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ВИЧ-инфекции. Если принято решение о проведении избирательного лечения гепатита В у ВИЧ-инфицированного пациента, то следует назначать препараты, не обладающие активностью в отношении ВИЧ: интерферон, адефовир, телбивудин (клинические стандарты DHHS 2011 года по антиретровирусной терапии; *CID* 2006; 43:904).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. На фоне недостаточного подавления вирусной нагрузки при приеме эмтрицитабина быстро размножаются штаммы с мутацией M184V, которая обеспечивает резистентность высокого уровня к 3TC и FTC, несколько снижает чувствительность к ABC и ddI и повышает чувствительность к TDF, AZT и d4T. Мутация K65R и комбинации нескольких MPAT снижают чувствительность к FTC в 3–7 раз. Комбинация TDF/FTC при создании максимального селекционного давления приводит к закреплению мутаций K65R и M184V *in vitro* (*AAC* 2006; 50:4087), хотя у штаммов ВИЧ, выделенных из крови участников клинических исследований (GS 934 и Abbott 418), получавших эту комбинацию, мутация K65R не обнаруживалась. Все эти наблюдения также справедливы и для ламивудина. При сравнении данных о формировании резистентности, полученных в трех исследованиях, было обнаружено, что частота возникновения мутации 184V на фоне вирусологической неэффективности схем с 3TC выше, чем при применении схем с FTC (36% и 19% соответственно) (*HIV Clin Trials* 2011; 12:61)

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 93% для капсул и 75% для раствора, независимо от того, принимают препарат во время еды или натощак.
- **Концентрации:** C_{max} = 1,8 ± 0,7 мкг/мл; C_{min} = 0,09 мкг/мл.
- **Распределение:** связывание с белками <4%, высокая концентрация в семенной жидкости.
- **$T_{1/2}$:** из плазмы крови 10 часов; из клетки 39 часов (*AAC* 2004; 48:1300).
- **Выведение:** 13% метаболизируется до сульфадиоксида и соединений с глюкуроновой кислотой. Метаболиты и препарат в неизмененном виде выводятся с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ:

- Лактацидоз: редко и только при применении в комбинации с другим НИОТ, как правило, аналогом тимидина.
- Обострение гепатита В при отмене FTC у ВИЧ-инфицированных с гепатитом В.

Препарат обладает минимальной токсичностью и в целом хорошо переносится. Изредка пациенты предъявляют жалобы на тошноту, диарею, головные боли, астению и сыпь; около 1% пациентов прекращают прием препарата из-за побочных эффектов. Сообщалось о случаях развития **лактацидоза** и **жировой дистрофии печени**, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших нуклеозидные аналоги. В редких случаях пациенты с непереносимостью FTC могут принимать 3TC (*JAC* 2006; 58:227). **Гиперпигментация кожи**, преимущественно на ладонях и подошвах, наблюдается у 3% пациентов, причем практически только у жителей Африки и афроамериканцев. Эмтрицитабин обладает активностью против вируса гепатита В, поэтому прекращение приема FTC может вызвать **обострение гепатита В**.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: клинически значимые лекарственные взаимодействия неизвестны.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. В клинических стандартах DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных FTC рассматривается как препарат, альтернативный 3TC, который следует назначать в сочетании с другим НИОТ в качестве базовой комбинации НИОТ. Результаты фармакокинетических исследований с участием беременных показывают, что уровни FTC незначительно снижаются во время беременности (Best, 15-я конференция CROI; тезисы 629). По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности на 20 июля 2010 года, частота рождения детей с пороками развития у матерей, получавших FTC во время беременности, составила 3,5% (16 случаев на 542 беременности), что сравнимо с частотой рождения детей с пороками развития у матерей, не получавших антиретровирусные препараты во время беременности (2,7%).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЭНФУВИРТИД (Enfuvirtide, ENF, T20)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Фузеон* (Roche-Trimeris)

ФОРМА ВЫПУСКА: флаконы для однократного использования, каждый из которых содержит 108 мг энфувиртида в виде лиофилизированного порошка, который растворяют в 1,1 мл стерильной воды для инъекций для приготовления раствора с концентрацией 90 мг/мл. Одна доза препарата — 90 мг. Энфувиртид продается в наборах, рассчитанных на 30 дней лечения; каждый набор содержит 60 флаконов для однократного использования, 60 ампул стерильной воды для инъекций, 60 шприцев для приготовления раствора препарата (3 мл), 60 шприцов для введения препарата (1 мл) и спиртовые салфетки.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ: 90 мг (1 мл) подкожно каждые 12 часов. Инъекции выполняются в наружную поверхность плеча, переднюю поверхность бедра или в переднюю брюшную стенку; места инъекций следует чередовать.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: упаковку с энфувиртидом (лиофилизированный порошок) можно хранить при комнатной температуре. Раствор энфувиртида следует хранить в холодильнике при температуре 2–8°C (36–46°F) не более 24 часов.

СТОИМОСТЬ упаковки, содержащей 60 флаконов — 3154,10 долл. (на месяц); стоимость лечения в течение года составляет 37 969 долл. (СОЦ). Анализ экономической эффективности показал, что стоимость одного года спасенной жизни оценивается в 69 500 долл. (*JAIDS* 2005; 39:69).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-282-7780

ПРЕИМУЩЕСТВА: новый механизм действия; мощное противовирусное действие; практически полное отсутствие резистентности вируса у ранее не получавших этот препарат пациентов; хорошо изучено применение препарата у пациентов с обширным анамнезом АРТ, в том числе доказана активность препарата *in vivo*.

НЕДОСТАТКИ: необходимость выполнять подкожные инъекции дважды в сутки; реакции в месте введения препарата; быстрое развитие резистентности вируса при вирусологической неэффективности терапии. ENF — наиболее дорогостоящий антиретровирусный препарат. В первую очередь вызывает беспокойство снижение качества жизни на фоне лечения этим препаратом.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: энфувиртид связывается с участком HR1 субъединицы gp41, входящей в состав гликопротеиновой оболочки вируса, препятствуя конформационным изменениям, необходимым для слияния оболочки вируса с клеточной мембраной и проникновения вируса в клетку. После отмены энфувиртида у 25 пациентов с резистентностью вируса к энфувиртиду наблюдалось повышение вирусной нагрузки и снижение резистентности; после возобновления лечения ENF вирусная нагрузка стала неопределяемой через 16 недель (*JID* 2007; 195:387)

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **TORO-1 (Северная Америка и Бразилия) и TORO-2 (Европа и Австралия)**: в FDA были представлены совокупные данные двух рандомизированных контролируемых открытых исследований с участием в общей сложности 995 ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых была зарегистрирована вирусологическая неэффективность очередной схемы АРТ (*NEJM* 2003; 348:2175; *NEJM* 2003; 348:2186) (см. таблицу 5.32). Добавление энфувиртида к оптимизированной фоновой схеме (ОФС) значимо повышало эффективность лечения. Исходная вирусная нагрузка у пациентов составляла в среднем 5,2 lg копий/мл; каждый пациент ранее получал в среднем 12 антиретровирусных препаратов; у 80–90% пациентов исследование вируса на резистентность выявило ≥5 мутаций резистентности к НИОТ, ННИОТ и ИП. У пациентов, получавших энфувиртид в дополнение к ОФС, через 24 недели было зарегистрировано снижение вирусной нагрузки на 1,52 lg копий/мл; у пациентов, получавших только ОФС, вирусная нагрузка снизилась на 0,73 lg (p <0,0001). Как и ожидалось, у пациентов, у которых в ОФС входили 2 и более эффективных антиретровирусных препаратов, определенных с помощью анализа анамнестических сведений, а также результатов определения резистентности вируса методами генотипирования или фенотипирования, чаще происходило снижение вирусной нагрузки до уровня <400 копий/мл.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.32. Анализ результатов клинических исследований TORO-1 и TORO-2 через 48 и 96 недель

	Результаты	ENF/ОФС	ОФС
48 недель		n = 661	n = 334
NEJM 2003; 348:2175 и *JAIDS* 2005; 40:404	Вирусная нагрузка <400 копий/мл Вирусная нагрузка <50 копий/мл Прирост кол-ва CD4 (среднее значение)	34%* 18% +91 мкл$^{-1}$	12% 8% +45 мкл$^{-1}$
96 недель		n = 368	
(*AIDS* Pat Care STDs 2007; 21:533)	Вирусная нагрузка <400 копий/мл Вирусная нагрузка <50 копий/мл Прирост кол-ва CD4	27% 18% +166 мкл$^{-1}$	— — —

* $p < 0{,}001$ по сравнению с контрольной группой

- **Другие схемы спасения:** результаты клинических исследований показывают, что ENF способен усиливать противовирусное действие других схем спасения (см. сводную таблицу 5.33).
- **Замена ENF-содержащей схемы АРТ: EASIER-ANRS-138** представляло собой рандомизированное исследование, в котором сравнивались результаты продолжения приема ENF-содержащей схемы АРТ и замены ENF на RAL (n=170). Согласно результатам, полученным через 24 недели, переход на прием RAL сопровождался значимым уменьшением интенсивности болевого синдрома, а также повышением социальной и физической активности (*HIV Clin Trials* 2010; 11:283).

Таблица 5.33. Результаты клинических исследований схем спасения, включающих и не включающих ENF*

Исследование	Препарат	N	Контрольная группа	Исследуемый препарат	Исследуемый препарат + ENF
RESIST (*Lancet* 2006; 368:466)	TPV/r	1483	10%	23%	36%
POWER (*Lancet* 2007; 369:169)	DRV/r	255	15%	44%	58%
MOTIVATE (*NEJM* 2008; 359:1442)	MVC	1048	19%	42%	63%
BENCHMRK (*NEJM* 2008; 359:339)	RAL	521	34%	57%	80%

* Приведены процентные доли пациентов с вирусной нагрузкой <50-400 копий/мл через 48 недель

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ПРЕПАРАТУ И ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. На фоне недостаточного подавления вирусной нагрузки резистентность вируса к энфувиртиду возникает очень быстро. Резистентные свойства появляются при наличии мутаций в кодонах 36, 37, 38, 39, 40, 42 и 43 гена, кодирующего первый семикратно повторяющийся участок (HR1) гликопротеина gp41 (*J Virol* 2005; 79:4991). Эти мутации уменьшают эффективность процесса слияния, тем самым снижая жизнеспособность вируса; на фоне недостаточного вирусологического ответа мутации в кодонах 36 и 38 возникают достаточно быстро (*AIDS* 2006; 20:2075; *JAIDS* 2006; 43:60), обычно в течение первых двух недель. В клинических исследованиях TORO-1 и TORO-2 замены аминокислотных остатков в молекуле гликопротеина gp41 на участке с 36-й по 43-ю аминокислоту обнаруживались у 98% пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на лечение (*AIDS Res Human Retroviruses* 2006; 22:375). Эти мутации не приводят к перекрестной резистентности с другими препаратами, ингибирующими процесс проникновения вируса в клетку, например, блокаторами рецепторов CCR5 и CXCR4. Прекращение терапии энфувиртидом у пациентов, у которых есть резистентные к энфувиртиду штаммы ВИЧ, приводит к умеренному возрастанию вирусной нагрузки и исчезновению штаммов с мутациями резистентности к энфувиртиду через 16 недель (*JAIDS* 2006; 43:60; *JID* 2007; 195:387). В литературе описан клинический случай, в котором селекция резистентных к ENF штаммов ВИЧ-1 в СМЖ привела к росту вирусной нагрузки в плазме крови (*CID* 2010; 50:387).

ПРИМЕНЕНИЕ ENF В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ. Появление новых антиретровирусных препаратов в 2005–2008 годах (DRV, TPV, ETR, RAL, MVC) позволило перевести многих получавших ENF пациентов на прием других схем АРТ для улучшения качества жизни. Поэтому потребность в применении ENF существенно снизилась (*HIV Clin Trials* 2010; 11:283; *HIV Clin Trials* 2009; 10:432; *JAC*

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

2009; 64:1341; *JAIDS* 2009; 52:382). Возможно, в настоящее время энфувиртид лучше всего подходит для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, которым необходимо парентеральное лечение (при условии чувствительности вируса к препарату).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание:** хорошо всасывается в кровь из места подкожной инъекции; абсолютная биодоступность 84,3%. После подкожной инъекции 90 мг препарата максимальная концентрация препарата в крови (C_{max}) в среднем составляет 5,0 мкг/мл, минимальная концентрация препарата в крови (C_{min}) — 3,3 мкг/мл, AUC — 48,7 мкг/мл•час. Если минимальная концентрация препарата в крови не превышает 2,2 мкг/мл, то следует ожидать, что терапия будет вирусологически неэффективной (*JAC* 2008; 62:384).
- **Распределение:** объем распределения составляет 5,5 л. В СМЖ препарат не проникает (*Antivir Ther* 2008; 13:369; *Neurology* 2011; 76:693) (см. стр. 501).
- Связывание с белками: 92%.
- **Метаболизм:** после подкожной инъекции препарат полностью всасывается и в основном подвергается катаболизму, однако около 17% превращаются в дезаминированную форму, сохраняющую противовирусную активность. Система цитохрома P450 не участвует в метаболизме препарата (*Clin Pharmacokinet* 2005; 44:175).
- **$T_{1/2}$:** 3,8 часа.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: коррекция дозы не требуется (*CID* 2004; 39:119).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: нет данных; применять в стандартной дозе.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: отсутствуют. В экспериментах *in vitro* энфувиртид не подавлял и не ускорял метаболизм субстратов изоферментов 3A4, 2D6, 1A2, 2C19 и 2E1 системы цитохрома P450. Не вступает в лекарственные взаимодействия с TPV/r, DRV/r, RAL, ETR, MVC, SQV/r, RTV и рифампином (*JID* 2006; 194:1319).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Реакции в месте введения препарата.** Проведенный FDA обзор побочных эффектов, развившихся у 663 пациентов, получавших энфувиртид, показал, что реакции в месте введения препарата возникали у 98% пациентов, включая боль (96%; сильная боль у 11% пациентов), уплотнение (90%; выраженное у 57% пациентов), покраснение (91%), узелки или кисты (80%), зуд (65%). Местные реакции сохранялись более трех дней у 41% пациентов и более 7 дней у 24% пациентов. У 7% пациентов реакции в местах введения препарата послужили причиной отмены этого препарата (Gibbs N., 12-я конференция CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 837). Сообщалось о случаях успешной десенсибилизации (*CID* 2004; 39:110). Для снижения выраженности реакции в местах введения препарата следует чередовать места инъекций и массировать место инъекции после введения препарата. В биоптатах кожи (полученных методом эксцизионной биопсии) обнаруживаются признаки воспаления, напоминающие кольцевидную гранулему, при этом наиболее выраженные изменения воспалительного характера и изменения коллагена обнаруживались в местах введения энфувиртида. Такие гистологические изменения в коже, указывающие на развитие реакции гиперчувствительности, выявлялись даже при отсутствии клинических симптомов (*Am Acad Dermatol* 2003; 49:826). В рандомизированном исследовании, в котором оценивались три устройства для введения препарата (игла 27G, игла 31G и безыгольный инъектор), через 12 недель 85% участников отдали предпочтение безыгольному инъектору (*Antivir Ther* 2008; 13:449)
- **Нечастые побочные эффекты:** бактериальная пневмония (частота пневмоний среди получавших энфувиртид составила 4,68 на 100 пациенто-лет; в контрольной группе этот показатель составил 0,61 на 100 пациенто-лет). Связь с применением энфувиртида неясна (*JAC* 2010; 65:138).
- **Редкие побочные эффекты:** реакция гиперчувствительности с такими клиническими проявлениями, как сыпь, тошнота, рвота, озноб, артериальная гипотензия, повышение активности трансаминаз, гломерулонефрит, тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия, лихорадка, гипергликемия; синдром Гийена-Барре, паралич отводящего нерва, повышение активности амилазы и липазы (в отношении редких побочных эффектов причинно-следственная связь не установлена).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: отсутствуют.

БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ: категория B. Энфувиртид не оказывал тератогенного действия в экспериментах не животных. Данные о безопасности и фармакокинетике препарата у беременных женщин отсутствуют. Не проникает через плаценту (данные ограничены) (*AIDS* 2006; 20:297). Грудное вскармливание не рекомендуется. В клинических стандартах DHHS по применению антиретровирусных препаратов во время беременности 2010 года не рекомендуется назначать энфувиртид во время беременности вследствие недостаточного количества данных.

ЭНТЕКАВИР (Entecavir)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Бараклюд*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: аналог гуанозина

ФОРМЫ ВЫПУСКА: таблетки по 0,5 и 1 мг по 30,58 долл. за таблетку, раствор 0,05 мг/мл по 642,20 долл. за флакон 210 мл.

ПОКАЗАНИЕ: хронический гепатит B при наличии признаков активности заболевания. В одном исследовании было показано, что при замене 3TC на энтекавир у пациентов с моноинфекцией вирусом гепатита B возрастает частота вирусологического ответа (подавления вирусной нагрузки ВГВ до неопределяемого уровня), при этом признаков формирования резистентности ВГВ выявлено не было (*Hepatol Int* 2010; 4:594). См. таблицу 5.34.

РЕКОМЕНДУЕМЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: ранее не принимавшим нуклеозидные аналоги пациентам препарат назначают в дозе 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки натощак (за 2 часа до еды или через 2 часа после еды). Пациентам, у которых терапия гепатита B ламивудином была неэффективна, препарат назначают в дозе 1 мг внутрь 1 раз в сутки натощак.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ ВИЧ И ВГВ. Энтекавир считается одним из лучших препаратов для лечения вирусного гепатита B (*CID* 2010; 51:1201). Проведенный в 2010 году метаанализ данных 20 исследований, в котором изучались клинические результаты лечения гепатита B через год от начала терапии, показал, что наиболее эффективными препаратами для начальной терапии гепатита B являются тенофовир и энтекавир (*Gastroenterology* 2010; 139:1218), однако применение энтекавира у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ осложняется тем, что этот препарат обладает активностью против ВИЧ и ВГВ как *in vitro*, так и *in vivo*. На фоне приема энтекавира у пациентов с сочетанной инфекцией отмечалось существенное снижение вирусной нагрузки ВИЧ и появление мутации резистентности 184V в гене, кодирующем ОТ (*NEJM* 2007; 356:2614; *AIDS* 2007; 21:2365). Этот препарат можно назначать пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ только в составе вирусологически эффективной схемы АРТ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 5.34. Клинический ответ на терапию энтекавиром при хроническом гепатите B

	A1463022 HBeAg (+)		A1463027 HBeAg (-)	
	Энтекавир	**Ламивудин**	**Энтекавир**	**Ламивудин**
Суточная доза	0,5 мг	100 мг	0,5 мг	100 мг
Размер выборки	314	314	296	287
Улучшение по результатам гистологического исследования биоптата печени	72%*	62%	70%*	61%
Уровень ДНК ВГВ ниже порога определения	67%*	36%	90%*	72%

* Значимо лучше, чем при лечении ламивудином (p <0,05) (вкладываемая в упаковку аннотация к препарату; *NEJM* 2006; 354:1011; *NEJM* 2006; 354:1001)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.35. Эффективность энтекавира при лечении инфекций вирусом гепатита В, резистентным к ламивудину

	Случаи резистентности к ламивудину	
	Энтекавир n=124	Ламивудин n=116
Улучшение по результатам гистологического исследования биоптата печени	55%*	28%
Улучшение по шкале тяжести фиброзных изменений (Ishak)	34%*	16%
Неопределяемая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ <300 копий/мл)	19%*	1%
Среднее изменение вирусной нагрузки (lg копий/мл)	-5,1%*	-0,5
Нормальная активность АЛТ (ниже верхней границы нормы)	61*	15%
Появление антител к HBeAg	8%	3%

* Значимо лучше, чем при лечении ламивудином (p <0,05) (вкладываемая в упаковку аннотация к препарату; *NEJM* 2006; 354:1011)

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. В исследованиях *in vitro* резистентные к ламивудину штаммы были в 8–30 раз менее чувствительны к энтекавиру (см. таблицу 5.35). Резистентность к энтекавиру может сформироваться на фоне приема препарата, однако это происходит нечасто; для возникновения резистентности необходимо несколько мутаций гена обратной транскриптазы (*AAC* 2004; 48:3498). Штаммы вируса гепатита В, выделенные из крови пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на лечение энтекавиром, были резистентны к ламивудину, но чувствительны к адефовиру. В одном исследовании с участием инфицированных ВИЧ и ВГВ пациентов, у которых наблюдалось изолированное повышение вирусной нагрузки ВГВ на фоне приема 3TC-содержащей схемы АРТ, был зарегистрирован хороший ответ на добавление к схеме лечения энтекавира: уровень ДНК ВГВ снизился в среднем на 3,5 lg копий/мл (*AIDS* 2008; 22:1779). См. стр. 462–467.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 100% как при пероральном приеме раствора, так и при приеме таблеток, при условии, что препарат принимается натощак. При приеме с жирной пищей C_{max} снижается на 45%, AUC уменьшается на 18–20%.
- **$T_{1/2}$:** 24 часа (*J Clin Pharmacol* 2006; 46:1250); период полувыведения из клетки составляет 15 часов.
- **Выведение:** энтекавир не индуцирует и не ингибирует ферменты системы цитохрома P450. Препарат выводится в основном почками.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: не установлены.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Такие же, как у ламивудина (по результатам сравнительных исследований с периодом наблюдения 48 недель).
- Побочные эффекты развиваются редко, наиболее тяжелый побочный эффект — лактацидоз с жировой дистрофией печени, в том числе с летальным исходом (побочный эффект, характерный для всех препаратов этой фармакологической группы; причинная связь с энтекавиром не установлена).
- Обострение гепатита В после отмены энтекавира.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Не рекомендуется назначать беременным с сочетанной инфекцией, поскольку во время беременности необходимо назначать препараты, обладающие активностью не только против вируса гепатита В, но и против ВИЧ. О случаях приема препарата во время беременности следует сообщать в Регистр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности (www.apregistry.com).

ЭПИВИР (Epivir) — см. Ламивудин (стр. 288)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЭПО (EPO) — см. Эритропоэтин

ЭПЗИКОМ — см. Абакавир (стр. 176) и Ламивудин (стр. 288)

ЭРИТРОПОЭТИН (Erythropoietin, EPO, ЭПО)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Прокрит* (Ortho Biotech).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы, содержащие 2000, 3000, 4000, 10 000, 20 000 и 40 000 единиц. Стоимость стандартной дозы 40 000 единиц (вводится 1 раз в неделю) — 777,60 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-553-3851

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ: рекомбинантный человеческий эритропоэтин представляет собой гормон, полученный методом генной инженерии с использованием рекомбинантной ДНК. По аминокислотному составу и биологическим свойствам идентичен эндогенному эритропоэтину, который синтезируется в основном почками в ответ на гипоксию и анемию. Оба гормона стимулируют пролиферацию эритроидных клеток-предшественников в костном мозге.

ПОКАЗАНИЯ: содержание эритропоэтина в сыворотке крови <500 мЕд/мл плюс анемия, обусловленная ВИЧ-инфекцией или лекарственными препаратами, в том числе зидовудином (*Ann Intern Med* 1992; 117:739; *JAIDS* 1992; 5:847).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЖИМУ ДОЗИРОВАНИЯ: см. стр. 474. Хотя начальная доза, утвержденная FDA, составляет 10 000 единиц 3 раза в неделю, стандартная начальная доза, используемая в клинической практике, составляет 40 000 единиц/нед; результаты клинических исследований свидетельствуют о хорошей клинической эффективности режима введения препарата с двухнедельным интервалом (*CID* 2004; 38:1447). Доза для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ: 50–100 Ед/кг 3 раза в неделю. Препарат начинает действовать в течение первых 1–2 недель, ретикулоцитоз наблюдают через 7–10 дней, повышение гематокрита — через 2–6 недель; желаемый уровень гематокрита достигается обычно через 8–12 недель. Ответ на терапию зависит от тяжести анемии, исходного уровня эритропоэтина, дозы ЭПО и запасов железа в организме. Насыщение трансферрина должно быть ≥20%; содержание ферритина в сыворотке крови должно быть ≥100 нг/мл. Если эти показатели ниже, то назначают препараты железа. (Некоторые специалисты рекомендуют назначать препараты железа всем пациентам, получающим эритропоэтин). Если по прошествии 4 недель терапии прирост гемоглобина составляет <10 г/л, можно увеличить дозу ЭПО до 60 000 Ед п/к 1 раз в неделю. Если еще через 4 недели прирост уровня гемоглобина по сравнению с исходным показателем не достигает хотя бы 10 г/л, введение ЭПО прекращают. После достижения желаемого результата (т. е., увеличения уровня гемоглобина или гематокрита или уменьшения потребности в переливаниях крови), дозу ЭПО постепенно снижают до поддерживающей. Желательно добиться повышения уровня гемоглобина до 100–113 г/л. Попытки добиться дальнейшего повышения уровня гемоглобина до 135 г/л сопровождаются значительным повышением риска сердечно-сосудистых осложнений (*NEJM* 2006; 355:2085 и 2144; предостережение FDA от 22 ноября 2006 года). В группе, в которой целевой уровень гемоглобина составлял 135 г/л, частота смертельных исходов составила 7,3%, а в группе, в которой целевой уровень гемоглобина составлял 113 г/л — 5% ($p = 0{,}07$); частота развития застойной сердечной недостаточности составила 9% и 6,6% соответственно ($p = 0{,}07$). При уровне гемоглобина >120 г/л не меняйте дозу ЭПО или уменьшите ее на 25%. Уменьшите дозу ЭПО на 25%, если за любые две недели прирост уровня гемоглобина составит >10 г/л. Приостановите введение ЭПО, если уровень гемоглобина >130 г/л или гематокрит >40%; возобновите терапию ЭПО в уменьшенной на 25% дозе, когда уровень гемоглобина станет меньше 110 г/л. Если реакция на введение ЭПО отсутствует или слабо выражена, необходимо исключить наличие дефицита железа, скрытого кровотечения, дефицита фолиевой кислоты, дефицита витамина B_{12}, гемолиза.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ. Было проведено клиническое исследование эффективности эритропоэтина с участием 1943 пациентов, у которых исходно уровень гематокрита был ниже 30%. Начальная доза ЭПО составила 4 000 Ед п/к 6 дней в неделю; средняя недельная доза колебалась в пределах 22 700–32 500 Ед в неделю (340–490 Ед/кг в неделю). Ответ на лечение, определяемый как прирост гематокрита на 6 процентилей по сравнению с исходным значением (например, с 30% до 36%) без переливаний крови в течение 28 дней, был достигнут у 44% пациентов. Количество пациентов, нуж-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

давшихся в переливаниях крови, через 24 недели значительно уменьшилось: с 40% до 18%. Средний уровень гематокрита у пациентов составлял 28% до начала исследования и 35% через год после начала исследования. Анализ данных по подгруппам пациентов показал, что ответ на лечение эритропоэтином не зависел от приема зидовудина (*Int J Antimicrob Agent* 1997; 8:189). Результаты одного исследования показали, что анемия является фактором риска летального исхода, а лечение эритропоэтином снижает этот риск (*CID* 1999; 29:44).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** эритропоэтин представляет собой гликопротеин из 165 аминокислотных остатков, который не всасывается при приеме внутрь. Препарат вводят в/в или, что предпочтительнее, подкожно.
- **$T_{1/2}$:** 4–16 часов.
- **Выведение:** изучено плохо, однако наличие почечной недостаточности не влияет на выведение ЭПО.
- **Коррекция доз в связи с почечной или печеночной недостаточностью**: не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Попытки добиться повышения уровня гемоглобина до 135 г/л (вместо 113 г/л) сопровождаются значительным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (*NEJM* 2006; 355:2085). Предостережение FDA в черной рамке 2007 года содержит следующие рекомендации: остановиться на минимальной дозе ЭПО, достаточной для того, чтобы устранить необходимость в переливаниях крови, и не пытаться повышать концентрацию гемоглобина выше уровня 120 г/л (Консультативный комитет FDA, 9 марта 2007 г.). Другие побочные эффекты развивались нечасто и не были тяжелыми. Чаще всего пациенты жаловались на головную боль и артралгии; реже отмечались гриппоподобная реакция, расстройства ЖКТ, диарея, отеки, повышенная утомляемость. Артериальная гипертензия развивалась редко, чаще у пациентов с почечной недостаточностью. Эритропоэтин противопоказан пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией. Наиболее распространенными реакциями, наблюдаемыми в клиническом исследовании, в котором участвовали 1943 пациента со СПИДом, были высыпания, реакции в месте введения препарата, тошнота, гипертензия и судорожные припадки.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Тератогенное действие выявлено в экспериментах на животных; исследования с участием людей не проводились.

ЭТАМБУТОЛ (Ethambutol)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Миамбутол* (Lederle) и непатентованные.

ФОРМА ВЫПУСКА И ЦЕНА: таблетки по 100 и 400 мг; таблетки 400 мг по 0,72 долл. за таблетку.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-859-8586.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: активная форма туберкулеза или инфекции, вызванные комплексом *M. avium* или *M. kansasii* (см. таблицу 5.36 и стр. 423–434).

Режим дозирования этамбутола при МАК-инфекции: 15 мг/кг/сут + макролид. В одном сообщении рекомендовалось для лечения МАК-бактериемии назначать этамбутол в дозе 50 мг/кг 2 раза в неделю, исходя из показателей фармакокинетики этого препарата (*AAC* 2010; 54:1728).

Таблица 5.36. Дозы этамбутола для лечения туберкулеза (Руководство IDSA/NIH/CDC 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных)

Режим приема	Масса тела		
	40–55 кг	56–75 кг	76–90 кг
Ежедневно	800 мг	1200 мг	1600 мг
2 раза в неделю	2000 мг	2800 мг	4000 мг
3 раза в неделю	1200 мг	2000 мг	2400 мг

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Биодоступность: 77%.
- **$T_{1/2}$:** 3,1 часа.
- **Выведение**: с мочой.
- **Коррекция дозы в связи с почечной недостаточностью:** клиренс креатинина >50 мл/мин — 15–25 мг/кг каждые 24 часа; клиренс креатинина 10–50 мл/мин — 15–25 мг/кг каждые 24–36 часов; клиренс креатинина <10 мл/мин — 15–25 мг/кг каждые 48 часов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: дозозависимые нарушения зрения (уменьшение остроты зрения, ограничение полей зрения, скотомы и потеря способности различать цвета) при дозе 25 мг/кг (0,8%), реакции гиперчувствительности (0,1%), периферическая нейропатия (редко); расстройства ЖКТ (*Drug Saf* 2008; 31:127; *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5:615). После отмены препарата зрение обычно восстанавливается, однако часто наблюдаются остаточные нарушения (*Brit J Ophthal* 2007; 91:895)

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ: пациентам, которым планируется назначить этамбутол в дозе 25 мг/кг и выше, необходимо оценить остроту зрения, а также восприятие красного и зеленого цветов до начала терапии; это обследование должно проводиться ежемесячно в течение всего периода лечения (*MMWR* 1998; 47[RR-20]:31).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: антациды, содержащие ионы Al^{3+}, могут нарушать всасывание препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Тератогенное действие выявлено в экспериментах на животных; о побочных эффектах при применении у беременных женщин (более 320 случаев) не сообщалось. По возможности не назначать в первом триместре беременности.

ЭТРАВИРИН (Etravirine, ETR)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Интеленс* (Tibotec Pharmaceuticals)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы второго поколения

ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТАМ: 1-800-652-6227

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки по 100 мг и 200 мг
- **Режимы дозирования:** 200 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды
- **Цена (СОЦ):** 919,78 долл. в месяц
- **Хранение:** при комнатной температуре
- **Прием ETR один раз в сутки.** Результаты фармакокинетического исследования показали, что при приеме ETR один раз в сутки величина C_{min} уменьшается, но, тем не менее, остается более чем в 50 раз выше значения IC_{50} для дикого типа ВИЧ независимо от того, входит ли дарунавир в схему АРТ (*AIDS* 2009; 23:2289; *Antivir Ther* 2010; 15:711).

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ: ETR не следует назначать в сочетании с другими ННИОТ, не усиленными ритонавиром ИП, TPV/r, FPV/r и ATV/r.

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать во время еды; состав еды значения не имеет.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: данные отсутствуют; вероятно, следует назначать в стандартных дозах, поскольку выведение препарата почками минимально. Во время диализа удаляется минимальное количество препарата (*AIDS* 2009; 23:740).

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: печеночная недостаточность классов A и B по шкале Чайлда-Пью: стандартные дозы; класса C: сообщалось об очень высокой концентрации ETR (3257 нг/мл) и длительном периоде полувыведения (237 часов) у пациента с декомпенсированным заболеванием печени (*AIDS* 2009; 23:1293).

ПРЕИМУЩЕСТВА: активен против большинства штаммов ВИЧ, резистентных к ННИОТ первого поколения (EFV и NVP); обладает фармакологическим барьером к формированию резистентности

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

вируса. Некоторые преимущества по сравнению с EFV: меньше токсическое действие на ЦНС, безопасен для применения в первом триместре беременности (однако данных исследований с участием людей нет).

НЕДОСТАТКИ: рекомендуется принимать два раза в сутки во время еды (хотя данные фармакокинетических исследований указывают на возможность приема препарата один раз в сутки); высокая частота сыпи (9%). ETR не рекомендуется применять в комбинации с TPV, ATV и FPV; уменьшение противовирусной активности при наличии у вируса большого числа мутаций к ETR.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. ETR активен против большинства, но не всех штаммов ВИЧ, резистентных к EFV или NVP. Резистентность к ETR можно определить методом фенотипирования или методом генотипирования с использованием одной из двух взвешенных балльных систем.

- **По системе, разработанной компанией Tibotec,** прогнозировали вирусологический ответ в исследованиях DUET (*AIDS* 2010; 24:503):
  - *3 балла*: 181I/V
  - *2,5 балла*: 101P, 100I, 181C, 230L
  - *1,5 балла*: 138A, 106I, 190S, 179F
  - *1 балл*: 90I, 179D, 101E, 101H, 98G, 179T, 190A

  Прогноз вероятности вирусологического ответа:

  0–2 балла — 74%;

  2,5–3,5 — 52%;

  >4 баллов — 38%.
- **Балльная система, разработанная компанией Monogram,** применяется для прогнозирования фенотипической чувствительности вируса:
  - *4 балла*: 100I, 101P, 181C/I
  - *3 балла*: 138A/G, 179E, 190Q, 230L, 238N
  - *2 балла*: 101E, 106A, 138K, 179L, 188L
  - *1 балл*: 90I, 101H, 106M, 138Q, 179D/F/M, 181F, 190E/T, 221Y, 225H, 238T

  При количестве баллов >4 чувствительность вируса к препарату будет снижена.

Примечание: в утвержденной FDA аннотации к препарату также перечислены другие мутации из перечня, составленного IAS-USA, однако их клиническая значимость неясна по сравнению с другими ННИОТ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- **Исследования DUET 1 & 2** ([ETR + DRV/r + ОФС] по сравнению с [плацебо + DRV/r + ОФС]): (см. стр. 218). Критериями включения в исследование были вирусологическая неэффективность текущей схемы АРТ с вирусной нагрузкой >5000 копий/мл, генотипическая резистентность к ННИОТ первого поколения и не менее трех основных мутаций резистентности к ИП. Результаты ITT-анализа данных 1203 участников исследования, которые были получены через 48 недель, показали превосходство ETR по сравнению с плацебо по частоте вирусологического ответа (снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл) (61% и 39% соответственно) (см. таблицу 5.22) (*Lancet* 2007; 370:29). Через 96 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 57% из 599 пациентов в группе ETR и у 36% из 604 пациентов в группе плацебо (p <0,0001) (*Antiviral Ther* 2010; 15:1045). Средний прирост количества лимфоцитов CD4 составил 128 мкл$^{-1}$ у получавших ETR и 86 мкл$^{-1}$ у получавших плацебо. Данные анализа подгрупп пациентов с вирусологической неэффективностью терапии позволили предположить, что прием ETR защищает от формирования резистентности вируса к DRV (*AIDS* 2010; 24:921). См. стр. 218.
- **ANRS-139 (TRIO):** критериями включения в это исследование были уровень вирусной нагрузки >1000 копий/мл, отсутствие приема в прошлом DRV, RAL и ETR, а также >3 мутаций резистентности к ИП, вирусологическая неэффективность схемы с ННИОТ, чувствительность к лечению DRV и <3 из числа следующих мутаций к DRV: 11I, 32I, 33F, 47V, 50V, 54L/M, 73S, 76V, 84V и 89V. В схему лечения входили RAL в дозе 400 мг 2 раза в сутки, ETR в дозе 200 мг 2 раза в сутки и DRV/r в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки; также схема терапии могла включать ENF и НИОТ.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Через 48 недель у 86% из 100 участников исследования вирусная нагрузка составляла <50 копий/мл; медиана прироста количества лимфоцитов CD4 составила 108 мкл$^{-1}$. Побочные реакции 3-4-й степени тяжести отмечались у 15 (15%) пациентов (*CID* 2009; 49:1441). Из 14 пациентов с вирусологической неэффективностью терапии, у 3 были обнаружены мутации резистентности к ETR (*AIDS* 2010; 24:2651). Исследование фармакокинетики препаратов у участников исследования TRIO показало, что добавление в схему ETR повышает минимальные концентрации DRV и RAL на 71% и 34% соответственно (*JAIDS* 2010; 24:2581). См. стр. 219 и 255.

- **Замена EFV на ETR для уменьшения токсического действия на ЦНС.** В этом двойном слепом, плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании IV фазы получающие EFV-содержащую схему АРТ пациенты с токсическими реакциями со стороны ЦНС 2–4-й степени тяжести и вирусной нагрузкой <50 копий/мл либо переходили на ETR-содержащую АРТ, либо продолжали прием прежней EFV-содержащей схемы АРТ (Waters L. конференция IAS 2010 г., Вена; тезисы LBPE19). Через 12 недель у всех 38 участников исследования сохранялся вирусологический ответ на лечение, а у получавших ETR пациентов отмечалось значимое снижение частоты токсических реакций со стороны ЦНС 2–4-й степени тяжести, особенно патологических снов и бессонницы. Кроме того, наблюдалось улучшение показателей липидов крови.
- **SENSE:** рандомизированное исследование с участием 157 ранее не получавших АРТ пациентов, которых распределяли в группы приема ETR и EFV; каждый препарат назначался в сочетании с двумя НИОТ. Через 12 недель снижение вирусной нагрузки до уровня <400 копий/мл было достигнуто у 87,9% пациентов в группе приема ETR и у 93% пациентов в группе приема EFV (p = статистически незначимо), показатели прироста количества лимфоцитов CD4 также были сопоставимыми (146 и 121 мкл$^{-1}$ соответственно). Побочные эффекты терапии чаще отмечались на фоне приема EFV (17% и 46% соответственно, p <0,001) (*AIDS* 2011; 25:335).
- **Замены EFV→ ETR (SWITCH-EE):** результаты фармакокинетических исследований показывают, что при такой замене коррекция дозы ETR не требуется (*JAIDS* 2009; 52:222). См. информацию об исследовании SWITCH-EE (EFV → ETR и ETR → EFV) на стр. 238.

ФАРМАКОКИНЕТИКА (информация из вкладываемой в упаковку аннотации к препарату)

- **Всасывание:** биодоступность не установлена. Прием натощак уменьшает AUC (системное воздействие препарата) на 50%; ETR следует принимать во время еды, при этом состав пищи, по-видимому, значения не имеет. Медианная величина минимальной концентрации составляет 275 нг/мл (диапазон 81–2980 нг/мл).
- **Распределение:** на 99% связывается белками плазмы. По степени проникновения в ЦНС относится ко второй категории (*Neurology* 2011; 76:693). См. стр. 501.
- **Метаболизм:** метаболизируется изоферментами 3A4, 2C9 и 2C19 системы цитохрома P450. ETR не индуцирует и не угнетает собственный метаболизм.
- **Выведение:** преимущественно с калом; <1,2% обнаруживается в моче. Выведение препарата снижается у больных гепатитом C или B, однако корректировать дозу не рекомендуется. При печеночной недостаточности классов A и B по шкале Чайлда-Пью рекомендуется назначать стандартную дозу; по применению препарата при печеночной недостаточности класса C недостаточно данных.
- $\mathbf{T_{1/2}}$ = 41 ± 20 часов. Не было выявлено зависимости фармакокинетических показателей от пола, этнической принадлежности или возраста (18–77 лет).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. О случаях возникновения тяжелых побочных эффектов сообщайте в компанию Tibotec (1-877-732-2488) и/или в FDA (по телефону 1-800-FDA-1088 или через сайт www.fda.gov/medwatch).

- Наиболее тяжелые побочные эффекты: тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса–Джонсона и многоформную эритему (возникают редко).
  - ◊ Наиболее частые побочные эффекты: сыпь и тошнота.
- Частота отмены препарата по причине возникновения побочных реакций в клинических исследованиях: 2%.
  - ◊ Сыпь: частота возникновения сыпи в регистрационных исследованиях составила 9% (по сравнению с частотой 3% в контрольной группе). Сыпь отмечалась у 19% участников исследований DUET-1 и 2 (21% в группе ETR и 12% в группе плацебо) и была самым частым побочным эффектом, служившим причиной отмены препарата (*JAIDS* 2010; 53:614); в том числе

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

в этом исследовании было зарегистрировано два случая синдрома Стивенса–Джонсона. В первых пострегистрационных исследованиях и в большинстве контролируемых исследований частота отмены препарата вследствие возникновения сыпи составляла 1,3–2%. Сыпь чаще возникала у женщин, наиболее часто — через 2 недели после начала приема препарата и редко — после 4-й недели приема препарата. Пациенты, у которых возникала сыпь на фоне приема EFV или NVP, в основном удовлетворительно переносили ETR. У большинства пациентов сыпь проходила через 1–2 недели на фоне продолжения приема ETR.

◊ Побочные реакции со стороны ЖКТ: в регистрационных исследованиях показатели частоты развития тошноты, рвоты, диареи и боли в животе составляли 2–5% для каждой из этих побочных реакций и были сопоставимы с показателями контрольной группы.

◊ Гепатотоксичность: гепатотоксичность 3-й или 4-й степени тяжести (более чем пятикратное превышение верхней границы нормы активности АЛТ или АСТ) обнаруживалась у 2–3% пациентов в регистрационных исследованиях; однако у пациентов с гепатитом B или C токсическое поражение печени наблюдалось в 4 раза чаще. В исследованиях DUET-1 и 2 не было выявлено повышения частоты гепатотоксических реакций у пациентов с сопутствующими гепатитами B и C (*JAC* 2010; 65:2450).

◊ Изменения липидов крови: соответствующие 3-й или 4-й степени тяжести повышение уровня холестерина ЛПНП (>190 мг/дл) и триглицеридов (>750 мг/дл) выявлялись у 5–7% участников регистрационных исследований.

◊ Психические нарушения: соответствующие 3-й или 4-й степени тяжести — 0,2%; значимо реже, чем при приеме EFV.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: см. таблицы 5.37 и 5.38.

- ETR служит субстратом для изоферментов 3A4, 2C19 и 2C9 системы цитохрома P450 и подвергается глюкуронизации in vitro; повышает активность изоферментов 3A4 и 2B6 системы цитохрома P450 и фермента 2-й фазы. Подавляет активность изоферментов 2C9 и 2C19 системы цитохрома P450.
- Замена EFV на ETR по причине резистентности вируса или непереносимости представляется возможной. Однако при такой замене возможны фармакологические осложнения вследствие длительного периода полувыведения EFV и его выраженного влияния на ферменты цитохрома P450, особенно изофермент 3A4. В фармакокинетическом исследовании сочетанного применения EFV и ETR наблюдалось значимое снижение концентраций ETR, при этом AUC ETR снижалась до 71%, C_{max} — до 78%, C_{trough} — до 67%. Авторы сделали вывод, что индуцирующее влияние EFV на изофермент 3A4 системы цитохрома P450 сохраняется не менее 2 недель после отмены EFV, однако снижение уровней ETR, вероятно, не является клинически значимым (*JAIDS* 2009; 52:222) (см. стр. 238).
- В развернутом отчете о лекарственных взаимодействиях ETR, представленном спонсором, упоминаются следующие взаимодействия (*Clin Phamacokinet* 2011; 50:25):
  - ◊ Препараты, не оказывающие клинически значимого влияния на фармакокинетику ETR: **аторвастатин, кларитромицин, метадон, омепразол, оральные контрацептивы, пароксетин, ранитидин** и **силденафил**.
  - ◊ Препараты, которые не вступают с ETR в клинически значимые взаимодействия: **азитромицин** и **рибавирин**.
  - ◊ Назначать с осторожностью одновременно с ETR: **дигоксин** (отслеживать уровни препарата); **рифабутин** в присутствии некоторых **ИП/r; кларитромицин** (при МАК-инфекции назначать азитромицин); **аторвастатин** (коррекция дозы); **клопидогрел** (коррекция дозы); **диазепам** (снизить дозу диазепама или назначить альтернативный препарат); **дексаметазон**: назначать с осторожностью или выбрать альтернативный препарат; **циклоспорин**.
  - ◊ Не рекомендуется применять одновременно с ETR: **карбамазепин, фенитоин, рифампин, рифапентин, препараты зверобоя**.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. Данных, полученных в исследованиях ETR с участием беременных, пока недостаточно, чтобы рекомендовать его применение во время беременности и определить режим дозирования, хотя по предварительным данным фармакокинетика препарата во время беременности не меняется (*AIDS* 2009; 23:434; *Antiviral Ther* 2010; 15:677). В клинических стандартах DHHS по применению антиретровирусных препаратов во время беременности 2010 года ETR относится к категории «препаратов, которые не рекомендуется применять во время беременности по причине отсутствия клинического опыта и фармакокинетических данных»».

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.37. Взаимодействия ETR с антиретровирусными препаратами (изменения AUC)

АРВ препарат	AUC ETR	AUC антиретровирусного препарата при одновременном применении	Рекомендации по коррекции режима дозирования
TDF	↓ на 19%	↑ на 15%	Стандартные дозы
EFV	↓ на 41%	Может ↓	Не применять одновременно
NVP	↓ на 55%	Может ↓	Не применять одновременно
MVC	↓ на 36%	↓ на 53%	MVC 600 мг 2 раза в сутки (если в схему не входит ИП)
MVC + DRV/r	↓↓	↑ на 110%	Снизить дозу MVC до 150 мг 2 раза в сутки
NFV	↓	Может ↑	Нет данных — не применять одновременно
ATV	↑ на 50%	↓ на 17%	Не применять одновременно
ATV/r	↑ на 30%	↓ на 14%	Не применять одновременно, но клиническая значимость не установлена
FPV/r	Изменение незначимо	↑ на 69%	Не применять одновременно, но клиническая значимость не установлена
DRV/r	↓ на 37%	↑ на 15%	Стандартные дозы; обширные данные об одновременном применении
LPV/r	↓ на 30–45%	↓ на 18%	Стандартные дозы
TPV/r	↓ на 76%	↑ на 18%	Не применять одновременно
SQV + LPV/r		Изменение незначимо	Стандартные дозы
RTV (в большой дозе)	↓ на 46%		Не применять одновременно
IDV	↑ на 50%	↓ на 46%	Не применять одновременно
RAL	↑ на 10%	↓ на 10%	Стандартные дозы

Таблица 5.38. Взаимодействия ETR с другими препаратами

Фармакологическая группа	Препарат	Изменения AUC этравирина или назначаемого одновременно с ним препарата
Статины	Аторвастатин Ловастатин Симвастатин Розувастатин Правастатин	↓ AUC статина на 37%; применять стандартные дозы и отслеживать лечебный эффект Уровни статина могут снижаться Уровни статина могут снижаться Считается предпочтительным; стандартные дозы; взаимодействие отсутствует Считается предпочтительным; стандартные дозы; взаимодействие отсутствует
Противотуберкулезные препараты	Рифампин Рифабутин	Значительно снижает уровни ETR; не применять одновременно AUC рифабутина ↓ на 17%; AUC ETR ↓ на 37% Рифабутин 300 мг/сут и ETR в стандартной дозе, если в схему не входит ИП/r. Не назначать одновременно с DRV/r или SQV/r. Одновременно с LPV/r назначать рифабутин 150 мг через день или 3 раза в неделю. Для лечения туберкулеза большинство специалистов рекомендуют в комбинации с ИП/r назначать рифабутин в дозе 150 мг 1 раз в сутки. Желательно проводить МСК рифабутина.
Препараты для снижения кислотности желудочного сока (антисекреторные)	Омепразол Ранитидин	AUC ETR ↑ на 41%; стандартные дозы AUC ETR ↓ на 14%; стандартные дозы
Антибиотики	Кларитромицин	AUC ETR ↑ на 42%; AUC кларитромицина ↓ на 39% MAC-инфекция — назначать азитромицин S. pneumoniae — назначать азитромицин
Метадон	Метадон	AUC препаратов не изменяются; назначать в стандартных дозах
Антиаритмические препараты	См. комментарий	ETR может ↓ AUC амиодарона, бепридила, дизопирамида, флекаинида, лидокаина, мексилетина, пропафенона, хинидина — применять с осторожностью

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Фармакологическая группа	Препарат	Изменения AUC этравирина или назначаемого одновременно с ним препарата
Противосудорожные препараты	Фенобарбитал Фенитоин Карбамазепам	Уровни ETR ↓↓ — не применять одновременно Уровни противосудорожного препарата также могут ↓
Препараты для лечения эректильной дисфункции	Силденафил	AUC силденафила ↓ на 57%; постепенно повышать дозу до достижения эффекта
Этинилэстрадиол		AUC этинилэстрадиола ↑ на 22%; клиническая значимость неизвестна; желательно применять барьерные методы контрацепции
Стероиды	Дексаметазон	Уровни ETR ↓ — желательно назначить другой стероидный препарат
Противогрибковые препараты	Азолы (см. стр. 202)	При одновременном применении с флуконазолом AUC ETR ↑ на 86%. При одновременном применении с вориконазолом AUC ETR ↑ на 36%.Уровни ETR могут ↑ при одновременном применении с другими азолами. С вориконазолом, флуконазолом и позаконазолом применять с осторожностью в стандартной дозе. Уровни итраконазола могут ↓, а уровни вориконазола могут ↑ на 14%; отслеживать концентрации препаратов в крови и корректировать дозы
Антидепрессанты	Препараты зверобоя	Возможно существенное снижение уровней ETR – не применять одновременно
	Пароксетин	Концентрации не меняются. Применять в стандартных дозах.
Иммунодепрессанты	Циклоспорин Такролимус Сиролимус	Уровни иммунодепрессантов могут ↓; тщательно отслеживать концентрации препаратов в крови
Антитромбоцитарные препараты (антиагреганты)	Клопидогрел	Действие клопидогрела может ↓. Не применять одновременно.

ФАМЦИКЛОВИР (Famciclovir) — см. Ацикловир (стр. 182)

ФЕНОФИБРАТ (Fenofibrate) — см. также Гемфиброзил (стр. 278)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Трайкор* (Abbott Laboratories), *Антара* (Reliant), *Лофибра* (Gate), *Триглид* (Sciele Pharmaceutical, Inc.)

ФОРМЫ ВЫПУСКА: таблетки *Трайкор*, 48 и 145 мг; капсулы *Лофибра*, 67, 134 и 200 мг; капсулы *Антара*, 43 и 130 мг.

ЦЕНЫ: таблетки 48 мг — 1,72 долл., таблетки 145 мг — 5,16 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: фибрат.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ. По данным клинических исследований, фибраты достоверно снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний у не инфицированных ВИЧ пациентов с дислипидемиями, а также статистически значимо снижают уровень триглицеридов и повышают уровень ЛПВП у ВИЧ-инфицированных пациентов (*Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6:995). Показанием к применению фибратов служит гипертриглицеридемия, особенно уровень триглицеридов >500–700 мг/дл. Начальная доза 48 мг/сут; затем в случае необходимости дозу увеличивают каждые 4–8 недель; максимальная доза — 145 мг/сут; в некоторых рекомендациях эта доза приводится как стандартная (*CID* 2006; 43:645). Препарат принимают 1 раз в день во время еды. Фенофибрат — наиболее часто назначаемый препарат из группы фибратов в США, его доля среди продаж всех фибратов составляет 73% (*JAMA* 2011; 305:1221). Второе место занимает гемфиброзил, доля продаж которого составляет 11%.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТОВ. Отслеживать уровень триглицеридов; если прием препарата в дозе 145 мг/сут в течение двух месяцев не приводит к адекватному снижению уровня триглицеридов, его следует отменить. Пациентам следует рассказать о риске миозита и предупредить о необходимости немедленного обращения к лечащему врачу при появлении типичных симптомов; определить уровень активности КФК, если у пациента появились боли в мышцах, болезненность или слабость мышц. Следить за уровнем активности АЛТ и АСТ — при превышении верхней границы нормы этих показателей в 3 раза и более, если отсутствуют другие причины такого повышения, препарат следует отменить.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. В клиническом исследовании **ACTG 5087**, в котором приняли участие 194 ВИЧ-инфицированных пациента с дислипидемией, сравнивалась эффективность фенофибрата в дозе 200 мг/сут и правастатина в дозе 40 мг/сут. Через 48 недель большинству пациентов потребовалась комбинированная терапия обоими препаратами. Оба препарата отличались хорошей переносимостью, и комбинированная терапия приносила существенную пользу пациентам, однако через год цели гиполипидемической терапии, установленные Национальной просветительской программой по борьбе с гиперхолестеринемией (США), были достигнуты только у <10% пациентов (*AIDS Res Human Retroviruses* 2005; 21:757).

В ходе еще одного исследования проводилось сравнение эффективности фенофибрата и пиоглитазона у пациентов с метаболическим синдромом, вызванным ИП-содержащими схемами АРТ (*CID* 2005; 40:745). Пиоглитазон уменьшал резистентность тканей к инсулину, снижал уровни триглицеридов и повышал уровень холестерина ЛПВП, в то время как фенофибрат не оказывал существенного влияния на уровни липидов и резистентность к инсулину (*CID* 2005; 40:745). Результаты других исследований показывают, что фенофибрат существенно снижает уровни триглицеридов у пациентов с вызванной АРТ гиперлипидемией (*Am J Med Sci* 2004; 327:315; *CID* 2006; 43:645).

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ: не назначать или назначать с осторожностью при заболеваниях желчного пузыря и печени, почечной недостаточности (при клиренсе креатинина <50 мл/мин).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** хорошая, при приеме во время еды повышается на 35%.
- **$T_{1/2}$:** 20 часов.
- **Выведение:** с мочой — 60%; с калом — 25%.
- **Почечная недостаточность:** 54 мг/сут; повышать дозу с осторожностью ввиду риска развития миопатии, регулярно определять активность креатинфосфокиназы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Со стороны печени:** дозозависимая гепатотоксичность с повышением активности трансаминаз (превышение верхней границы нормы более чем в 3 раза) у 6% пациентов, принимающих 134–201 мг/сут; у большинства из них активность трансаминаз вернулась к норме после прекращения или при продолжении лечения.
- **Гриппоподобный синдром.**
- Сыпь, зуд и (или) крапивница в 1–3% случаев.
- **Миозит:** пациентов следует предупредить о риске развития миозита, для которого характерны миалгии, болезненность и (или) слабость мышц, особенно с повышением температуры или недомоганием. В случае появления типичных симптомов следует определить активность КФК; препарат отменяют при развитии выраженных симптомов миозита.
- **Редко:** панкреатит, агранулоцитоз, холецистит, экзема, тромбоцитопения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Пероральные антикоагулянты:** препарат усиливает активность варфарина.
- **Холестирамин и холестипол:** эти препараты связывают фенофибрат, поэтому фенофибрат необходимо принимать не менее чем за час или через 4–6 часов после приема препаратов, связывающих желчные кислоты.
- **Статины:** повышенный риск рабдомиолиза, сопровождающегося почечной недостаточностью.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С.

ФЕНТАНИЛ (Fentanyl)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Дюрогезик* (Janssen), *Фентанил Оралет* (Abbott Laboratories) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- Фентанила цитрат для инъекций, 50 мкг/мл в ампулах по 2 мл, по 0,48 долл. за ампулу
- Таблетки для рассасывания во рту (защечные), 200, 300, 400 мкг
- Трансдермальные формы (пластыри)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ 25 мкг/час (10 см^2) *Дюрогезик* 25: 14,43 долл.
◊ 50 мкг/час (20 см^2) *Дюрогезик* 50: 26,38 долл.
◊ 75 мкг/час (30 см^2) *Дюрогезик* 75: 40,23 долл.
◊ 100 мкг/час (40 см^2) *Дюрогезик* 100: 52,81 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: опиат; препарат строгой отчетности, категория II

ПОКАЗАНИЯ: хронический болевой синдром, требующий назначения опиатов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЖИМУ ДОЗИРОВАНИЯ (см. таблицы 5.39 и 5.40)

- Доза зависит от силы требуемого лечебного эффекта, веса пациента, приема ингибиторов протеазы и, что наиболее важно, наличия толерантности к опиатам. Начальная доза для пациентов, не получавших ранее опиаты, составляет 25 мкг/час. Истощенным пациентам не следует назначать начальную дозу выше, чем 25 мкг/час, если только на момент назначения фентанила они не получают опиаты в дозе, эквивалентной 135 мг морфина для приема внутрь.
- Поддерживающая доза: Большинство пациентов нуждаются в замене пластыря каждые 72 часа. Адекватность обезболивающего эффекта оценивают через 72 часа. Путем постепенного повышения дозы подбирают пластырь, которая обеспечивает обезболивающий эффект в течение 72 часов, либо можно заменять его каждые 48 часов. Возможно, поначалу одновременно с аппликацией пластыря потребуется дополнительное введение опиатов, чтобы достичь полного обезболивающего эффекта и рассчитать оптимальную дозу фентанила. Необходимую дозу фентанила рассчитывают, исходя из того, что доза морфина для приема внутрь 90 мг/сут соответствует дозе *Дюрогезика* 25 мкг/ч. Информацию о расчете дозы фентанила для пациентов, переходящих с терапии опиатами на пластыри с фентанилом, см. в таблицах 5.39 и 5.40.

Таблица 5.39. Таблица пересчета доз

Непатентованное название	Эквианальгетические дозы (мг)	
	Парентерально	Перорально
Кодеин	120	200
Фентанил	0,1	Неприменимо
Гидрокодон	Неприменимо	20
Гидроморфон	1,5	6–7,5
Меперидин	75–100	300
Морфин	10	30–40
Оксикодон	Неприменимо	15–30
Пропоксифен (декстропропоксифена напсилат)	Неприменимо	200

Таблица 5.39. Эквивалентные дозы фентанила (пластырь) и морфина сульфата (в форме для приема внутрь)

Суточная доза морфина сульфата для приема внутрь	Фентанил (мкг/час)	Суточная доза морфина сульфата для приема внутрь	Фентанил (мкг/час)
45–134 мг	25	495–584 мг	150
135–224 мг	50	675–764 мг	200
225–314 мг	75	855–994 мг	250
315–404 мг	100	1035–1124 мг	300

ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. Вынимать пластырь из упаковки и удалять защитное покрытие следует непосредственно перед использованием. Пластырь наклеивают на сухую, без участков раздражения, плоскую поверхность кожи верхней половины туловища, плотно прижав ладонью на 30 секунд. Волосы на месте предполагаемой аппликации пластыря следует состричь (не сбривать), кожу вымыть водой (без мыла или спирта, которые могут вызвать раздражение). Нельзя нагревать место аппликации пластыря, поскольку скорость диффузии препарата через кожу зависит от температуры. Каждый раз следует менять место наклеивания пластыря. Использованный пластырь следует сложить пополам липкой стороной внутрь и смыть в унитаз.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРИМЕЧАНИЕ. Таблетки для рассасывания во рту (защечные), обеспечивающие всасывание препарата в кровоток через слизистую, должны применяться только под контролем в условиях лечебного учреждения (операционная, отделение интенсивной терапии, отделение скорой помощи) по причине высокого риска развития угрожающего жизни угнетения дыхания. Фентанил у больных СПИДом применяется в основном для лечения хронического болевого синдрома на терминальной стадии ВИЧ-инфекции с использованием трансдермальной лекарственной формы. Этот препарат не следует применять для лечения острой боли.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Трансдермальные формы фентанила обеспечивают поступление препарата с постоянной средней скоростью 25 мкг/час/10 см^2. Содержание препарата в сыворотке крови повышается медленно, достигая фазы плато через 12–24 часа, и затем остается на этом уровне вплоть до 72 часов. На этикетке указывается количество микрограммов фентанила, высвобождаемых в течение часа. Максимальные уровни в сыворотке крови для различных трансдермальных форм составляют: 25 мкг/час: 0,3–1,2 нг/мл; 50 мкг/час: 0,6–1,8 нг/мл; 75 мкг/час: 1,1–2,6 нг/мл; 100 мкг/час: 1,9–3,8 нг/мл. После отмены препарата уровень его в сыворотке крови постепенно снижается; средний период полувыведения составляет 17 часов. Всасывание препарата зависит от температуры кожи и теоретически увеличивается на одну треть при температуре тела 40°C. В моделях острой боли трансдермальная форма 100 мкг/час обеспечивала обезболивающий эффект, эквивалентный внутримышечному введению 60 мг морфина.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Угнетение дыхания** с гиповентиляцией. Этот побочный эффект может развиться при любой терапевтической концентрации фентанила в сыворотке крови, но риск повышается при концентрациях >2 нг/мл у пациентов, ранее не принимавших опиаты, а также у пациентов с заболеванием легких.
- **Угнетение ЦНС** наблюдается при концентрациях >3 нг/мл у пациентов, ранее не принимавших опиаты. При уровнях 10–20 нг/мл имеет место сильный обезболивающий эффект и глубокое угнетение дыхания.
- **Толерантность (привыкание)** развивается при длительных курсах лечения, однако существуют значительные индивидуальные различия.
- **Местные эффекты** включают покраснение, папулезные высыпания, отек и зуд на месте аппликации пластыря.
- **Лекарственные взаимодействия** включают повышение уровней фентанила при одновременном применении со всеми ингибиторами изофермента 3А4 системы цитохрома Р450 (ИП и делавирдином). Препарат метаболизируется изоферментом 3А4 системы цитохрома Р450, поэтому сильные ингибиторы изофермента 3А4 повышают уровень фентанила в крови, тем самым увеличивая риск остановки дыхания. К сильным ингибиторам изофермента 3А4 относятся большинство ИП и, особенно, усиленные ритонавиром ИП. Пациентам, получающим ИП, желательно назначить морфин. EFV, NVP, ETR могут уменьшать уровни фентанила. С MVC, RAL, ENF и НИОТ лекарственные взаимодействия маловероятны.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С.

ФИЛГРАСТИМ (Filgrastim) — см. Г-КСФ (стр. 277)

ФЛУКОНАЗОЛ (Fluconazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Дифлюкан* (Pfizer) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 50 мг — 5,31 долл. за 1 таб.; 100 мг — 8,75 долл. за 1 таб.; 150 мг — 13,93 долл. за 1 таб.; 200 мг — 13,64 долл. за 1 таб.; ампулы для в/в введения: 200 мг — 24 долл. за ампулу, 400 мг — 30 долл. за ампулу; раствор для приема внутрь, 10 мг/мл — 35,80 долл. за флакон (35 мл).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-869-9979

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: триазол, близок по структуре к другим имидазолам — кетоконазолу, клотримазолу, миконазолу. Триазолы (флуконазол и итраконазол) содержат три атома азота в азольном кольце.

АКТИВНОСТЬ: Флуконазол активен в отношении 95% всех штаммов *Candida*, выделенных от ранее не получавших флуконазол пациентов, за исключением *C. krusei,* многих штаммов *C. glabrata*

 2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

и некоторых штаммов *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*. Также активен в отношении *Blastomyces, Coccidioidomyces, Histoplasma, Paracoccioidomyces, Sporothrix*, *Cryptococcus*. Неактивен в отношении *Aspergillis, Phycomyces*, *P. boydii*, *Zygomyces*.

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: см. таблицу 5.41.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ МИКОЗАХ, ВЫЗВАННЫХ ОПРЕДЕЛЕННЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ: см. таблицу 5.41, при кандидозе на стр. 392, при криптококкозе на стр. 399 и при гистоплазмозе на стр. 414.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Флуконазол служит препаратом выбора из группы азолов для системного лечения кандидоза, однако длительный прием флуконазола сопровождается высоким риском развития кандидоза, резистентного к азолам. Риск формирования резистентности находится в прямой зависимости от длительности приема азола и возрастает при количестве лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$ (*JID* 1966; 173:219) (см. стр. 393). Благоприятные условия для формирования резистентности создают все препараты группы азолов системного действия, принимаемые внутрь. В некоторых случаях формируются резистентные штаммы *C. albicans*, иногда происходит замещение резистентными видами не-*albicans*, такими как *C. glabrata* или *C. krusei* (*AAC* 2002; 46:1723). В случаях, когда флуконазол применяется для лечения вагинита, резистентность возникает редко (*CID* 2001; 33:1069; *Med Mycol* 2005; 43:647). Инфекция, вызванная флуконазол-резистентными штаммами *Candida*, часто поддается лечению каспофунгином (*AAC* 2002; 46:1723), микафунгином (*CID* 2004; 39:842), или амфотерицином, возможно, будут эффективны итраконазол, вориконазол (*CID* 2001; 33:1447) или позаконазол. По-видимому, возникновение резистентности не является существенной проблемой при лечении криптококковых инфекций (однако сообщалось о снижении эффективности с повышением минимальной подавляющей концентрации [MIC]), возможно, за исключением *C. gatti* (*AAC* 2009; 53:309; *J Med Microbiol* 2011; 60:961), который распространен на тихоокеанском побережье северо-западной части США, в Британской Колумбии и Южной Америке (*MMWR* 2010; 59:865).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Результаты кокрановского систематического обзора результатов 38 клинических исследований эффективности лечения кандидозного стоматита и фарингита у ВИЧ-инфицированных пациентов: 1) лечение флуконазолом чаще приводит к излечению от кандидоза, чем лечение препаратами для местного применения (отношение шансов = 1:1,7); 2) показатели частоты излечения при терапии флуконазолом и итраконазолом были одинаковыми (отношение шансов = 1,05); 3) показатели частоты микологического излечения были существенно выше при применении флуконазола и итраконазола по сравнению с применением клотримазола (отношение шансов = 1:1,5 и 1:2,2); 4) непрерывный прием флуконазола был эффективнее периодического приема флуконазола в отношении профилактики возникновения рецидивов кандидозного стоматита (отношение шансов = 0,04) (*Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD 003940), однако он не рекомендуется вследствие повышенного риска формирования резистентности. Эффективность флуконазола при лечении криптококкового менингита, по-видимому, зависит от дозы препарата; в одном исследовании препарат назначался в дозе 1200 мг/сут (*CID* 2008; 47:1556).

ФАРМАКОКИНЕТИКА (см. таблицу 5.41)

- **Биодоступность**: >90%.
- **Уровни в СМЖ:** 50–94% от уровня в сыворотке крови.
- **$T_{1/2}$:** 30 часов.
- **Выведение:** почками; 60–80% полученной дозы препарата выводится с мочой в неизмененном виде.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** клиренс креатинина >50 мл/мин — обычная доза; 10–50 мл/мин — половина дозы; <10 мл/мин — четверть дозы; пациенты на гемодиализе: стандартная доза (200–400 мг) после каждого сеанса гемодиализа.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. В целом хорошо переносится. Наиболее частые побочные эффекты — головная боль, тошнота и боль в животе; эти побочные эффекты дозозависимые и чаще всего развиваются при применении препарата в дозах >400 мг/сут (*JAC* 2006; 57:384). Расстройства ЖКТ (1,5–8%, отмена препарата обычно не требуется); сыпь (5%); преходящее повышение активности ферментов печени (5%), повышение активности АЛТ и АСТ более чем в 8 раз по сравнению с верхней границей нормы служит показанием для отмены препарата (1%); головокружение, гипокалиемия и головная боль (2%). Обратимая алопеция (облысение) развивается у 10–20% пациентов, получающих препарат в дозе ≥400 мг/сут, при этом медиана времени, проходящего от начала лечения до развития алопеции, составляет три месяца (*Ann Intern Med* 1995; 123:354).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Препарат ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 (2C8/9/19 и 3A4), вызывая повышение уровней **атоваквона**, некоторых **бензодиазепинов**, **алпразолама, диазепама, мидазолама, триазолама, кларитромицина, фентанила, пероральных гипогликемических средств, фенитоина, варфарина, SQV, рифабутина, циклоспорина, симвастатина, ловастатина, такролимуса** и **сиролимуса**. При одновременном применении с **цизапридом**, **терфенадином** и **астемизолом** могут развиваться угрожающие жизни нарушения сердечного ритма. Уровни флуконазола снижаются при одновременном применении с **рифампином**; **рифабутин** не влияет на уровни флуконазола, но AUC рифабутина увеличивается на 80% — желательно проводить МСК рифабутина. В отличие от кетоконазола, вориконазола и итраконазола, флуконазол можно назначать одновременно с ИП и ННИОТ, за исключением **NVP**, уровни которого повышаются. Необходимо при одновременном применении с NVP отслеживать проявления гепатотоксичности и появление сыпи, либо не назначать одновременно. Влияние усиления ИП ритонавиром не изучено. AUC **ETR** увеличивается на 86% при одновременном применении с флуконазолом. Флуконазол увеличивает AUC **зидовудина** на 74%, замедляя процесс глюкуронизации зидовудина; требуется настороженность в отношении побочных эффектов AZT. Флуконазол может уменьшать действие **клопидогрела**, эти препараты не следует назначать одновременно (см. стр. 202).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Исследования на животных выявили снижение прибавки веса у беременных самок и эмбриолетальный эффект при введении дозы, более чем в 20 раз превышающей дозу, аналогичную терапевтической для человека. У четырех женщин, получавших флуконазол во время беременности, родились дети с пороками развития костей лицевого черепа и других костей скелета. Прием одной дозы для лечения кандидозного вагинита считается безопасным, однако местное лечение предпочтительнее. Для лечения системных микозов в первом триместре беременности препаратом выбора служит амфотерицин B, если ожидается, что он будет эффективным.

Таблица 5.41. Рекомендуемые режимы дозирования флуконазола†

Показания	Режим дозирования	Дополнительные сведения
CANDIDA (см. стр. 392)		
Кандидозный стоматит (молочница)		
Острое течение*	100 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7–14 дней	Улучшение наблюдается у 80–100% пациентов, обычно в течение первых 5 дней терапии; может потребоваться увеличение дозы до 400–800 мг/сут. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда восстановление иммунной системы не представляется возможным, часто требуется поддерживающая терапия. Предпочтительно местное лечение (например, клотримазолом). Показаниями к постоянному лечению флуконазолом служат тяжелое течение или частые рецидивы. Можно назначить местное лечение по мере необходимости или постоянную супрессивную пероральную терапию флуконазолом. При этом увеличивается риск возникновения резистентности к флуконазолу.
Вторичная профилактика*	100 мг внутрь 3 раза в неделю или ежедневно	
Эзофагит		
Острое течение	100–-200 мг/сут внутрь или в/в до 400 мг/сут в течение 14–21 дня	Рецидивы возникают у 85–90% пациентов. При отсутствии поддерживающей терапии рецидивы в течение года наблюдаются более чем у 80% пациентов.
Профилактика (поддерживающая терапия)	100–200 мг внутрь 1 раз в сутки	Может возникнуть необходимость в поддерживающей терапии для профилактики рецидивов кандидозного эзофагита, однако она повышает риск формирования резистентности к флуконазолу.
Вагинит		
Лечение	150 мг однократно	Ответ на терапию наблюдается в 90–100% случаев при отсутствии ВИЧ-инфекции.
Профилактика*	Множественные рецидивы: флуконазол 150 мг внутрь еженедельно	Предпочтительнее применять азолы местно.
КРИПТОКОККОЗ (см. стр. 399) (CID 2010; 50:291)		
Неменингеальный, острое течение	400 мг/сут внутрь в течение 6–12 месяцев или амфотерицин B + флуцитозин*	Флуконазол рекомендован IDSA как препарат выбора в комбинации с флуцитозином (100 мг/кг/сут) при криптококковой пневмонии
Менингит		
Острое течение	1200 мг/сут (до 2000 мг/сут) внутрь в течение 10–12 недель, или 1200 мг/сут + флуцитозин с переходом на схему поддерживающей терапии, или 1200 мг/сут + флуцитозин в течение 6 недель	В острой фазе предпочтительнее назначать амфотерицин B + флуцитозин в течение ≥2 недель

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Показания	Режим дозирования	Дополнительные сведения
Фаза консолидации (после индукционной терапии амфотерицином B)*	400 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 8 недель с переходом на схему поддерживающей терапии	Продолжать поддерживающую терапию до восстановления иммунной системы (количество лимфоцитов CD4 стабильно выше 100–200 мкл$^{-1}$ в течение >6 месяцев)
Поддерживающая терапия*	200 мг внутрь 1 раз в сутки	
КОКЦИДИОИДОМИКОЗ (см. стр. 398)		
Менингит*	400–800 мг в/в или внутрь	Препарат выбора для лечения менингеальной формы
Неменингеальные формы		
Острое течение	400–800 мг внутрь 1 раз в сутки	Обычно предпочтение отдается амфотерицину B, за исключением легких форм заболевания*
Поддерживающая терапия*	400 мг внутрь 1 раз в сутки	Считается, что итраконазол не уступает по эффективности
ГИСТОПЛАЗМОЗ (см. стр. 414)		
Лечение	800 мг 1 раз в сутки	Препараты выбора: амфотерицин B и итраконазол

† Источники: *CID* 2000; 30:652; *CID* 2010; 50:291; *Руководство IDSA/NIH/CDC 2008 г. по лечению и профилактике оппортунистических инфекций*; клинические стандарты Американского торакального общества (American Thoracic Society) (*Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:96)
* Препарат выбора (*Руководство IDSA/NIH/CDC 2008 г. по лечению и профилактике оппортунистических инфекций*)

ФЛУЦИТОЗИН (Flucytosine, 5-FC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Анкобон* (ICN Pharmaceuticals) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 250 мг — 24,68 долл.; 500 мг — 47,75 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: по химической структуре близок к фторурацилу

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: см. таблицу 6.2. Применяется с амфотерицином B или флуконазолом для лечения тяжелых форм криптококкоза. В клинических стандартах IDSA (*CID* 2010; 50:291) и клинических стандартах Американского торакального общества (*Am J Respir Crit Care* 2011; 183:96) рекомендуется лечить криптококковый менингит комбинацией амфотерицина B и флуцитозина в дозе 100 мг/кг/сут, разделенной на 4 приема, в течение ≥2 недель. Эта рекомендация основана на результатах нескольких исследований, которые продемонстрировали преимущество данной схемы (уменьшение частоты рецидивов и более быстрое исчезновение возбудителя из СМЖ) по сравнению с монотерапией амфотерицином B (*N Engl Med* 1997; 337:15; *N Engl Med* 1992; 326:83; *Ann Intern Med* 1990; 113:183; *JID* 1992; 165:960; *CID* 1999; 28:291; *CID* 2010; 50:345). Комбинация амфотерицина и флуцитозина оказывает синергическое действие в отношении *Cryptococcus* как *in vitro*, так и *in vivo* (*AAC* 2006; 50:113). Комбинация флуконазола и флуцитозина также эффективна, однако токсичность высоких доз флуцитозина несколько ограничивает применение этого препарата (*CID* 1994; 19:741; *JID* 1992; 165:960). Применение комбинации флуконазола (1200 мг/сут) и флуцитозина (100 мг/кг/сут) в течение 2 недель с переходом на прием флуконазола в дозе 800 мг/сут уменьшало количество летальных исходов в течение первых двух недель (10% и 37% соответственно) по сравнению с применением монотерапии флуконазолом (800 мг/сут) (*CID* 2010; 50:338). Изучалось применение комбинации флуцитозина (150 мг/кг/сут) и флуконазола для лечения неменингеальных форм криптококкоза (*CID* 2000; 30:710). Нейтропения и тромбоцитопения являются относительными противопоказаниями к терапии флуцитозином. Результаты многочисленных исследований подтвердили, что «амфотерицин B + флуцитозин в течение 14 дней» — наиболее эффективная схема индукционной терапии при исходно высокой концентрации возбудителя микоза (*CID* 2008; 3:e2870). Флуцитозин концентрируется в моче и может применяться для лечения мочеполовой кандидозной инфекции (*CID* 2011; 52 Suppl 6:S457).

- **Доза:** 25 мг/кг внутрь каждые 6 часов (100 мг/кг/сут).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Биодоступность: >80%.
- $\mathbf{T_{1/2}}$**:** 2,4–4,8 часа.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Выведение:** 63–84% выделяется в неизмененном виде с мочой.
- **Проникновение в ЦНС:** 80% от уровня в сыворотке крови.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** при клиренсе креатинина >50мл/мин — 25,0 мг/кг каждые 6 часов; 10–50 мл/мин — 25 мг/кг каждые 12–24 часа; <10 мл/мин — 25 мг/кг каждые 24 часа (применять при тщательном контроле показателей клинического анализа крови и уровня флуцитозина в сыворотке крови).
- **Наблюдение за уровнем препарата в сыворотке крови (мониторинг сывороточных концентраций):** измерять сывороточную концентрацию спустя 2 часа после приема препарата внутрь; необходимо достичь пикового уровня 30–80 мкг/мл через 3–5 суток.
- **Резистентность:** при минимальной ингибирующей концентрации ≥32 мг/мл возбудитель можно считать резистентным к препарату.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: дозозависимые лейкопения и тромбоцитопения, особенно при концентрациях препарата в крови >100 мкг/мл и одновременном применении других препаратов, угнетающих кроветворение, а также у больных с почечной недостаточностью, которая может возникать на фоне сопутствующей терапии амфотерицином B; расстройства ЖКТ; сыпь; гепатит; периферическая нейропатия.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: с препаратами, угнетающими кроветворение (например, AZT, ганцикловиром, пириметамином, интерфероном). Не назначать одновременно или применять с осторожностью.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Прием в первом триместре в дозах 400–800 мг/сут. Новая оценка FDA от 3 июля 2011 года на основании редких характерных пороков развития. Это не относится к лечению кандидозного вагинита низкими дозами флуцитозина.

ФТОРХИНОЛОНЫ (Fluoroquinolones) — см. Ципрофлоксацин (стр. 208) и таблицу 5.18.

ФЛУОКСЕТИН (Fluoxetine)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ*: Прозак* и *Прозак Уикли* (Eli Lilly) и непатентованные.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы: 10 мг — 2,60 долл., 20 мг — 2,67 долл., 40 мг — 5,19 долл.; раствор 20 мг/5 мл — 118 долл. за флакон 120 мл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА ПРЕПАРАТОВ: антидепрессант группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). К этому классу относятся также препараты *Паксил*, *Золофт*, *Целекса* и *Лексапро.*

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Большое депрессивное расстройство:** 10–40 мг/сут, обычно препарат принимают 1 раз в сутки утром. Лечебный эффект развивается через 2–6 недель. Для ослабленных больных может быть достаточно 5–10 мг/сут. *Прозак Уикли*: 90 мг один раз в неделю.
- Обсессивно-компульсивное расстройство: 20–80 мг/сут.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Биодоступность: 60–80%.
- **$T_{1/2}$:** 7–9 дней для норфлуоксетина (активный метаболит)
- **Выведение:** метаболизируется в печени до норфлуоксетина; флуоксетин выводится с мочой.
- Коррекция дозы при почечной недостаточности: не требуется.
- **Коррекция дозы при циррозе:** увеличивается период полувыведения — снизить дозу.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. В первые 2–6 недель приема препарата токсичное действие может не проявляться. Расстройства ЖКТ (анорексия, потеря веса, тошнота) — 20%; тревога, возбуждение, бессонница, сексуальные дисфункции — 20%; менее распространенные эффекты — головная боль, тремор, сонливость, сухость во рту, потливость, диарея, острая дистония, акатизия (непреодолимое стремление к перемене положения тела, постоянному движению).

ПРИМЕЧАНИЕ: в описаниях отдельных случаев высказывались предположения о наличии связи с суицидальными мыслями, однако при повторном анализе данных не было выявлено значимых различий по сравнению с лечением другими антидепрессантами или плацебо (*J Clin Psychopharmacol*

 2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

1991; 11:166). Тем не менее, FDA потребовала от производителей СИОЗС включить в аннотации к препаратам предупреждение о том, что при приеме этих препаратов повышается риск суицида.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Ингибиторы МАО (моноаминоксидазы):** лечение флуоксетином следует начинать не ранее чем через 14 дней после отмены ингибитора МАО, а ингибитор МАО следует назначать не ранее чем через 5 недель после отмены флуоксетина (из-за риска развития серотонинергического синдрома).
- **Препарат ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 (2D6 >2C9; 1A2 >3A4) и служит субстратом для изоферментов 2C9 и 2D6**, поэтому может повышать уровни трициклических антидепрессантов (дезипрамина, нортриптилина и т. п.), фенитоина, дигоксина, кумадина, терфенадина (желудочковые аритмии; нежелательно назначать одновременно), SQV, астемизола (нежелательно назначать одновременно), теофиллина, тиоридазина (противопоказано), мезоридазина (нежелательно назначать одновременно), галоперидола, карбамазепина и пимозида (нежелательно назначать одновременно).
- **Ритонавир:** сообщалось о случаях развития серотонинергического синдрома (*AIDS* 2001; 15:1281).
- **Линезолид:** не назначать одновременно. Может повысить риск развития серотонинергического синдрома. Прием флуоксетина или другого СИОЗС прекращают за 14 дней до начала приема линезолида (*CID* 2006; 42:1578), хотя, по мнению некоторых специалистов, интервал между приемами этих препаратов может быть меньше вследствие более короткого периода вымывания СИОЗС (*CID* 2006; 43:180).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ФЛУРАЗЕПАМ (Flurazepam) — см. Бензодиазепины (стр. 202)

ФОСАМПРЕНАВИР (Fosamprenavir, FPV)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Лексива* (ViiV Healthcare/GlaxoSmithKline); в Европе — *Телзир* (ViiV Healthcare/GlaxoSmithKline)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы (пролекарство ампренавира)

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки 700 мг, раствор для приема внутрь 50 мг/мл (флаконы по 225 мл)
- **Режимы дозирования:** четыре режима дозирования одобрены FDA
  - ◊ FPV (без усиления ритонавиром) — 1400 мг 2 раза в сутки (только ранее не получавшим ИП пациентам)
  - ◊ FPV/r 1400/100 мг 1 раз в сутки (только ранее не получавшим ИП пациентам) во время еды
  - ◊ FPV/r 1400/200 мг 1 раз в сутки (только ранее не получавшим ИП пациентам) во время еды (предпочтительнее FPV/r 1400/100 мг 1 раз в сутки)
  - ◊ FPV/r 700/100 мг 2 раза в сутки (как не получавшим, так и получавшим ИП пациентам) во время еды
- **СОЦ:** 1738,88 долл. в месяц (для приема 1400 мг 2 раза в сутки)

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ПИЩИ НА БИОДОСТУПНОСТЬ: значимое влияние пищи на всасывание препарата отсутствует, если препарат не усиливается ритонавиром.

EFV: в комбинации с эфавирензом применять FPV/r. При режиме приема препаратов 1 раз в сутки увеличить суточную дозу ритонавира до 300 мг/сут (FPV/r 1400/300 мг 1 раз в сутки).

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. 5–8 баллов по шкале Чайлда-Пью: FPV без усиления ритонавиром, 700 мг 2 раза в сутки; >8 баллов: не назначать FPV.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при комнатной температуре, не превышающей 25°C или 77°F.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: см. таблицу 5.42

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.42. Клинические исследования эффективности фосампренавира у пациентов, ранее не получавших АРВ препараты, а также у пациентов, получавших ИП в прошлом

Клиническое исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка, копий/мл	
				<400	<50
SOLO ранее не получавшие АРВ препараты (*AIDS* 2004; 18:1529)	FPV/r 1400/200 мг 1 раз в сутки + ABC/3TC	322	48	69%	55%
	NFV 1250 мг 2 раза в сутки + ABC/3TC	327	48	68%	53%
NEAT ранее не получавшие АРВ препараты (*JAIDS* 2004; 35:22)	FPV 1400 мг 2 раза в сутки + ABC/3TC	166	48	66%†	57%†
	NFV 1250 мг 2 раза в сутки + ABC/3TC	83	48	52%	42%
CONTEXT неэффективность 1–2 схем на основе ИП (6-я конф. CROI, 2003 г., тезисы 178)	FPV/r 700/100 мг 2 раза в сутки + 2 НИОТ	107	48	58%	46%‡
	FPV/r 1400/200 мг 1 раз в сутки + 2 НИОТ*	105	48		37%
	LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки + 2 НИОТ	103	48	61%	50%†
TRIAD Неэффективность схем на основе ИП в прошлом (*JAC* 2009; 64:398)	FPV/r 700/100 мг 2 раза в сутки	24	24		21%
	FPV/r 1400/100 мг 2 раза в сутки	24			24%
	FPV 1400 мг 2 раза в сутки + LPV/r 533/133 мг 2 раза в сутки	20			20%
KLEAN ранее не получавшие АРВ препараты (*Lancet* 2006; 368:476)	FPV/r 700/100 мг 2 раза в сутки + ABC/3TC 1 раз в сутки	434	48	73%	66%
	LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки + ABC/3TC 1 раз в сутки	444	48	71%	65%
COL100758 ранее не получавшие АРВ препараты (*AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25:395)	FPV/r 1400/200 мг 1 раз в сутки	57	96	53%	53%
	FPV/r 1400/100 мг 1 раз в сутки	58		78%†	66%
ALERT ранее не получавшие АРВ препараты (*AIDS Res Ther* 2008; 5:5)	FPV/r 1400/100 мг 1 раз в сутки + TDF/FTC 1 раз в сутки	45	48	79%	75%
	ATV 300/100 мг 1 раз в сутки + TDF/FTC 1 раз в сутки	49	48	87%	83%

† Значимо выше, чем в группе сравнения (p <0,05).
‡ Для FPV/r не были выполнены установленные FDA критерии «не меньшей эффективности», позволяющие сделать вывод о том, что FPV/r не уступает по эффективности LPV/r.
* В исследовании CONTEXT группа, получавшая FPV/r один раз в сутки, прекратила участие в исследовании досрочно по причине высокой частоты вирусологической неэффективности лечения по сравнению с другими группами.

- Исследование **KLEAN** (*Lancet* 2006; 368:476) — крупное сравнительное клиническое исследование FPV/r (2 раза в сутки) и LPV/r (2 раза в сутки) с участием пациентов, ранее не получавших АРТ. Через 48 недель терапии в обеих группах были получены практически одинаковые значения всех важных конечных точек исследования: снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл (66% и 65% соответственно), прироста количества лимфоцитов CD4, частоты прекращения терапии из-за побочных эффектов (12% и 10% соответственно), изменения уровней липидов в крови на фоне терапии, частоты возникновения лекарственной устойчивости к принимаемым препаратам. (Примечание: в этом исследовании применялся LPV/r в желатиновых капсулах.)
- Результаты клинического исследования **SOLO** через 48 недель показали, что FPV/r в дозе 1400/200 мг в режиме приема 1 раз в сутки (в сочетании с ABC/3TC) не уступает по эффективности нелфинавиру (в сочетании с ABC/3TC) у пациентов, ранее не получавших АРТ (*AIDS* 2004; 18:1529). За пациентами, полностью завершившими участие в исследовании SOLO, у которых на фоне приема FPV/r вирусная нагрузка составляла <400 копий/мл, наблюдение продолжалось до истечения 142 недель. Через 142 недели вирусная нагрузка <400 копий/мл сохранялась у 159/211 (75%) пациентов, а вирусная нагрузка <50 копий/мл — у 139/211 (66%) пациентов. Медиана прироста количества лимфоцитов CD4 составила 292 мкл$^{-1}$. Исследования вирусов на резистентность у 14 пациентов с неэффективностью терапии не выявили мутаций резистентности к ИП. Наиболее частыми побочными эффектами были диарея (10%), тошнота (8%) и повышение уровня триглицеридов (7%) (*Clin Ther* 2006; 28:745).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Исследование COL100758 —** открытое исследование, в котором 115 ранее не получавших АРТ пациентов были рандомизированы в группы лечения FPV/r в дозе 1400/200 мг 1 раз в сутки и FPV/r в дозе 1400/100 мг 1 раз в сутки. Через 96 недель среди пациентов, получавших RTV в дозе 100 мг 1 раз в сутки, частота вирусологического ответа (вирусная нагрузка <400 копий/мл) была существенно выше (78% и 53% соответственно; p <0,006), был меньше выражен прирост уровня триглицеридов (+27 и +48 мг/дл соответственно), реже отмечалось досрочное прекращение лечения по причине побочных эффектов (12 и 24 случая соответственно) и реже отмечалась вирусологическая неэффективность лечения (5 и 8 случаев соответственно). Ни в одном из 8 случаев вирусологической неэффективности не было обнаружено мутаций резистентности вируса к ИП (*AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25:395).
- Исследование **LESS** было еще одним исследованием, в котором сравнивались FPV/r в дозе 1400/100 мг и FPV/r в дозе 1400/200 мг, однако в этом случае рандомизация проводилась после достижения вирусологического ответа (снижения вирусной нагрузки до уровня <400 копий/мл) на фоне приема FPV/r в дозе 1400/200 мг 1 раз в сутки. Через 24 недели вирусная нагрузка <50 копий/мл отмечалась у 92% и 94% пациентов, получавших 100 и 200 мг ритонавира в сутки соответственно. Прием более низкой дозы ритонавира сопровождался меньшим приростом уровней триглицеридов (*HIV Clin Trials* 2010; 11:239).
- В исследовании **NEAT** было продемонстрировано превосходство не усиленного ритонавиром FPV по сравнению с NFV (*JAIDS* 2004; 35:22). Последующее длительное наблюдение за подгруппой из 211 человек, продолживших прием FPV/r 1 раз в сутки, выявило, что у 139 (66%) пациентов спустя 120 недель после завершения исследования вирусная нагрузка сохранялась на уровне ниже 50 копий/мл (*Clin Ther* 2006; 28:745).
- В исследовании **ALERT** сравнивалась эффективность и безопасность однократного приема в сутки FPV/r (1400/100 мг) и ATV/r (300/100 мг). Каждый препарат назначался в комбинации с TDF/FTC. Было рандомизировано 106 пациентов, ранее не получавших АРТ. До начала терапии медиана вирусной нагрузки составляла 4,9 lg копий/мл в каждой группе. Исходные показатели количества лимфоцитов CD4 составляли 176 и 205 мкл$^{-1}$ соответственно. По результатам ITT-анализа через 48 недель терапии вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 40 (75%) из 53 пациентов, получающих FPV/r, и у 44 (83%) из 53 пациентов, получающих ATV/r (p=0,34). Изменения уровней липидов были сопоставимыми (*AIDS Ther* 2008; 5:5), однако медианный уровень триглицеридов был выше при приеме FPV/r (150 и 131 мг/дл соответственно). В последующем отчете было указано, что в четырех случаях вирусологической неэффективности схем с FPV и ATV обнаруживались архивированные резистентные штаммы (*AIDS Res Hum Retroviruses* 2010; 26:407)

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. В исследованиях применения фосампренавира у ранее не получавших ИП пациентов при вирусологической неэффективности терапии обнаруживались преимущественно мутации 32I, 46I/L, 47V, 50V, 54L/V/M и 84V; все эти мутации вызывают минимальную перекрестную резистентность к другим ИП, за исключением DRV. Основные мутации резистентности к ИП: I50V, которая также обеспечивает резистентность к LPV и DRV, и I84V — мутация множественной резистентности к ИП. У пациентов, участвовавших в клиническом исследовании SOLO, у которых была неэффективна схема АРТ, включающая FPV/r, при генотипировании вируса не было обнаружено мутаций резистентности к ИП.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: при заболеваниях печени требуется коррекция дозы препарата (см. таблицу 4.35).

ПРЕИМУЩЕСТВА: (1) у ранее не получавших АРТ пациентов по эффективности сопоставим с LPV/r (*Lancet* 2006; 368:476) и ATV/r; (2) прием не усиленного ритонавиром препарата не зависит от приема и состава пищи; (3) можно принимать 1 раз в сутки в комбинации с RTV 100 мг/сут (только пациентам, ранее не получавшим АРТ); (4) при применении FPV/r в составе начальной схемы АРТ не формируется значимая резистентность вируса к ИП.

НЕДОСТАТКИ: (1) режим приема один раз в сутки не рекомендуется пациентам, ранее принимавшим ИП; (2) в режиме приема 700/100 мг 2 раза в сутки не имеет преимуществ по сравнению с комбинированным препаратом LPV/r по эффективности, переносимости и влиянию на липиды крови; (3) применение FPV/r в режиме приема 1400/100 мг 1 раз в сутки не так хорошо изучено, как применение DRV/r и ATV/r в режиме 1 раз в сутки.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание** не зависит от приема и состава пищи; биодоступность не установлена.
- **Выведение:** APV является ингибитором, субстратом и, возможно, индуктором изофермента 3A4 системы цитохрома P450.
- **$T_{1/2}$:** 7,7 ч.
- **Проникновение в ЦНС:** по эффективности проникновения в ЦНС относится ко второй категории из четырех (*Neurology* 2011; 76:693) (см. стр. 501).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: наиболее частые причины отмены препарата вследствие побочных эффектов включают непереносимость со стороны ЖКТ, повышение активности трансаминаз и сыпь (в регистрационных исследованиях частота отмены препарата из-за побочных эффектов составила 6%).

- **Кожная сыпь.** Наиболее частой побочной реакцией является кожная сыпь, которая появляется на фоне приема препарата у 12–33% пациентов (информация из вкладываемой в упаковку аннотации к препарату); тяжелая кожная сыпь, служащая показанием к отмене препарата, развивается у <1% пациентов. Фосампренавир содержит сульфокомпонент, поэтому его следует назначать с осторожностью пациентам с выраженной аллергией на сульфопрепараты в анамнезе, однако, по данным регистрационных клинических исследований, среди таких пациентов не было выявлено повышения частоты возникновения сыпи.
- **Сердечно-сосудистые заболевания:** в исследовании «случай-контроль» (**ANRS-04**) было показано, что лечение FPV сопровождается повышенным риском развития инфаркта миокарда с отношением рисков 1,52 (*Arch Intern Med* 2010; 170:1228). Этот риск также отмечался в обзорной статье о результатах исследования D:A:D. На основании этих данных поставщик в 2009 году разослал сообщение о безопасности применения FPV, в котором предупреждал о возможном повышении риска развития инфаркта миокарда, а также о повышении уровней холестерина и триглицеридов на фоне лечения FPV (от 3 декабря 2009 года).
- **Непереносимость со стороны ЖКТ** является наиболее частым побочным эффектом; на тошноту, рвоту, диарею и (или) боль в животе предъявляли жалобы около 40% пациентов, однако тяжелое расстройство ЖКТ наблюдалось только у 5–10% пациентов; диарея возникала намного реже, чем при приеме NFV (по результатам клинических исследований NEAT и SOLO). В клиническом исследовании KLEAN частота и интенсивность побочных эффектов со стороны ЖКТ в группах, получавших FPV/r и LPV/r, были сопоставимыми.
- **Гепатотоксичность.** У 6–8% пациентов активность АЛТ повышалась до значений, более чем в 5 раз превышающих верхнюю границу нормы.
- Среди пациентов, получавших FPV, были зарегистрированы случаи **липодистрофии**.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Препараты, одновременное применение которых с фосампренавиром противопоказано: алфузозин*, амиодарон*, астемизол, бепридил*, цизаприд, дигидроэрготамин, эрготамин, флекаинид*, ловастатин, мидазолам, пимозид, питавастатин, пропафенон*, хинидин*, рифампин, препараты зверобоя, симвастатин, терфенадин, триазолам.**
  *** Противопоказаны к одновременному применению с FPV/r.**
- Препараты, которые одновременно с фосампренавиром следует назначать с осторожностью:
- **Антациды:** снижают AUC FPV на 18%. Принимать за 2 часа до приема FPV, через 1 час после приема FPV или одновременно с FPV; для FPV/r нет данных; взаимодействие с ингибиторами протонной помпы отсутствует. **Фенобарбитал, фенитоин** и **карбамазепин** могут снижать уровни APV, кроме того, APV изменяет концентрации противосудорожных средств — необходимо следить за уровнями противосудорожных препаратов в плазме крови (мониторинг сывороточных концентраций), назначить FPV/r или другой противосудорожный препарат. **Этинилэстрадиол и норэтиндрон** снижают уровни APV; необходимо применять другие методы контрацепции. Уровни **R-метадона** (активного изомера) снижаются на 13%, а AUC ампренавира уменьшается на 25%; развития синдрома отмены не наблюдалось. **Пароксетин**: при одновременном применении с FPV/r AUC пароксетина уменьшается на 55%; постепенно повышать дозу до достижения лечебного эффекта. **Алпразолам** следует назначать с осторожностью. **Рифампин** уменьшает AUC ампренавира на 82%; эти препараты не следует применять одновременно. **Рифабутин** уменьшает AUC ампренавира на 15%, а FPV увеличивает AUC рифабутина на 193%; назначить стандартную дозу не усиленного ритонавиром FPV, а дозу рифабутина снизить до 150 мг 1 раз в

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

сутки или до 300 мг 3 раза в неделю. Для лечения туберкулеза большинство специалистов рекомендуют в комбинации с ИП/r назначать рифабутин в дозе 150 мг 1 раз в сутки. Желательно проводить МСК рифабутина. С FPV/r: назначать 150 мг через день или 150 мг 3 раза в неделю. **Кларитромицин** увеличивает AUC ампренавира на 18%; назначать стандартные дозы обоих препаратов; снизить дозу кларитромицина при почечной недостаточности. **Вориконазол**: нет данных, однако предполагается снижение уровня вориконазола при одновременном применении с FPV/r (см. стр. 383). **Кетоконазол** повышает AUC ампренавира на 32%, а FPV увеличивает AUC кетоконазола на 44%; назначать FPV в стандартной дозе и не более 200 мг кетоконазола в сутки. Уровни **аторвастатина** возрастают на 150%; максимальная суточная доза аторвастатина составляет 10 мг. FPV увеличивает AUC **силденафила** в 2–11 раз; не следует принимать более 25 мг силденафила за 48 часов. AUC **варденафила** также может увеличиваться — не принимать больше 2,5 мг в сутки (2,5 мг за 72 часа при приеме FPV/r). **Флутиказон**: не назначать одновременно, желательно назначить беклометазон. **Розувастатин**: нет лекарственных взаимодействий. **Колхицин**: FPV повышает уровни колхицина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Эксперименты на животных не выявили аномалий развития эмбриона и плода. Пока недостаточно данных о безопасности и фармакокинетике препарата у беременных, чтобы рекомендовать его для применения во время беременности (клинические стандарты DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных).

Таблица 5.43. Комбинации фосампренавира с другими ИП и с ННИОТ

АРВ препарат	AUC препарата, применяемого одновременно с FPV	AUC FPV	Примечания
NVP	↑ на 13%	↑ на 29%	По возможности не применять FPV, не усиленный ритонавиром. В комбинации с NVP назначать стандартную дозу NVP и FPV/r в дозе 700/100 мг 2 раза в сутки. Данные ограничены (сравнение с историческим контролем — AAC 2006; 50:315)
EFV	↓ на 30%	Cmin ↓ на 36%	Увеличить дозу RTV до 300 мг/сут для однократного приема (FPV/r 1400/300 мг 1 р/сут) либо назначить 700/100 мг 2 р/сут
ATV	↓ на 20%	↑ на 78%	По возможности не применять одновременно; недостаточно данных
IDV	Нет данных	↑ на 33%	Режимы дозирования не установлены
LPV/r	Минимальная концентрация в фазе «плато» ↓ на 53%	Минимальная концентрация в фазе «плато» ↓ на 64%	По возможности не применять одновременно, поскольку не установлены оптимальные дозы
DRV	Нет данных	Нет данных	Нет данных; по возможности не применять одновременно
SQV	Нет данных	↓ на 32%	По возможности не применять одновременно; недостаточно данных
ETR	Нет данных	↑ на 70%	По возможности не применять одновременно; клиническая значимость неясна
MVC	Может ↑	Скорее всего, не изменяется	MVC – 150 мг 2 р/сут
TPV	Нет данных	↓ на 41%	По возможности не применять одновременно
NFV	Нет данных	↑ на 150%	По возможности не применять одновременно; недостаточно данных
RTV	Нет данных	↑ на 100%	1400/200 мг 1 р/сут или 1400/100 мг 1 р/сут или 700/100 мг 2 р/сут
DLV	↓ на 61%	↑ на 130%	По возможности не применять одновременно
RAL	Скорее всего, не изменяется	Скорее всего, не изменяется	Обычные дозы

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФОСКАРНЕТ (Foscarnet)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Фоскавир*, непатентованный фоскарнет (Hospira Worldwide)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы: 6000 мг (250 мл) — 100,33 долл., 12 000 мг (500 мл) — 98,98 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-488-3247

Таблица 5.44. Рекомендации по режимам дозирования фоскарнета

Показания	Режим дозирования
ЦМВ-ретинит	Индукционная терапия: 60 мг/кг в/в каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 14–21 дня Поддерживающая терапия: 90–120 мг/кг в/в 1 раз в сутки*
Другие формы ЦМВ-инфекции	60 мг/кг в/в каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 14–21 дня; показания для поддерживающей терапии не определены
Инфекция резистентным к ацикловиру вирусом простого герпеса	40 мг/кг в/в каждые 8 часов или 60 мг/кг каждые 12 часов в течение 3 недель
Инфекция резистентным к ацикловиру вирусом *varicella-zoster*	40 мг/кг в/в каждые 8 часов или 60 мг/кг каждые 12 часов в течение 3 недель

* Продолжительность жизни и длительность периодов ремиссии могут быть значительно увеличены при назначении поддерживающей дозы 120 мг/сут вместо 90 мг/сут (*JID* 1993; 168:444).

Таблица 5.45. Коррекция дозы фоскарнета для лечения герпетической и цитомегаловирусной инфекции у пациентов с почечной недостаточностью

	Герпетическая инфекция: дозы, эквивалентные	Цитомегаловирусная инфекция: дозы, эквивалентные	
Клиренс креатинина (мл/мин/кг)	60 мг/кг каждые 12 часов или 40 мг/кг каждые 8 часов	60 мг/кг каждые 8 часов	90 мг/кг каждые 12 часов
>1,4	40 мг/кг каждые 8 часов	60 мг/кг каждые 8 часов	90 мг/кг каждые 12 часов
>1,0–1,4	30 мг/кг каждые 8 часов	45 мг/кг каждые 8 часов	70 мг/кг каждые 12 часов
>0,8–1,0	35 мг/кг каждые 12 часов	50 мг/кг каждые 12 часов	50 мг/кг каждые 12 часов
>0,6–0,8	25 мг/кг каждые 12 часов	40 мг/кг каждые 12 часов	80 мг/кг каждые 24 часа
>0,5–0,6	40 мг/кг каждые 24 часа	60 мг/кг каждые 24 часа	60 мг/кг каждые 24 часа
>0,4–0,5	35 мг/кг каждые 24 часа	50 мг/кг каждые 24 часа	50 мг/кг каждые 24 часа
<0,4	Не рекомендуется †	Не рекомендуется †	Не рекомендуется †

† 38% удаляется при гемодиализе; рассмотреть возможность приема препарата в дозе 60 мг/кг после диализа (*JID* 1991; 64:785)

Таблица 5.46. Поддерживающая терапия фоскарнетом

	Скорректированные дозы для пациентов с почечной недостаточностью, эквивалентные дозам, применяющимся у пациентов с нормальной функцией почек	
Клиренс креатинина (мл/мин/кг)	**90 мг/кг/сут (за один прием)**	**1200 мг/кг/сут (за один прием)**
>1,4*	90 мг/кг/сут каждые 24 часа	120 мг/кг/сут каждые 24 часа
>1,0–1,4*	70 мг/кг/сут каждые 24 часа	90 мг/кг/сут каждые 24 часа
>0,8–1,0*	50 мг/кг/сут каждые 24 часа	65 мг/кг/сут каждые 24 часа
>0,6–0,8*	80 мг/кг/сут каждые 48 часов	105 мг/кг/сут каждые 48 часов
>0,5–0,6	60 мг/кг/сут каждые 48 часов	80 мг/кг/сут каждые 48 часов
>0,4–0,5	50 мг/кг/сут каждые 48 часов	65 мг/кг/сут каждые 48 часов
<0,4	Не рекомендуется	Не рекомендуется

* Низкая доза для начальной терапии; высокая доза для лечения рецидивов

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ. Препарат активен в отношении вирусов герпеса, включая ЦМВ, ВПГ-1, ВПГ□-2, вируса Эпштейна-Барр (волосатая лейкоплакия полости рта), вируса *varicella-zoster*, герпесвируса человека 6-го типа, герпесвируса человека 8-го типа (вируса герпеса, ассоциированного с саркомой Капоши), большинства резистентных к ганцикловиру штаммов ЦМВ, а также большинства резистентных к ацикловиру штаммов ВПГ и штаммов вируса *varicella-zoster*. Препарат также проявляет активность в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2 *in vitro* и *in vivo* и применялся в качестве препарата «спасения» (*Antivir Ther* 2006; 11:561; *J Clin Virol* 2008; 43:212; *J Clin Virol* 2010; 47:79). Частота фенотипической резистентности, определяемой *in vitro*, среди штаммов ЦМВ, выделенных от больных через 6–12 месяцев терапии фоскарнетом, составила 20–30% (*JID* 1998; 177:770). Клиническая эффективность фоскарнета при лечении ЦМВ-ретинита сравнима с эффективностью ганцикловира (*NEJM* 1992; 326:213; *Ophthalmology* 1994; 101:1250), однако у этого препарата больше побочных эффектов, ограничивающих его применение. Препарат обладает хорошей активностью *in vitro* против герпесвируса человека 8-го типа, однако были получены совершенно разные результаты при попытках лечения фоскарнетом саркомы Капоши. Если саркома Капоши является истинной злокачественной опухолью, то сомнительно, что такое лечение может принести пользу после завершения процесса злокачественного перерождения (*Science* 1998; 282:1837).

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ. В/в инфузия неразбавленного раствора препарата (концентрация препарата £24 мг/мл) через центральный венозный катетер или разбавленного 5% раствором глюкозы или физиологическим раствором (концентрация препарата <12 мг/мл) через периферическую вену под тщательным медицинским контролем. Никакой другой препарат не должен вводиться одновременно через тот же катетер. Доза для индукционной терапии 90 мг/кг (с 12-часовым интервалом) вводится в течение ≥2 часов при помощи инфузионной помпы при обеспечении достаточной гидратации. Доза для поддерживающей терапии (90–120 мг/кг) вводится в течение ≥2 часов при помощи инфузионной помпы при обеспечении достаточной гидратации. Многие специалисты для начального курса поддерживающей терапии назначают препарат в дозе 90 мг/кг/сут, а для поддерживающей терапии после повторного индукционного курса по поводу рецидива — 120 мг/кг/сут. Информацию о коррекции доз при почечной недостаточности см. в таблицах 5.44, 5.45 и 5.46.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 5–8% при приеме внутрь, обычно плохо переносится**.**
- **$T_{1/2}$:** 3 часа.
- **Уровни в СМЖ:** 15–70% от уровня в плазме крови.
- **Выведение:** только почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Дозозависимое нарушение функции почек**: у 37% больных, получавших лечение по поводу ЦМВ-ретинита, наблюдается повышение сывороточного креатинина до ≥2 мг/дл, чаще всего на второй неделе индукционной терапии; оно, как правило, обратимо при восстановлении функции почек в течение недели после отмены препарата. При проведении индукционной терапии необходимо определять уровень креатинина 2–3 раза в неделю, а на фоне поддерживающей терапии — каждые 1–2 недели. При изменении клиренса креатинина необходимо корректировать дозу. При клиренсе креатинина <0,4 мл/мин/кг фоскарнет следует отменить.
- **Изменения электролитного баланса** включают гипокальциемию (15%), гипофосфатемию (8%), гипомагниемию (15%), а также гипокалиемию (16%). Пациентов следует предупреждать о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о симптомах гипокальциемии: парестезиях вокруг рта, а также парестезиях и нарушении чувствительности в конечностях. Необходимо определять уровни кальция, магния, калия, фосфата и креатинина в сыворотке крови, как правило, не менее двух раз в неделю на фоне индукционной терапии и не менее 1 раза в неделю на фоне поддерживающей терапии. Если парестезии возникают на фоне нормального электролитного баланса, следует определить уровень ионизированного кальция до и после инфузии.
- **Судороги:** обусловлены нарушением функции почек и гипокальциемией.
- **Язвы полового члена.**
- **Прочие побочные эффекты:** тошнота, рвота, головная боль, сыпь, лихорадка, гепатит, угнетение функции костного мозга.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Одновременное применение пентамидина в/в может привести к тяжелой гипокальциемии. Не рекомендуется назначать одновременно с потенциально нефротоксичными препаратами, в том числе амфотерицином В, аминогликозидами и пентамидином. Имипенем может повышать риск возникновения судорожных припадков.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Тератогенный эффект в экспериментах на грызунах. Рекомендуется в качестве альтернативного препарата для лечения ЦМВ-инфекций, угрожающих жизни или угрожающих потерей функции пораженных органов.

ФОСКАВИР (Foscavir) — см. Фоскарнет (стр. 272)

ФУНГИЗОН (Fungizone) — см. Амфотерицин В (стр. 186)

ГАНЦИКЛОВИР И ВАЛГАНЦИКЛОВИР (Ganciclovir, Valganciclovir)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ (ФОРМЫ ДЛЯ В/В ВВЕДЕНИЯ И ПРИЕМА ВНУТРЬ)

- Ганцикловир: *Цитовен*, форма для в/в введения (Roche); *Витрасерт*, внутриглазной имплантат (Bausch & Lomb) и непатентованные
- Валганцикловир: *Вальцит*, форма для приема внутрь (Roche) (см. таблицу 4.47)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Ганцикловир: флакон с р-ром для в/в введения, содержащий 500 мг препарата — 88,36 долл. Валганцикловир: таблетка 450 мг — 49,10 долл. Имплантат ганцикловира: стоимость одного имплантата — 19 200 долл. или 38 400 долл. в год.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЖИМАМ ДОЗИРОВАНИЯ: см. стр. 405–414. Ганцикловир в дозе 5 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 2 недель (индукционная терапия), затем 5 мг/кг в/в каждые 24 часа (поддерживающая терапия); валганцикловир, 900 мг внутрь каждые 12 часов в течение 3 недель (индукционная терапия), затем 900 мг каждые 24 часа (поддерживающая терапия). Предпочтительно назначать валганцикловир, принимаемый внутрь, поскольку он обеспечивает уровни ганцикловира в крови, сравнимые с уровнями, достигаемыми при введении ганцикловира в/в в рекомендуемых дозах (*NEJM* 2002; 346:1119). Лекарственная форма ганцикловира для приема внутрь в дальнейшем использоваться не должна, а ганцикловир в/в рекомендуется назначать только тяжелобольным пациентам и пациентам, не способным принимать препараты через рот. См. информацию о коррекции доз в таблице 5.48.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-282-7780

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический пуриновый нуклеозидный аналог гуанина

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ: препарат активен в отношении вирусов герпеса, включая ЦМВ, ВПГ-1, ВПГ-2, вируса Эпштейна-Барр, вируса *varicella-zoster*, герпесвируса человека 6-го типа и герпесвируса человека 8-го типа (вируса герпеса, ассоциированного с саркомой Капоши). Примерно у 10% больных, получавших ганцикловир ≥3 месяцев для лечения ЦМВ-инфекции, формируются резистентные штаммы, чувствительные к фоскарнету (*JID* 1991; 163:716; *JID* 1991; 163:1348). У больных, получающих поддерживающую терапию ганцикловиром в/в по поводу ЦМВ-ретинита, частота формирования вирусной резистентности к ганцикловиру по прошествии 9 месяцев терапии составляет 26% (*JID* 1998; 177:770). Ганцикловир активен *in vitro* против герпесвируса человека 8-го типа, однако были получены совершенно разные результаты при попытках лечения ганцикловиром саркомы Капоши. В предварительном исследовании лечение высокими дозами AZT (600 мг 4 раза в сутки) и валганцикловира (900 мг 2 раза в сутки), направленное на подавление экспрессии открытых рамок считывания ORF36 и ORF21 ВГЧ-8, дало впечатляющие результаты у 14 пациентов с болезнью Кастлемана (*Blood* 2011; 117:6977).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **ЦМВ-ретинит:** контролируемое исследование эффективности препарата у 141 больных, рандомизированных в группы в/в введения ганцикловира (5 мг/кг 2 раза в сутки в течение трех недель, в дальнейшем 5 мг/кг 1 раз в сутки) и валганцикловира внутрь (900 мг 2 раза в сутки в течение трех недель, в дальнейшем 900 мг/сут) показало сравнимые результаты по частоте клинического ответа на терапию (через 4 недели 77% и 72% соответственно) и по медиане продолжительности ремиссии (125 и 160 дней соответственно) (*NEJM* 2002; 346:1119). Применение валганцикловира внутрь в настоящее время служит стандартом лечения. Многочисленные исследования проде-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

монстрировали эффективность в/в ганцикловира, в/в фоскарнета, в/в цидофовира, валганцикловира внутрь и имплантата ганцикловира, однако среди вариантов системной терапии лечение валганцикловиром признано наиболее эффективным, удобным и наименее токсичным (*Clin Ophth* 2010; 4:111). В настоящее время отдается предпочтение сочетанию валганцикловира и АРТ для профилактики системной ЦМВ-инфекции и контралатерального ретинита (*NEJM* 1997; 337:83; *NEJM* 1997; 337:105; *Am J Ophthalmol* 1999; 127:329). Некоторым пациентам, особенно с ретинитом зоны 1, назначают интравитреальные инъекции ганцикловира или имплантацию устройства, постоянно высвобождающего ганцикловир. Действующие рекомендации по проведению начальной терапии ЦМВ-ретинита кратко изложены на стр. 406 (*Clin Ophthalmol* 2010; 4:285).

После восстановления иммунной системы, когда в течение 3–6 месяцев количество лимфоцитов CD4 стабильно выше 100 мкл$^{-1}$, можно рассмотреть возможность отмены поддерживающей терапии (*JAMA* 1999; 282:1633). В руководстве CDC/NIH/IDSA 2008 года по лечению оппортунистических инфекций рекомендуется, чтобы такое решение принималось с участием офтальмолога с учетом величины и длительности иммунологического ответа, анатомической локализации поражения, остроты зрения другого глаза, а также возможности проведения регулярных офтальмологических осмотров.

- **Другие формы диссеминированной ЦМВ-инфекции.** Ганцикловир и фоскарнет применяются в стандартных схемах лечения эзофагита, колита, пневмонита и неврологических нарушений цитомегаловирусной этиологии (см. таблицу 5.47 и стр. 408–410) (*AIDS* 2000; 14:517; *CID* 2002; 34:101). Рекомендации, касающиеся продолжения или отмены поддерживающей терапии при восстановлении иммунной системы при экстраокулярных формах ЦМВ-инфекции отсутствуют, однако в большинстве случаев можно следовать рекомендациям по лечению ЦМВ-ретинита, принимая за пороговую величину количество лимфоцитов CD4, равное 100 мкл$^{-1}$, которое стабильно сохраняется в течение ≥3 месяцев (*AIDS* 2001; 15:F1). Сообщалось о случаях рецидива ЦМВ-ретинита после прекращения поддерживающей терапии при восстановлении иммунной системы; их объясняют отсутствием ЦМВ-специфического клеточного иммунного ответа, опосредованного лимфоцитами CD4 (*JID* 2001; 183:1285).

Таблица 5.47. Среднее значение AUC для валганцикловира по сравнению с ганцикловиром в/в при применении в стандартных дозах (*NEJM* 2002; 346:1119)

	AUC (мкг/час/мл)	
	Валганцикловир	В/в ганцикловир
Индукционная терапия	32,8	28,6
Поддерживающая терапия	34,9	30,7

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** валганцикловир — при приеме во время еды всасывается 60% препарата (при приеме ганцикловира внутрь всасывается всего 6–9%). После абсорбции валганцикловир быстро гидролизуется до ганцикловира.
- **Уровень в сыворотке крови:** средняя пиковая концентрация при в/в введении доз для индукционной терапии равна 11,5 мкг/мл (MIC_{50} для ЦМВ составляет 0,1–2,75 мкг/мл).
- **Уровень в СМЖ:** 24–70% от уровня в плазме крови; **концентрация в стекловидном теле** — 10–15% от уровня в плазме крови (0,96 мкг/мл) (*JID* 1993; 168:1506); при применении имплантата ганцикловира — 4,1 мг/мл.
- $T_{1/2}$: 2,5–3,6 часов при в/в введении; 3–7 часов при приеме внутрь. Период полувыведения из клетки — 18 часов.
- **Выведение.** Форма для в/в введения: 90–99% препарата выводится в неизмененном виде с мочой. Форма для приема внутрь: 86% с калом и 5% с мочой.
- **Почечная недостаточность:** см. таблицу 5.48. При гемодиализе выводится 50% ганцикловира (*Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:142).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.48. Коррекция доз ганцикловира и валганцикловира при почечной недостаточности (дозы для индукционной терапии)

Ганцикловир (в/в)		Валганцикловир† (внутрь)	
Клиренс креатинина	**Доза**	**Клиренс креатинина**	**Доза**
>80 мл/мин	5 мг/кг каждые 12 часов	> 60 мл/мин	900 мг 2 раза в сутки
50–79 мл/мин	2,5 мг/кг каждые 12 часов	40–59 мл/мин	450 мг 2 раза в сутки
25–49 мл/мин	2,5 мг/кг каждые 24 часа	25–39 мл/мин	450 мг 1 раз в сутки
10–24 мл/мин	1,25 мг/кг каждые 24 часа	10–24 мл/мин	450 мг через день (индукционная терапия); 450 мг 2 раза в неделю (поддерживающая терапия)
<10 мл/мин*	1,25 мг/кг 3 раза в неделю	<10 мл/мин	Не рекомендуется

* Гемодиализ: 1,25 мг/кг 3 раза в неделю; вводить препарат после диализа.
† Доза для поддерживающей терапии = 50% дозы для индукционной терапии.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ (ФОРМА ДЛЯ В/В ВВЕДЕНИЯ)

- **Нейтропения** (снижение абсолютного количества нейтрофилов до уровня <500 мкл$^{-1}$) — 25–40% случаев; отмена препарата требуется в 20% случаев. В качестве альтернативы можно назначить Г-КСФ. Отмена препарата или снижение дозы приводит к увеличению количества нейтрофилов в течение 3–7 дней. Необходимо выполнять клинический анализ крови 2–3 раза в неделю и прекращать прием препарата, если общее количество нейтрофилов <500 мкл$^{-1}$ или количество тромбоцитов <25 000 мкл$^{-1}$.
- **Тромбоцитопения** в 2–8% случаев.
- **Токсическое действие на ЦНС** наблюдается в 10–15% случаев: головные боли, судорожные припадки, спутанность сознания.
- Гепатотоксичность в 2–3% случаев.
- **Расстройства ЖКТ** в 2% случаев (диарея).
- **Примечание:** нейтропения (<500 мкл$^{-1}$) и тромбоцитопения (<25 000 мкл$^{-1}$) служат противопоказаниями к лечению ганцикловиром.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ (ФОРМА ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ). Из 212 больных с ЦМВ-ретинитом, для которых медиана периода наблюдения составила 272 дня, у 10% пациентов развилась нейтропения с общим количеством нейтрофилов <500 мкл$^{-1}$, у 12% пациентов уровень гемоглобина снизился до <80 г/л; у 35% была диарея, у 23% — тошнота, и у 18% — лихорадка (*JAIDS* 2002; 30:392). Побочные эффекты у валганцикловира, принимаемого внутрь, такие же, как и у ганцикловира в формах для в/в введения и приема внутрь.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Зидовудин повышает риск нейтропении, поэтому одновременный прием не рекомендуется. Кроме того, **кроветворение угнетают** интерферон, сульфадиазин, гидроксимочевина, пириметамин, ТМП-СМК, флуцитозин, а также цитостатики (винкристин, винбластин и доксорубицин). Ганцикловир в формах для в/в введения и приема внутрь повышает AUC **диданозина** на 100%, поэтому следует проявлять настороженность в отношении побочных реакций диданозина или, возможно, снизить дозу диданозина (исследования одновременного лечения ганцикловиром и диданозином в кишечнорастворимой оболочке не проводились) (*MMWR* 1999; 48[RR-10]:48). **Пробенецид** повышает уровень ганцикловира на 50%. В комбинации с **фоскарнетом** наблюдается аддитивный эффект или синергизм *in vitro* в отношении ЦМВ и ВПГ.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Препарат оказывает тератогенное действие на животных при достижении концентраций в организме, сравнимых с терапевтическими концентрациями у человека; применять только в том случае, если ожидаемая польза от терапии для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Г-КСФ (G-CSF) [Филграстим (Filgrastim)]

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Нейпоген* (Amgen)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНА: флаконы: 300 мкг в 1 мл — 291,24 долл., 480 мкг в 1,6 мл — 463,74 долл.

ПРОГРАММА ВОЗМЕЩЕНИЯ РАСХОДОВ НА ЛЕЧЕНИЕ: 800-272-9376

ПРИМЕЧАНИЕ. Выпускается только во флаконах, содержащих 300 мкг и 480 мкг препарата. Фармацевты часто советуют выбрасывать остаток препарата, однако для экономии можно хранить неиспользованную дозу в шприцах в холодильнике. Например, если доза для однократного введения составляет 75 мкг, то одна доза вводится сразу после вскрытия флакона, содержащего 300 мкг, а из оставшегося количества препарата можно приготовить еще три шприца для последующего использования.

ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТА. Пациенты обычно самостоятельно делают себе подкожные инъекции в область живота или верхнюю часть бедра; если инъекцию выполняет кто-то другой, ее можно сделать также в заднебоковую область плеча. Места инъекций следует чередовать. Препарат должен храниться в холодильнике при температуре 2–8°C (36–46°F).

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ: рекомбинантный гликопротеин с молекулярной массой 20 кДа, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников гранулоцитов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: см. стр. 477. Больные СПИДом, возможно, легче переносят нейтропению (в отношении развития инфекционных осложнений), чем онкологические больные (*Arch Intern Med* 1995; 155:1965; *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12:429), и, согласно рекомендациям USPHS/IDSA, нейтропения при ВИЧ-инфекции не является абсолютным показанием к назначению Г-КСФ (*MMWR* 1999; 48[RR-10]; *CID* 2000; 30[suppl 1]:S29). Тем не менее, частота бактериальных инфекций у больных с количеством нейтрофилов <500 мкл$^{-1}$ увеличивается в 2–3 раза (*Lancet* 1989; 2:91; *Arch Intern Med* 1995; 155:1965), и ответ на терапию Г-КСФ наблюдается у большинства ВИЧ-инфицированных. Клиническое исследование, в котором участвовали 258 ВИЧ-инфицированных с количеством нейтрофилов 750–1000 мкл$^{-1}$, показало, что в группе, получавшей Г-КСФ, частота бактериальных инфекций была ниже на 31%, на 54% было меньше тяжелых бактериальных инфекций и на 45% было меньше дней, проведенных в стационаре по поводу лечения этих инфекций, однако показатели смертности не улучшились (*AIDS* 1998; 12:65).

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Начальная доза Г-КСФ составляет 5–10 мкг/кг/сут подкожно (из расчета на тощую массу тела), обычно 5 мкг/кг/сут. Для практических целей удобно округлять расчетное значение дозы до 1 мл (300 мкг), 0,5 мл (150 мкг), 0,25 мл (75 мкг) или 0,2 мл (60 мкг). Дозу можно повышать на 1 мкг/кг/сут через 5–7 дней вплоть до 10 мкг/кг/сут или уменьшать на 50% в неделю и вводить либо 1 раз в сутки, либо через день, либо 2–3 раза в неделю. Необходимо делать клинический анализ крови 2 раза в неделю и поддерживать абсолютное количество нейтрофилов >1000–2000 мкл$^{-1}$ (*NEJM* 1987; 317:593). Если при введении препарата в дозе 10 мкг/кг/сут через 7 дней нет ответа на терапию, лечение прекращают. Обычная поддерживающая доза составляет 150–300 мкг 3–7 раз в неделю.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание:** при приеме внутрь препарат не всасывается. Г-КСФ вводится в/в или подкожно (предпочтительнее).
- **$T_{1/2}$:** 3,5 часа (для подкожной инъекции).
- Выведение: почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: единственным серьезным побочным эффектом являются боли в костях, содержащих костный мозг, возникающие в 10–20% случаев и, как правило, купирующиеся ацетаминофеном.

РЕДКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: легкая дизурия, обратимые изменения показателей функции печени, повышение уровня мочевой кислоты и повышение активности ЛДГ.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: препарат нельзя вводить в течение 24 часов после сеанса противоопухолевой химиотерапии. Препараты лития могут повышать лейкоцитоз. Винкристин повышает вероятность развития периферической нейропатии (*J Clin Oncol* 1996; 14:935).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. У животных при введении доз, в 2–10 раз превышающих терапевтическую дозу для человека, наблюдались выкидыши и внутриутробная смерть плода. Исследования с участием людей не проводились.

ГЕМФИБРОЗИЛ (Gemfibrozil) — см. также Фенофибрат (стр. 259)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Лопид* (Pfizer) и непатентованные

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ЦЕНА: таблетки 600 мг — 2,43 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: гиполипидемический препарат, производное фиброевой кислоты (по структуре похож на клофибрат)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: см. стр. 144–145. Повышенный уровень триглицеридов в сыворотке крови. Назначают в дозе 600 мг внутрь 2 раза в сутки не менее чем за 30 минут до еды. Метаанализ данных исследований показал, что фибраты снижают уровень общего холестерина на 8% и триглицеридов на 30% (*Am J Ther* 2010; 17:e182).

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА: регулярно определять уровень липидов крови, в особенности триглицеридов и холестерина ЛПНП натощак. При выраженном повышении холестерина ЛПНП прием гемфиброзила временно прекращают; возврат холестерина ЛПНП к исходному уровню ожидается через 6–8 недель. Следует также прекратить прием препарата, если в течение трех месяцев отсутствует снижение уровня триглицеридов или холестерина. Исследование показателей функции печени и клинический анализ крови проводят перед началом лечения, через 3–6 месяцев, а затем ежегодно. Лечение гемфиброзилом также прекращают при отклонении показателей функции печени, которые нельзя объяснить другими причинами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Биодоступность: 97%.
- **$T_{1/2}$:** 1,3 часа.
- **Выведение:** с мочой — 70%; с калом — 6%.
- Печеночная недостаточность: уменьшить дозу; применять с осторожностью.
- Почечная недостаточность: возможно, уменьшить дозу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: препарат противопоказан при заболеваниях желчного пузыря, первичном билиарном циррозе и тяжелой почечной недостаточности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Липиды крови:** препарат может повышать уровень холестерина ЛПНП или общего холестерина; механизм такого действия недостаточно изучен.
- **Желчный пузырь:** гемфиброзил, как и клофибрат, может вызывать появление желчных камней и холецистит, что объясняют повышенным выделением холестерина с желчью.
- **Прочие побочные эффекты:** расстройства ЖКТ, снижение гематокрита и (или) снижение количества лейкоцитов (редко).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Одновременный прием гемфиброзила и статинов** приводит к развитию рабдомиолиза и почечной недостаточности; возможно также повышение риска возникновения миозита. При одновременном применении необходимо тщательно отслеживать клинические проявления миозита (*JAIDS* 2009; 52:235; *Ann Intern Med* 2009; 150:301). AUC розувастатина увеличивается на 90%; в комбинации с розувастатином вместо гемфиброзила следует назначать фенофибрат.
- **Пероральные антикоагулянты:** препарат может усиливать действие варфарина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С.

ХАЛЬЦИОН — см. Бензодиазепины (стр. 202)

ГУМАТИН (Humatin) — см. Паромомицин (стр. 321)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ИНДИНАВИР (Indinavir, IDV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Криксиван* (Merck)

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** капсулы, содержащие 200, 333 и 400 мг индинавира
- **Режимы дозирования:** IDV, 800 мг каждые 8 часов; IDV/r, 800/100 мг 2 раза в сутки
- **СОЦ:** 548 долл. в месяц (IDV 800 мг каждые 8 часов)

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ. Без усиления ритонавиром — принимать за 1 час до еды или через 2 часа после еды или с легкой, нежирной пищей. Для IDV/r зависимости от приема пищи нет.

ПОТРЕБЛЕНИЕ ЖИДКОСТИ. Пациентам необходимо выпивать ≥1,5 л жидкости в сутки.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: без ограничений, при условии обеспечения хорошей гидратации.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при комнатной температуре, 15–30°C (59–86°F); защищать от влажности окружающего воздуха.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-850-3430

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ. Этот препарат играл важную роль в начале эпохи ВААРТ, когда были получены выдающиеся результаты его применения в исследованиях ACTG 320 и Merck Trial 035 (*NEJM* 1997; 337:725 & 734). Сейчас IDV в основном вытеснили другие ингибиторы протеазы — с более сильным противовирусным действием, с более удобными режимами приема и менее токсичные. Стандартные режимы дозирования: IDV/r 800 мг/100 мг 2 раза в сутки или 800 мг/200 мг 2 раза в сутки (повышенный риск образования камней в почках).

ПРЕИМУЩЕСТВА: обширный опыт долгосрочного применения и применения во время беременности.

НЕДОСТАТКИ: необходимость приема каждые 8 часов натощак при применении без усиления ритонавиром; риск нефролитиаза и необходимость потребления большого количества жидкости (независимо от усиления ритонавиром); дерматологические побочные эффекты, включая сухость кожи, алопецию и паронихии. По частоте вирусологического ответа схемы с индинавиром уступают многим другим схемам АРТ. В клинических стандартах DHHS 2011 года и клинических стандартах IAS-USA 2010 года не рекомендуется включать IDV и IDV/r в состав схем для начальной антиретровирусной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: см. таблицу 5.49.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.49. Клинические исследования IDV с участием пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–500 копий/мл
ACTG 320 (*NEJM* 1997; 537:725)	IDV 800 мг каждые 8 ч/AZT/3TC	577	24		60%*
	AZT/3TC	579			9%
Merck 035 (*NEJM* 1997; 337:734)	IDV/AZT/3TC	32	52	80%	90%*
	IDV	28		0	43%
	AZT/3TC	31		0	0
Dupont 006 (*NEJM* 1999; 341:1865)	EFV/AZT/3TC	154	48	64%*	70%*
	IDV/AZT/3TC	148		43%	48%
	IDV/EFV	148		47%	53%
Merck 060 (*AIDS* 2000; 14:367)	IDV/AZT/3TC	52	52		60%*
	AZT/3TC	50			46%
Atlantic (*AIDS* 2003; 17:987)	IDV/ddI/d4T	417	48	55%	57%
	NVP/ddI/d4T	394		54%	58%
	3TC/ddI/d4T	396		46%	59%
CNAAB 3005 (JAMA 2001; 285:1155)	ABC/AZT/3TC	282	48	40%	51%
	IDV/AZT/3TC	280		46%	51%
CNA 3014 (*Curr Med Res J* 2004; 20:103)	ABC/AZT/3TC	169	48	60%	66%*
	IDV/AZT/3TC	173		50%	50%
START[-1] (*AIDS* 2000; 14:1481)	IDV/d4T/3TC	101	48	49%	53%
	IDV/AZT/3TC	103		47%	52%

* Значимо выше, чем в группе сравнения (p <0,05).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Мутации 10I/R/V, 20M/R, 24I, 32I, 36I, 54V, 71V/T, 73S/A, 77I, 82A/F/T, 84V и 90M приводят к снижению активности *in vitro* (*AAC* 1998; 42:2775; *Topics HIV Med* 2006; 14:125). Замены в кодонах 46, 82 и 84 относятся к основным мутациям, которые предопределяют резистентность, но необязательно возникают первыми. Вообще говоря, чтобы возникла фенотипическая резистентность, необходимы, по крайней мере, 3 мутации. Среди мутаций резистентности к IDV немногие вызывают также резистентность к другим ИП; однако множественные мутации приводят к развитию устойчивости ко всему классу препаратов (*Nature*, 1995, 374:569).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 65% при приеме натощак или с легкой нежирной пищей. Плотная еда снижает уровни индинавира на 77%; препарат следует принимать за час до еды или через 2 часа после еды, с легкой пищей или с ритонавиром. Пища оказывает минимальное влияние на концентрацию IDV, если препарат применяется в комбинации с ритонавиром. Препарат относительно хорошо проникает в ЦНС по сравнению с другими ИП (*CNS Drugs* 2002; 16:595).
- **$T_{1/2}$:** 1,5–2 часа (из сыворотки крови).
- **C_{max}:** по величине пиковых уровней можно судить о риске нефротоксичности, а по величине минимальных уровней — об эффективности, однако даже при усилении ритонавиром уровни препарата практически непредсказуемы (*JAIDS* 2002; 29:374). Проникновение в СМЖ умеренное (соотношение уровней в СМЖ и плазме крови = 0,06–0,16), но выше, чем для других ИП, и достаточное для подавления штаммов вируса, чувствительных к индинавиру (*AAC* 2000; 44:2173). Достигаемые уровни в СМЖ превышают IC_{95} для большинства изолятов ВИЧ (*AIDS* 1999; 13:1227). По проникновению в ЦНС IDV/r отнесен к четвертой категории препаратов, то есть к препаратам с наилучшим проникновением в ЦНС (*Neurology* 2011; 76:693) (см. стр. 501).
- **Выведение:** метаболизируется в печени при участии изофермента 3A4 системы цитохрома P450. Ингибирует глюкуронизацию. С мочой выделяется 5–12% неизмененного препарата, а также соединения с глюкуроновой кислотой и окисленные метаболиты.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Доза при почечной недостаточности:** стандартная. Это также относится к гемодиализу и перитонеальному диализу (*Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1102).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- У 10–15% пациентов отмечается **бессимптомное повышение уровня непрямого билирубина** до величины ≥2,5 мг/дл без повышения активности трансаминаз. Не приводит к клинически значимым последствиям; в редких случаях наблюдается желтуха или иктеричность (пожелтение) склер.
- **Кожа и слизистые:** паронихии и врастание ногтей пальцев стопы, алопеция, сухость кожи, сухость во рту, сухость глаз (часто).
- **Побочные эффекты, общие для всех препаратов данной группы:** гипергликемия по причине резистентности к инсулину, липодистрофия, гиперлипидемия (повышение уровней триглицеридов, холестерина и ЛПНП), возможно усиление кровоточивости при гемофилии (*AIDS* 2001; 15:11). Применение IDV сопровождается существенным повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,12/год), что предположительно связано с его влиянием на уровни липидов плазмы крови и доказано данными исследования D:A:D (*JID* 2010; 201:318). Пациентам с гемофилией не рекомендуется назначать индинавир, поскольку есть много других ИП.
- **Нефролитиаз ± гематурия** у 10–28% пациентов в зависимости от продолжительности терапии, возраста, усиления ритонавиром и профилактической водной нагрузки (*J Urol* 2000; 164:1895). Основным механизмом камнеобразования служит кристаллизация препарата; риск нефролитиаза увеличивается при высокой концентрации препарата в сыворотке крови и (или) обезвоживании; кристаллы индинавира обнаруживаются в анализах мочи у почти 60% пациентов, получающих IDV. Частота развития нефролитиаза, с почечными коликами, болями в боковых отделах живота, гематурией и (или) почечной недостаточностью в когортном исследовании ATHENA, где участвовали 1219 пациентов, получавших индинавир, составила 8,3/100 пациентов в год; факторами риска были низкий вес, низкая тощая масса тела, прием более 1000 мг индинавира в сутки и проживание в теплом климате (*Arch Intern Med* 2002; 162:1493). К факторам, которые, по всей вероятности, не влияли на риск, относились количество лимфоцитов CD4 и pH мочи. Для поддержания диуреза на уровне ≥150 мл/час на протяжении трех часов после приема препарата пациентам необходимо выпивать около 1500 мл жидкости в сутки; камни представляют собой кристаллы индинавира ± кальций (*Ann Intern Med* 1997; 349:1294). Нефролитиаз обычно развивается при пиковых концентрациях в плазме, превышающих 10 мкг/мл (*AIDS* 1999; 13:473). Такие пиковые концентрации наблюдаются при применении IDV в стандартной дозе или при усилении ритонавиром, например, при приеме IDV/r в дозе 800/100 мг или 800/200 мг 2 раза в сутки (*JAIDS* 2002; 29:374).
- **Нефротоксичность.** Ретроспективный анализ данных когортного исследования ANRSC03 показал, что относительный риск развития почечной недостаточности при приеме IDV/r составил 2,3 (*HIV Med* 2010; 11:308). В ходе проспективного исследования, в котором участвовали 184 пациента, получавших IDV, было обнаружено, что у 35% из них при проведении обычного анализа мочи выявлялась пиурия, которая часто сочеталась с протеинурией, гематурией и кристаллурией (кристаллы индинавира) (*JAIDS* 2003; 32:135). Примерно у 25% пациентов с персистирующей пиурией повышался уровень креатинина в сыворотке крови, причем после отмены IDV высокий уровень креатинина сохранялся в течение трех месяцев и более. Ранее сообщалось, что интерстициальный нефрит с пиурией и почечная недостаточность развиваются примерно у 2% пациентов, получающих IDV (*CID* 2002; 34:1033). Сообщалось о случаях развития острой почечной недостаточности на фоне приема IDV, но они были редкими (*AIDS* 1998; 12:954). Тем не менее, результаты долгосрочного исследования с участием 1281 пациентов, получавших АРТ в среднем в течение 7 лет, показали, что IDV — единственный антиретровирусный препарат, способный вызывать нарушение работы почек спустя длительное время от начала лечения (*CID* 2009; 49:1950).
- **Алопеция (облысение)** — может проявляться на любых участках тела, покрытых волосами (*NEJM* 1999; 341:618).
- **Расстройства ЖКТ:** в основном тошнота, иногда с рвотой; дискомфорт в эпигастрии.
- **Менее распространенные побочные эффекты:** повышение активности трансаминаз, головная боль, диарея, металлический привкус во рту, повышенная утомляемость, бессонница, нечеткость зрения, головокружение, сыпь и тромбоцитопения. Описаны редкие случаи фульминантной (молниеносной) печеночной недостаточности с летальным исходом. В биоптате печени больных фульминантными гепатитами обнаруживаются признаки жировой дистрофии печени и

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

эозинофильные инфильтраты, что свидетельствует о лекарственной этиологии заболевания (*Lancet* 1997; 349:924). Сообщалось о случаях гинекомастии (*CID* 1998; 27:1539).

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: IDV является субстратом и ингибитором изофермента 3A4 системы цитохрома P450.

- **Противопоказаны для одновременного применения: цизаприд, астемизол, мидазолам, триазолам, производные алкалоидов спорыньи, пимозид, алпразолам, амиодарон, терфенадин, бепридил, хинидин, алфузозин, флекаинид, пропафенон. Нежелательно назначать одновременно: рифампин, симвастатин, ловастатин, питавастатин, атазанавир, препараты зверобоя, флутиказон**.
- **Коррекция доз при одновременном применении с противотуберкулезными препаратами. Рифабутин** — уровни индинавира снижаются на 32%, а уровни рифабутина увеличиваются в 2 раза: снизить дозу рифабутина до 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю и увеличить дозу индинавира до 1000 мг 3 раза в сутки. При усилении ритонавиром использовать стандартные дозы ИП, рифабутин 150 мг 1 раз в 2 дня или 150 мг 3 раза в неделю. Желательно проводить МСК рифабутина.
- **Азолы:** см. стр. 202. Уровни **кларитромицина** повышаются на 53% — коррекции дозы не требуется; при почечной недостаточности рассмотреть вопрос о снижении дозы кларитромицина. **Грейпфрутовый сок** снижает уровни индинавира на 26%. **Оральные контрацептивы**: уровни норэтиндрона увеличиваются на 26%, уровни этинилэстрадиола увеличиваются на 24% — коррекции дозы не требуется. **Карбамазепин** значимо снижает уровни индинавира, **фенитоин** и **фенобарбитал** могут снижать уровни IDV — рассмотреть возможность замены на другой препарат или тщательно отслеживать концентрацию IDV в крови на фоне приема IDV/r. Индинавир увеличивает AUC **силденафила** на 340% (*AIDS* 1999; 13:F10). Максимальная рекомендованная доза — 25 мг каждые 48 часов. При одновременном применении с **варденафилом** AUC варденафила увеличивается в 16 раз, AUC индинавира уменьшается на 30%; не принимать более 2,5 мг варденафила в сутки или использовать альтернативный препарат; при применении IDV/r дозу варденафила следует ограничить до 2,5 мг/72 часа. AUC **тадалафила** увеличивается; начальная доза тадалафила должна составлять 5 мг; не превышать дозу 10 мг/72 часа. **Метадон**: уровни метадона не меняются. **Препараты зверобоя** снижают AUC индинавира на 57% (*Lancet* 2000; 355:547); их применение нежелательно. **Витамин С** (в дозах ≥1 г/сут) снижает C_{min} индинавира на 32%. AUC **амлодипина** увеличивается на 90% — необходимо тщательное медицинское наблюдение. **Колхицин**: IDV повышает уровни колхицина. **Антиретровирусные препараты**: см. таблицу 5.50.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Исследования на грызунах не выявили тератогенного эффекта. При исследовании фармакокинетических свойств препарата в рамках клинического исследования PACTG 358 было выявлено, что средние концентрации препарата в крови на 30–32 неделе беременности ниже на 74%, чем через 6 недель после родов. Такая низкая концентрация IDV в крови вызывает опасения; кроме того, на здоровье плода теоретически может повлиять билирубинемия, развивающаяся на фоне приема IDV. Прием усиленного ритонавиром IDV (400/100 мг 2 раза в сутки), по-видимому, обеспечивает адекватную минимальную концентрацию препарата (*AAC* 2008; 52:1542). В клинических стандартах DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных рекомендуется назначать IDV/r (400/100 мг/сут) в качестве альтернативы LPV/r в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки. Оптимальный режим дозирования при беременности не установлен (клинические стандарты DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у беременных; www.mmhiv.com/link/2010-DHHS-Perinatal). По данным Регистра случаев приема АРВ препаратов во время беременности на июль 2008 года, дети с пороками развития родились у 6 из 284 женщин, получавших IDV во время беременности (2,1%), что не превышает частоту рождения детей с пороками развития у беременных, не получающих АРТ (2,7%).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.50. Рекомендации по применению индинавира в комбинациях с другими ИП и ННИОТ

Препарат	AUC	Одновременное применение
RTV	AUC IDV ↑ в 2–5 раза	RTV 100–200 мг 2 раза в сутки + IDV 800 мг 2 раза в сутки
SQV	AUC SQV ↑ в 4–7 раз AUC IDV без изменений	Данные ограничены, возможен антагонизм in vitro (JID 1997; 176:265); не назначать одновременно
NFV	AUC NFV ↑ на 80% AUC IDV ↑ на 50%	IDV 1200 мг 2 раза в сутки + NFV 1250 мг 2 раза в сутки (данные ограничены)
NVP	AUC NVP без изменений AUC IDV ↓ на 28%	IDV 1000 мг каждые 8 часов или IDV/RTV + NVP в стандартной дозе
DLV	AUC DLV без изменений AUC IDV ↑ на 40%	DLV 400 мг 3 раза в сутки + IDV 600 мг каждые 8 часов
EFV	AUC EFV без изменений AUC IDV ↓ на 31%	EFV 600 мг 1 раз в сутки перед сном + IDV 1000 мг каждые 8 часов или IDV/RTV 800/200 мг 2 раза в сутки + EFV 600 мг 1 раз в сутки перед сном
LPV/r	AUC LPV без изменений AUC IDV ↑ в 3 раза	IDV 600 мг 2 раза в сутки + LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки
ATV	Комбинация противопоказана, поскольку оба препарата вызывают непрямую билирубинемию	
FPV	AUC APV ↑ на 33%	Режим дозирования не установлен
TPV	Нет данных	Нет данных; не назначать одновременно
MVC	Возможно ↑ AUC MVC	MVC 150 мг 2 раза в сутки; IDV в стандартной дозе
ETR	Нет данных; возможно ↓ AUC IDV	Недостаточно данных; не назначать одновременно

ИНВИРАЗА (Invirase)— см. Саквинавир (стр. 349)

ИЗОНИАЗИД (Isoniazid, INH)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Нидразид*, *Ланиазид*, *Teebaconin* и непатентованные. Комбинация с рифампином — *Рифамат*; комбинация с рифампином и пиразинамидом — *Рифатер* (Aventis).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 50, 100 и 300 мг; 0,15 долл. за таблетку 300 мг; *Гидразид* для в/в введения — раствор для инъекций 100 мг/мл в 10 мл флаконах по 2,49 долл. за флакон; изониазид в форме суспензии для приема внутрь (50 мг/5 мл) — 65,10 долл. за флакон (16 унций или 473 мл); *Рифамат* — 4,19 долл. за таблетку.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ: капсулы с рифампином: 150 мг изониазида + 300 мг рифампина (*Рифамат*); таблетки, содержащие 50 мг изониазида + 120 мг рифампина и 300 мг пиразинамида (*Рифатер*).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: рекомендации по профилактике и лечению туберкулеза (см. стр. 423) приведены из «*Руководства CDC/NIH/IDSA 2008 года по лечению оппортунистических инфекций*».

- Лечение **латентного туберкулеза**: INH один раз в сутки или 2 раза в неделю в течение 9 месяцев (если нет симптомов активного туберкулеза и пациент ранее не проходил лечение активного или латентного туберкулеза). По оценкам, химиопрофилактика изониазидом снижает количество случаев активного туберкулеза на 64% (*Lancet Infect Dis* 2010; 10:489). По результатам Кокрановского обзора 12 контролируемых исследований, лечение латентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов уменьшает риск развития активного туберкулеза, особенно у пациентов с положительной кожной пробой (*Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20:CD000171).
- Лечение **активного туберкулеза**: необходимо немедленно начать комбинированное противотуберкулезное лечение, включающее изониазид, рифампин или рифабутин, пиразинамид и этамбутол.
- Обзорная статья, написанная специалистами по туберкулезу из NIH (Бетезда), Института инфекционных заболеваний и молекулярной медицины (Кейптаун) и MRC (Лондон) (*Lancet* 2011 doi:10.1016/j.physletb.2003.10.071).
- Эффективность противотуберкулезной химиопрофилактики изониазидом доказана у пациентов с положительным результатом кожной пробы и у ВИЧ-инфицированных.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Вероятность защиты составляет около 60%, однако длительность защитного эффекта ограничена.
- Химиопрофилактика изоназидом у ВИЧ-инфицированных более эффективна, если ее продолжительность составляет 36 месяцев, а не 6 месяцев. По данным Кокрановского обзора (см. выше) относительный риск развития туберкулеза на фоне химиопрофилактики изониазидом составляет 0,57; пользу от химиопрофилактики получают только пациенты с положительным результатом кожной пробы, и риск развития лекарственного гепатита или резистентности достаточно низкий. В группе пациентов с отрицательными результатами кожной пробы, получавших 36-месячную химиопрофилактику изониазидом, отмечалось необъяснимое повышение смертности, которое, по-видимому, не было связано с токсичностью препарата.

СОБЛЮДЕНИЕ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ. Поскольку существуют опасения по поводу соблюдения пациентами режима приема препаратов, при лечении всех пациентов с активной формой туберкулеза и при лечении латентной формы туберкулеза у ВИЧ-инфицированных предпочтение отдается режимам DOT (приему препаратов в присутствии медицинского работника).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Биодоступность: 90%.
- $\mathbf{T_{1/2}}$: 1–4 часа; 1 час у лиц с высокой скоростью ацетилирования.
- **Выведение:** метаболизируется и выводится с мочой. Скорость ацетилирования генетически детерминирована. Медленная инактивация отражает дефицит печеночного фермента N-ацетилтрансферазы и обнаруживается у приблизительно 50% пациентов с белой кожей и афроамериканцев. Скорость ацетилирования не влияет на эффективность стандартного режима терапии (т. е. ежедневного приема препарата) или режима DOT.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин у пациентов с низкой скоростью ацетилирования назначать половинные дозы препарата.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Обзор данных 24 221 пациента, получавшего химиопрофилактику изониазидом, выявил побочные эффекты у 132 (0,54%) пациентов, в том числе сыпь у 61 (0,25%) пациента, периферическую нейропатию у 50 (0,21%) пациентов, клинические симптомы лекарственного поражения печени у 17 (0,07%) пациентов (*AIDS* 2010; 24 Suppl 5:S29).

- **Гепатит.** Повышение активности АЛТ наблюдалось у 10–20% пациентов, клинические симптомы гепатита — у 0,6% пациентов. В 0,02% случаев лекарственный гепатит стал причиной смерти пациентов (*Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603). Риск развития лекарственного гепатита повышается с возрастом, при злоупотреблении алкоголем, при наличии заболевания печени в анамнезе, во время беременности, а также при одновременном приеме с рифампином. В одном исследовании было продемонстрировано, что частота гепатотоксичности (которая определялась как пятикратное превышение верхней границы нормы активности АЛТ) составила 0,15% среди 11 141 пациентов, получавших лечение по поводу латентного туберкулеза, и 1% среди тех, кто получал интенсивное лечение (несколько противотуберкулезных препаратов) по поводу активной формы туберкулеза (*JAMA* 1999; 281:1014). Ввиду этих данных в клинических стандартах CDC/ATS/IDSA 2008 года по лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в США рекомендуется выдавать рецепты на изониазид сроком на 1 месяц и при выдаче очередного рецепта осматривать пациентов на предмет наличия клинических симптомов гепатита. При обнаружении клинических симптомов гепатита следует определить показатели функции печени. Прием изониазида для лечения латентного туберкулеза необходимо прекратить, если активность АЛТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза при наличии клинических симптомов или если активность АЛТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 5 раз при отсутствии клинических симптомов. Рекомендации по лечению активного туберкулеза приведены на стр. 426.
- **Периферическая нейропатия** возникает вследствие повышенного выведения пиридоксина; это дозозависимый побочный эффект и он редко развивается при применении препарата в обычных дозах (0,2%); для профилактики нейропатии ВИЧ-инфицированным пациентам одновременно с изониазидом рекомендуется назначать пиридоксин (10–50 мг/сут). При передозировке изониазида могут потребоваться высокие дозы пиридоксина (*Pharmacotherapy* 2006; 26:529).
- **Прочие реакции:** сыпь, лихорадка, аденопатия, расстройства ЖКТ. Редко: психоз, артралгии, нейропатия зрительного нерва, угнетение кроветворения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Изониазид усиливает действие варфарина, бензодиазепинов (мидазолама, триазолама), карбамазепина, циклосерина, этионамида (может повышать уровни INH, необходимо отслеживать ток-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

сические эффекты INH), фенитоина и теофиллина.

- Всасывание изониазида снижается в присутствии **антацидов, содержащих катионы алюминия**.
- **Кетоконазол**: изониазид снижает уровень кетоконазола (на основании сообщений об отдельных случаях).
- При приеме изониазида **во время еды** всасывание препарата уменьшается.
- **Тираминовая реакция** (тирамин содержится в сыре, вине, некоторых видах рыбы): в редких случаях у пациентов возникает учащенное сердцебиение, потливость, крапивница, головная боль и рвота.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Не оказывает тератогенного эффекта у животных. Возможно, во время беременности выше риск гепатотоксичности: во время беременности и после родов следует ежемесячно определять уровни трансаминаз. Эта рекомендация также относится и к лечению латентного туберкулеза. Для профилактики нейротоксичного эффекта следует назначать пиридоксин, а для предупреждения повышенной кровоточивости — витамин К.

ИТРАКОНАЗОЛ (Itraconazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Споранокс* (Janssen) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 100 мг по 8,90 долл. за капсулу; суспензия для приема внутрь с концентрацией препарата 10 мг/мл — 227,60 долл. за флакон (150 мл)

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-652-6227.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: триазол (по структуре похож на флуконазол) с тремя атомами азота в азольном кольце; другие имидазолы содержат два атома азота.

АКТИВНОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ: активен *in vitro* в отношении *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Candida spp*. Штаммы *Candida*, устойчивые к флуконазолу, могут быть чувствительными к итраконазолу (*AAC* 1994; 38:1530). Итраконазол столь же эффективен, как и флуконазол, при лечении неменингеального кокцидиоидомикоза (*Ann Intern Med* 2000; 133:676), превосходит его по эффективности при лечении пенициллиоза (*Am J Med* 1997; 103:223), уступает при лечении криптококкоза (*CID* 1999; 28:291) и сопоставим по эффективности при лечении большинства кандидозов (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47). Основными недостатками являются неустойчивый характер абсорбции, множественные лекарственные взаимодействия и кардиотоксическое действие с развитием застойной сердечной недостаточности (*FDA Health Advisory*, 9 мая 2002 года).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** для всасывания капсул необходим желудочный сок; биодоступность в среднем составляет 55% и повышается, если препарат принимается во время еды или с кислыми напитками (кола, апельсиновый сок) (*AAC* 1995; 39:1671). По возможности, не следует принимать одновременно ингибиторы протонной помпы, Н2-блокаторы, и антациды. Для того чтобы удостовериться в достаточном уровне абсорбции, необходимо отслеживать концентрацию препарата в сыворотке крови. Как правило, терапевтическая концентрация препарата на фоне приема стандартных доз составляет ≥1 мкг/мл и <10 мкг/мл. Препарат в форме суспензии для приема внутрь абсорбируется лучше, ее нужно принимать натощак. Некоторые специалисты считают, что суспензия для приема внутрь — лучшая лекарственная форма итраконазола для перорального применения. В клинических стандартах Американского торакального общества 2011 года по лечению грибковых инфекций отдается предпочтение суспензии для приема внутрь, поскольку в последнее время пациенты все чаще принимают ингибиторы протонной помпы, H_2-блокаторы и антациды (*Am J Resp Crit Care Med* 2011; 183:96). Однако почти во всех исследованиях назначалась капсулированная форма итраконазола, кроме того, результаты исследований биодоступности итраконазола существенно различаются. По этим причинам некоторые специалисты предпочитают назначать суспензию для приема внутрь только при кандидозном стоматите, когда ее местное действие повышает эффективность, а также пациентам с установленным диагнозом ахлоргидрии и пациентам, у которых при приеме капсул уровни препарата в сыворотке крови недостаточны.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.51. Режимы дозирования итраконазола*

Обычные дозы		
Нагрузочная доза: 200 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней при тяжелых инфекциях. Капсулы: 100–200 мг внутрь 1–2 раза в сутки во время еды (200–400 мг/сут) Суспензия для приема внутрь: 100 мг внутрь 1–2 раза в сутки натощак (100–200 мг/сут) (наиболее предпочтительная лекарственная форма) Внутривенно: 200 мг в/в 2 раза в сутки в течение 6 дней (нагрузочная доза), затем 200–400 мг/сут внутрь (в США нет раствора итраконазола для внутривенного введения)		
Терапия в зависимости от возбудителя		
Заболевание или возбудитель	**Доза (для приема внутрь)**	**Дополнительные сведения**
Аспергиллёз	Не рекомендуется	Предпочтительнее назначать вориконазол (см. стр. 383)
Бластомикоз	200 мг 1–2 раза в сутки (капсулы)	
Кандидоз Кандидозный стоматит и фарингит (см. стр. 392)	200 мг/сут (суспензия), полоскать и глотать	Так же эффективен, как флуконазол, но абсорбция более непредсказуема, и больше лекарственных взаимодействий (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47) Для лечения инфекции, вызванной устойчивыми к флуконазолу штаммами Candida, можно назначить итраконазол (внутрь или в/в), вориконазол (внутрь или в/в), каспофунгин (в/в), позаконазол (внутрь), анидулафунгин (в/в) микафунгин (в/в) или амфотерицин (в/в). Активность вориконазола против Candida наиболее предсказуема по сравнению с другими триазолами
Эзофагит (см. стр. 394)	200 мг/сут (суспензия), полоскать и глотать	
Кандидозный вагинит (см. стр. 395)	200 мг/сут в течение 3 дней или 200 мг 2 раза в сутки 1 день (капсулы)	
Кокцидиоидомикоз (см. стр. 398)	• Острый кокцидиоидомикоз, неменингеальная форма, легкое течение: 200 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 3 дней, затем 200 мг внутрь 2 раза в сутки • Хронический кокцидиоидомикоз, супрессивная терапия: итраконазол 200 мг внутрь 2 раза в сутки	• Неменингеальная форма • При менингеальной форме предпочтительнее назначать флуконазол в дозе 400–800 мг/сут
Криптококкоз (см. стр. 399)	200 мг (капсулы) 3 раза в сутки в течение 3 дней, затем 200 мг 2 раза в сутки в течение 8 недель, затем поддерживающая терапия (200 мг 1 раз в сутки)	Для пациентов с менингеальной формой, которые не переносят поддерживающую терапию флуконазолом, и для лечения неменингеального криптококкоза предпочтительнее назначать флуконазол и амфотерицин В
Дерматомикозы (см. стр. 450 и предостережение FDA)	200 мг 1 раз в сутки (капсулы)	• *Tinea corporis* и *T. cruris* — 15 дней • *T. pedis, T. manum* — 30 дней • *T. capitis* — 4–8 недель
Гистоплазмоз (см. стр. 414)	• Лечение острой стадии: 200 мг 3 раза в сутки, затем 200 мг 2 раза в сутки • Закрепление эффекта: 200 мг 2 раза в сутки • Поддерживающая терапия: 200 мг 1 раз в сутки	• Итраконазол — препарат выбора • Для начальной терапии тяжелого диссеминированного гистоплазмоза предпочтительнее назначать амфотерицин В в течение 1–2 недель с последующим переходом на терапию итраконазолом в дозе 200 мг/сут в течение 12 месяцев. Итраконазол подходит для лечения гистоплазмоза в острой стадии только при заболевании легкой степени тяжести
Онихомикоз на руках на стопе	200 мг/сут (капсулы) • 1 неделя в месяц х 2 месяца • 1 неделя в месяц х 4 месяца	Предупредить пациентов о кардиотоксичности и гепатотоксичности препарата и наблюдать за состоянием пациентов
Пенициллиоз (см. стр. 435)	• Острое, тяжелое течение: амфотерицин В 0,7 мг/кг/сут в течение 2 недель, затем итраконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 10 недель • Легкое течение: итраконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 8 недель, затем в дозе 200 мг 1 раз в сутки	Итраконазол — препарат выбора
Споротрихоз	200 мг 2 раза в сутки	

* Источники: Руководство IDSA/NIH/CDC 2008 г. по лечению и профилактике оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков и клинические стандарты Американского торакального общества по лечению грибковых инфекций легких (*Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:96)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Референтные лаборатории** для определения концентрации препарата в сыворотке крови:
  - ◊ Майкл Ринальди, кафедра патологии, Центр медицинских наук Техасского университета (Dr. Michael Rinaldi, Dept. of Pathology, Mail Code 7750, University of Texas Health Science Center, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, TX 78229-3900), тел. 210-567-4131. Стоимость исследования — 59 долл.
  - ◊ Для исследования необходимо 2–4 мл сыворотки или плазмы крови, которые доставляют в лабораторию в замороженном виде. Забор крови следует выполнять приблизительно через 2 часа после введения дозы, при этом от начала терапии должно пройти не менее 5 дней. Это необходимо для того, чтобы результат исследования отражал стабильную концентрацию препарата в крови. Результаты сообщаются через 3 дня. Стабильная концентрация препарата в сыворотке крови должна быть ≥1 мкг/мл.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЖИМАМ ДОЗИРОВАНИЯ: см. таблицу 5.51.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **$T_{1/2}$:** 64 часа.
- **Выведение:** ингибитор и субстрат изофермента 3A4 системы цитохрома P450; среди метаболитов образуется гидроксиитраконазол, который активен *in vitro* против многих грибков. Почечная экскреция: 0,03% в неизмененном виде выводится с мочой, а 40% введенной дозы выводится в виде метаболитов.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности**: не требуется.
- **Коррекция дозы при заболевании печени:** нет данных. Применять с осторожностью. Компания-производитель рекомендует отслеживать уровни препарата в сыворотке крови.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Кардиотоксичность.** Отрицательный инотропный эффект был обнаружен при исследовании токсичности в экспериментах на животных и в клинических исследованиях. Кроме того, в работающую при FDA Службу сбора информации и оповещения о побочных эффектах лекарственных препаратов «Drug Watch» на май 2001 года поступили сообщения о 58 случаях развития застойной сердечной недостаточности на фоне приема итраконазола (*Drug Saf* 2006; 29:567).
- **Гепатотоксичность.** Повышение активности печеночных ферментов наблюдается у 4% пациентов, но клинически значимый лекарственный гепатит развивается редко (*Lancet* 1992; 340:251). У пациентов, страдающих заболеваниями печени, при лечении итраконазолом необходимо следить за активностью печеночных ферментов; пациентов следует предупреждать о необходимости сообщать лечащему врачу о симптомах гепатита.
- **Прочие.** Наиболее частыми побочными реакциями являются **расстройства ЖКТ** (3–10%) и **сыпь** (1–9%, чаще всего у пациентов с иммунодефицитом).
- **Редкие.** К редким дозозависимым побочным эффектам относятся гипокалиемия, недостаточность надпочечников, импотенция, гинекомастия (при дозах >600 мг/сут), гипертензия и отеки. Сообщалось о случаях фибрилляции желудочков из-за гипокалиемии (*JID* 1993; 26:348).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Нарушение всасывания итраконазола в капсулах наблюдается при одновременном применении с **H_2-блокаторами, ингибиторами протонной помпы, антацидами и сукралфатом**. Итраконазол является сильным ингибитором и одновременно субстратом изофермента 3A4 системы цитохрома P450; поэтому в результате лекарственных взаимодействий наблюдается угнетение метаболизма как итраконазола, так и лекарственного препарата, взаимодействующего с ним; в итоге происходит повышение концентраций обоих препаратов. Это относится к лекарственным взаимодействиям с **кларитромицином, эритромицином, DLV** и **всеми ИП, особенно усиленными ритонавиром**. Могут увеличиваться концентрации **колхицина**. При одновременном применении с **IDV** необходимо снизить дозу индинавира до 600 мг каждые 8 часов и назначать не более 400 мг итраконазола в сутки. **NVP** и **ETR** могут снижать концентрацию итраконазола; следить за уровнем препарата в крови (мониторинг сывороточных концентраций). При одновременном применении с **DRV/r**, **TPV/r** и **LPV/r** не следует назначать более 200 мг итраконазола в сутки. При одновременном применении с любым ИП необходимо отслеживать появление токсических побочных реакций. При одновременном применении с **MVC** назначать MVC в дохе 150 мг в сутки. Нельзя назначать одновременно с **терфенадином, цизапридом, пимозидом, хинидином, дофетилидом, астемизолом, производными алкалоидов спорыньи, алфузозином, триазоламом, ловастатином, питавастатином, симвастатином, рифампином, фенитоином, карбамазепином,**

фенобарбиталом. Итраконазол повышает уровни **циклоспорина, сиролимуса, такролимуса, пероральных гипогликемических препаратов, блокаторов кальциевых каналов и дигоксина**. Итраконазол снижает действие **клопидогрела**; эти препараты не следует назначать одновременно. См. стр. 202.

Примечание. Рифабутин: применять с осторожностью (уровни рифабутина повышаются, уровни итраконазола снижаются на 75%). **Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал** и **рифапентин** снижают уровни итраконазола; отслеживать уровни итраконазола в сыворотке крови.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В экспериментах на крысах выявлены тератогенные свойства. Вообще говоря, не рекомендуется применять при беременности, но результаты некоторых исследований свидетельствуют о безопасности препарата (*Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:617).

КАЛЕТРА (Kaletra) — см. Лопинавир/Ритонавир (стр. 292)

ЛАМИВУДИН (Lamivudine, 3TC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Эпивир* (ViiV Healthcare/GlaxoSmithKline)

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ (СОЦ)

- **Формы выпуска и режимы дозирования**
  - ◊ *Эпивир* (3TC): таблетки по 150 мг и 300 мг; раствор 10 мг/мл (во флаконе 240 мл). Режим дозирования: 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки. СОЦ: 457,97 долл. в месяц
  - ◊ *Комбивир* (AZT/3TC, 300/150 мг). Режим приема: 1 таблетка 2 раза в сутки. СОЦ: 992 долл. в месяц
  - ◊ *Тризивир* (AZT/3TC/ABC, 300/150/300 мг). Режим приема: 1 таблетка 2 раза в сутки. СОЦ: 1608 долл. в месяц
  - ◊ *Эпзиком* (3TC/ABC, 300/600 мг). Режим приема: 1 таблетка 1 раз в сутки. СОЦ: 1073 долл. в месяц
  - ◊ *Эпивир* HBV: таблетки по 100 мг по цене 13,66 долл./таб.; раствор для приема внутрь 5 мг/мл по цене 163,97 долл. за флакон 240 мл

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать независимо от приема пищи.

- **Не назначать в комбинациях:**
  - ◊ 3TC/FTC
  - ◊ TDF/3TC/ABC
  - ◊ TDF/3TC/ddI

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (см. таблицу 5.52)

Таблица 5.52. Режимы дозирования ламивудина при почечной недостаточности

sКлиренс креатинина	Доза
> 50 мл/мин	150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки
30–49 мл/мин	150 мг 1 раз в сутки
15–29 мл/мин	150 мг однократно, затем 100 мг 1 раз в сутки
5–14 мл/мин	150 мг однократно, затем 50 мг 1 раз в сутки
< 5 мл/мин или диализ	150 мг однократно, затем 25 мг 1 раз в сутки

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации отсутствуют; вероятно, назначать стандартные дозы

ГЕПАТИТ B: стандартная доза — 100 мг/сут; при сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита B при наличии показаний к лечению гепатита B назначают полноценную схему АРТ независимо от количества лимфоцитов CD4, в которую включают ламивудин в дозе 300 мг/сут (или эмтрицитабин 200 мг/сут) и еще один препарат, обладающий активностью против вируса гепатита B (например, TDF).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

 2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог, ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ

- **ВИЧ-инфекция:** в клинических стандартах DHHS 2011 года, клинических стандартах IAS-USA 2010 года и практически во всех прочих клинических стандартах и руководствах по антиретровирусной терапии 3TC или FTC рекомендуется включать в состав любой начальной схемы терапии. Стандартная доза составляет 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Ламивудин входит в состав комбинированных препаратов *Комбивир*, *Тризивир* и *Эпзиком*, которые назначают из соображений удобства приема, а также уменьшения величины совместных выплат по медицинской страховке для пациента.
- **Гепатит В.** Ламивудин является сильным ингибитором репликации вируса гепатита В (*NEJM* 2004; 350:1118). Активность препарата против ВГВ была доказана результатами нескольких исследований с участием пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ, в которых наблюдалось появление антител к HBeAg у 22–29% пациентов и снижение уровня ДНК ВГВ до неопределимого у 40–87% пациентов (*JID* 1999; 180:607; *Hepatology* 1999; 30:1302; *CID* 2001; 32:963; *CID* 2006; 43:904), а также улучшение состояния печени по результатам гистологического исследования (*NEJM* 1998; 339:6; *Ann Pharmacother* 2010; 44:1271; *CID* 2010; 51:1201). Мутации в локусе YMDD гена полимеразы ВГВ (YMDD-мутации) приводят к формированию резистентности к ламивудину у 15–20% пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ в первый год терапии и у 70–90% через 4 года от начала лечения (*AIDS* 2006; 20:863). Эти мутации приводят к вирусологической неудаче лечения гепатита В и, в некоторых случаях, к обострению гепатита (*J Clin Virol* 2002; 24:173; *Lancet* 1997; 349:20; *CID* 1999; 28:1032). Для предупреждения формирования резистентности необходимо включать в схему терапии второй препарат, обладающий активностью против вируса гепатита В; препаратом выбора служит TDF, если у вируса нет исходной резистентности к этому препарату (*CID* 2010; 51:201). Причины развития обострения гепатита В у ВИЧ-инфицированных: 1) резистентность вируса гепатита В к 3TC; 2) прекращение приема 3TC (или FTC); 3) воспалительный синдром восстановления иммунной системы; 4) гепатотоксическое действие других антиретровирусных препаратов. Необходимо отметить, что, по мнению некоторых специалистов, для лечения пациентов с моноинфекцией вирусом гепатита В препаратами выбора являются тенофовир и энтекавир (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1315; *CID* 2010; 51:201; *Antivir Ther* 2010; 15:487). Рекомендации по лечению ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом В см. далее, а также на стр. 464 (*CID* 2006; 43:904):
- **Лечение только вирусного гепатита В:** при сочетанной инфекции TDF следует назначать только в составе вирусологически эффективной схемы АРТ; энтекавир следует также назначать только в дополнение к вирусологически эффективной схеме АРТ по причине наличия у энтекавира слабой активности против ВИЧ, приводящей к закреплению мутации 184V.
- **Лечение и ВИЧ-инфекции, и вирусного гепатита В:** назначать вирусологически эффективную схему АРТ, содержащую TDF/FTC или TDF/3TC в качестве базовой комбинации НИОТ.

ПРЕИМУЩЕСТВА. Сильное противовирусное действие против ВИЧ, хорошая переносимость, прием препарата не зависит от приема пищи, можно принимать 1 раз в сутки; есть комбинированные лекарственные формы с зидовудином (*Комбивир*), зидовудином/абакавиром (*Тризивир*) и абакавиром (*Эпзиком*), активен против вируса гепатита В. Мутация резистентности к ламивудину (M184V) повышает чувствительность к AZT, d4T и TDF, замедляет накопление МРАТ и может отчасти нивелировать вызываемую ими резистентность. При наличии мутации 184V у пациентов с полирезистентными штаммами ВИЧ, получавших только ламивудин, вирусная нагрузка снижалась примерно на 0,5 lg копий/мл. При продолжении приема 3TC (или FTC) после появления мутации резистентности 184V сохраняется небольшая противовирусная активность, при этом селекции других мутаций резистентности к НИОТ не происходит.

НЕДОСТАТКИ. Резистентность высокого уровня к 3TC и FTC обеспечивается точечной мутацией (184V), которая быстро возникает при неэффективности АРТ; при сочетанной инфекции ВИЧ и ВГВ необходимо, чтобы схемы АРТ включала помимо ламивудина еще один препарат с активностью против обоих вирусов. При почечной недостаточности необходимо корректировать дозу. Возможно, мутация M184V закрепляется чаще при приеме 3TC, чем при приеме FTC, а мутация K65R чаще появляется при приеме комбинации TDF/3TC, чем при приеме TDF/FTC.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Монотерапия 3TC или прием 3TC в составе вирусологически неэффективной схемы терапии приводят к быстрой селекции штаммов с мутацией M184V, которая обеспечивает резистентность высокого уровня к 3TC и FTC. У штаммов с мутацией 184V повышена чувствительность к AZT, d4T и TDF и умеренно снижена чувствительность к ABC и ddI (это снижение клинически незначимо в отсутствие других мутаций резистентности к НИОТ). Мутация 184V, по-видимому, ухудшает способность вируса к репликации, поэтому ламивудин у пациентов с полирезистентными штаммами ВИЧ снижает вирусную нагрузку в среднем на 0,5 lg копий/мл (*JID* 2005; 192:1537; *New Microbiol* 2004; 27 Suppl 2:31; *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2:147). K65R и множественные МРАТ снижают активность 3TC в 3–9 раз. Комплекс мутаций Q151M и инсерция (вставка) T69 обеспечивают множественную резистентность вируса к НИОТ, в том числе к 3TC. Все вышеперечисленное в равной мере справедливо для FTC (*JAIDS* 2006; 43:567).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Имеется обширный опыт применения 3TC в комбинации с AZT, TDF, d4T, ddI, который подтверждает наличие мощного противовирусного действия препарата, прекрасной краткосрочной и долгосрочной переносимости, но также раннее появление мутации резистентности M184V при недостаточном подавлении репликации вируса.

- В ходе клинического исследования **ACTG 384** было обнаружено, что комбинация AZT/3TC/EFV более эффективно снижает вирусную нагрузку и лучше переносится, чем комбинация ddI/d4T/EFV (*NEJM* 2003; 349:2298) (см. стр. 228).
- В исследовании **GS-903** проводилось сравнение эффективности комбинаций TDF+ 3TC/EFV и d4T+ 3TC/EFV при применении в качестве схем начальной терапии. Результаты через 144 недели оказались сопоставимыми: по результатам ITT-анализа (отсутствие данных = неэффективность лечения), вирусная нагрузка <400 копий/мл отмечалась у 62% и 68% пациентов в группах d4T и TDF соответственно (*JAMA* 2004; 292:194) (см. стр. 245).
- В исследовании **CNA 30024** проводилось сравнение эффективности схем ABC/3TC+EFV и AZT/3TC+EFV у 699 пациентов, ранее не получавших АРТ. Через 48 недель согласно ITT-анализу вирусная нагрузка была <50 копий/мл у 69% и 70% пациентов соответственно (*CID* 2004; 39:1038). Результаты этого исследования стали предпосылкой для создания комбинированного препарата *Эпзиком* (см. стр. 177).
- В ходе исследования **ESS 30008** проводилось сравнение режимов приема ABC/3TC два раза в сутки и один раз в сутки. В исследование были включены пациенты, получавшие ABC/3TC 2 раза в сутки в комбинации с ИП или ННИОТ, у которых на фоне терапии был достигнут достаточный уровень вирусологического ответа (*NEJM* 2004; 350:1850) (см. стр. 177).
- **Схемы, состоящие из трех НИОТ.** В исследовании ACTG 5095 проводилось сравнение схем AZT/3TC/ABC и EFV/3TC/AZT ± ABC. См. таблицу 5.4.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 86%.
- **$T_{1/2}$:** 5–7 часов; из клетки: 18–22 часа.
- **Проникновение в ЦНС:** 13% (соотношение концентраций в СМЖ и плазме крови = 0,11). Уровень препарата в СМЖ превышает IC_{50}, и было продемонстрировано исчезновение РНК ВИЧ из СМЖ на фоне терапии (*Lancet* 1998; 351:1547). По степени проникновения в ЦНС препарат относится ко второй категории из четырех (*Neurology* 2011; 76:693) (см. стр. 501).
- **Выведение:** 71% принятой дозы выводится почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Опыт применения препарата более чем у 25 000 пациентов, получавших ламивудин по программе расширенного доступа к лечению, и более чем у 8000 участников клинических исследований свидетельствует о его минимальной токсичности. Нечастые осложнения включают головную боль, тошноту, диарею, боли в животе и бессонницу. Сравнение побочных реакций, развившихся у пациентов, которые получали 3TC/AZT (n=251), и у пациентов, получавших только AZT (n=230), в четырех исследованиях (A3001, A3002, B3001 и B3002) не выявило клинических или лабораторных отклонений, которые можно было бы объяснить только приемом 3TC. Сообщалось о случаях развития панкреатита при применении ламивудина у детей.

- **Побочные эффекты, характерные для всех препаратов данной группы:** в списке общих побочных эффектов препаратов группы НИОТ указаны лактацидоз и жировая дистрофия печени, хотя маловероятно, что эти побочные эффекты связаны именно с приемом 3TC (*CID* 2002; 34:838).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Гепатит В:** у ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом В отмена 3TC может привести к молниеносному обострению гепатита с повышением уровня ДНК ВГВ и повышением активности АЛТ (**предостережение FDA в черной рамке**). У ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом В необходимо в течение нескольких месяцев после прекращения приема 3TC тщательно следить за показателями функции печени и проявлять настороженность в отношении клинических проявлений гепатита. Восстановление иммунной системы и развитие резистентности к вирусу гепатита В также могут вызвать обострение гепатита В (см. стр. 464).

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: 1) лактацидоз (редко); 2) печеночная недостаточность у больных хроническим вирусным гепатитом В при восстановлении иммунной системы, возникновении резистентности вируса гепатита В к ламивудину или при прекращении приема любого АРВ препарата, обладающего активностью в отношении ВГВ (TDF, 3TC, FTC). Следует отметить, что лактацидоз и токсическое действие на митохондрии, хотя и перечислены в предостережении FDA в черной рамке, но развиваются крайне редко, и этот препарат наряду с TDF можно назначать на замену НИОТ, вызвавшим клинические проявления дисфункции митохондрий, как было показано в исследовании STACCATO (*JAC* 2008; 61:1340; *AIDS* 2003; 17:2495) (см. стр. 350).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: ТМП-СМК (160/800 мг 1 раз в сутки) повышает уровни ламивудина, однако, учитывая профиль безопасности ламивудина, коррекция дозы не требуется.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Согласно клиническим стандартам DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных, ламивудин в сочетании с AZT является предпочтительной базовой комбинацией НИОТ в составе схемы АРТ для применения у ВИЧ-инфицированных беременных. Для ВИЧ-инфицированных беременных с гепатитом В разработаны отдельные рекомендации по применению антиретровирусных препаратов. В экспериментах на грызунах препарат не оказывал канцерогенного или тератогенного эффекта; исследование проникновения через плаценту у человека установило, что соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и крови матери составляет 1,0. Исследования с участием беременных показали хорошую переносимость ламивудина; также было установлено, что фармакокинетические свойства препарата во время беременности практически не изменяются (*JID* 1998;178:1327; *MMWR* 1998; 47[RR-2]:6). Препарат широко используется во время беременности, безопасность его применения установлена, также установлена его эффективность в отношении профилактики перинатальной передачи ВИЧ при применении в комбинации с зидовудином (*Lancet* 2002; 359:1178). По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности на 20 января 2011 года, частота пороков развития среди новорожденных, чьи матери получали ламивудин во время беременности, составила 3,0% (113 случаев пороков развития на 3754 случая приема ламивудина в первом триместре беременности). Этот показатель сравним с частотой рождения детей с пороками развития у матерей, не получавших антиретровирусные препараты во время беременности (2,7%).

Гепатит В у ВИЧ-инфицированных беременных: риск передачи вируса гепатита В ребенку выше в третьем триместре беременности и прямо пропорционален вирусной нагрузке гепатита В. 3TC и TDF лучше всего предупреждают перинатальную передачу вируса гепатита В (*Curr Hepat Res* 2010; 9:147).

ЛЕЙКОВОРИН (Leucovorin) [Фолиевая кислота (Folinic Acid)]

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- Таблетки: 5, 10, 15, 25 мг; таблетка 5 мг стоит 3,25 долл.
- Формы для парентерального введения: 50, 100 и 350 мг; 3 мг/мл; 100 мг стоит 4,80 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: кальциевая соль фолиевой кислоты

ПОКАЗАНИЯ: применяется в качестве антидота для устранения токсического действия препаратов–антагонистов фолиевой кислоты**.**

ПРИМЕЧАНИЕ. Простейшие не в состоянии усваивать лейковорин, поскольку им в качестве кофактора необходима парааминобензойная кислота. Препарат не ослабляет противомикробное дей-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ствие триметоприма и пириметамина. Обычно ВИЧ-инфицированным пациентам препарат назначают для профилактики гематологических токсических эффектов пириметамина. Препарат обычно назначают внутрь, но при рвоте или при предписании «ничего через рот» необходимо парентеральное введение.

- **Лечение токсоплазмоза:** пириметамин 50–75 мг/сут + лейковорин 10–20 мг/сут на протяжении 6 недель; поддерживающая терапия: пириметамин 50 мг/сут + лейковорин 15 мг/сут (в комбинации с сульфадиазином или клиндамицином).
- **Профилактика токсоплазмоза:** лейковорин 25 мг 1 раз в неделю (в комбинации с дапсоном 50 мг/сут и пириметамином 50 мг 1 раз в неделю).

ФАРМАКОКИНЕТИКА: нормальный уровень фолатов составляет 0,005–0,015 мкг/мл, уровни ниже 0,005 мкг/мл свидетельствуют о дефиците фолатов, а при уровне менее 0,002 мкг/мл развивается мегалобластная анемия. Прием препарата в дозе 15 мг/сут позволяет поддерживать C_{max} фолатов на уровне 0,268 мкг/мл.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: не токсичен при применении в терапевтических дозах. Реакции гиперчувствительности развиваются редко.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С.

ЛОПИНАВИР/РИТОНАВИР (Lopinavir/Ritonavir, LPV/r)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Калетра* (Abbot Laboratories).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром (комбинированный препарат).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-659-9050

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки LPV/r 100/25 мг и 200/50 мг; 841,90 долл./мес (таблетки по 200/50 мг); раствор LPV/r для приема внутрь, 80/20 мг/мл, по 420,95 долл. за флакон 160 мл.
- **Режимы дозирования:** 400/100 мг 2 раза в сутки или 800/200 мг 1 раз в сутки; раствор для приема внутрь 5 мл 2 раза в сутки или 10 мл 1 раз в сутки. При наличии непереносимости со стороны ЖКТ в некоторых случаях предпочтительнее назначать раствор для приема внутрь, однако он содержит 42% спирта. Режим приема препарата 1 раз в сутки (800/200 мг) оказался терапевтически эквивалентным стандартному режиму приема 2 раза в сутки при лечении пациентов, ранее не получавших АРТ; этот режим теперь одобрен FDA, но только для пациентов, у которых выявлено менее трех мутаций резистентности вируса к LPV. Однако при приеме один раз в сутки минимальные концентрации препарата ниже и более вариабельны (*JID* 2004; 189:265), поэтому при лечении пациентов, ранее получавших АРТ, предпочтителен стандартный режим приема препарата (2 раза в сутки). Беременным в первом и втором триместрах рекомендуется назначать LPV/r в дозе 600/150 мг 2 раза в сутки. Это 3 таблетки по 200/50 мг 2 раза в сутки (всего 6 таблеток в сутки) (*JAIDS* 2010; 54:381).

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: таблетки можно принимать независимо от приема пищи; раствор для приема внутрь следует принимать во время еды.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации отсутствуют; применять с осторожностью.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: таблетки сохраняют стабильность при комнатной температуре. Раствор для приема внутрь сохраняет стабильность до указанного на упаковке срока годности при температуре 2–8° и в течение двух месяцев при комнатной температуре (£25°C или £77°F).

ПРЕИМУЩЕСТВА: мощное противовирусное действие; стойкость лечебного эффекта доказана данными наблюдений в течение 7 лет (*HIV Clin Trials* 2009; 9:1); минимальное формирование резистентности вируса к ИП при вирусологической неэффективности терапии, если ранее не применялись другие ИП; комбинированный препарат с ритонавиром; установлена эффективность приема один раз в сутки; часто более эффективен против резистентного к ИП ВИЧ, чем некоторые другие утвержденные к применению ИП, за исключением TPV/r и DRV/r; отсутствие формирования резистент-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ности при неэффективности терапии у пациентов, у которых не было исходных мутаций резистентности вируса к ИП (что в равной степени относится ко многим другим усиленным ритонавиром ИП); препарат выбора из группы ИП для применения во время беременности.

НЕДОСТАТКИ: необходимость принимать препарат два раза в сутки, если выявлено не менее трех мутаций резистентности вируса к LPV; непереносимость со стороны ЖКТ; гиперлипидемия и другие метаболические побочные эффекты ингибиторов протеазы; необходимость усиления ритонавиром в дозе 200 мг/сут (по сравнению с ATV/r, DRV/r и FPV/r). Возможно, на фоне приема LPV/r повышается риск развития инфаркта миокарда.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: см. таблицу 5.53.

Таблица 5.53. Клинические исследования LPV/r у пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	N	Продолжительность (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–400 копий/мл
AB M98-863 (*New Engl J Med* 2002; 346:2039)	d4T/3TC/LPV/r	326	48	67%	75%*
	d4T/3TC/NFV	327		53%	63%
KLEAN (*Lancet* 2006; 368:476)	3TC/ABC/FPV/r	434	48	66%	73%
	3TC/ABC/LPV/r	444		65%	71%
AB M02-418 (*JAIDS* 2006; 43:153–160)	TDF/FTC/ (LPV/r 2 р/сут)	75	48	64%	—
	TDF/FTC/ (LPV/r 1 р/сут)	115		70%	—
ACTG 5142 (*NEJM* 2008; 358:2095)	LPV/r/3TC/ (d4T или AZT)	250	96	77%	86%
	EFV/3TC/ (d4T или AZT)	253		89%*	93%
	LPV/r/EFV	250		83%	92%
GEMINI (*JAIDS* 2009; 50:367)	LPV/r/TDF/FTC	135	48	64%	83%
	SQV/r/TDF/FTC	128		65%	80%
CASTLE (*JAIDS* 2010; 53:323)	LPV/r/TDF/FTC	440	96	68%	—
	ATV/r/TDF/FTC	443		74%*	—
ARTEMIS (*AIDS* 2009; 23:1679)	LPV/r/TDF/FTC	346	96	71%	—
	DRV/r/TDF/FTC	343		79%*	—
M05-730 (*JAIDS* 2009; 50:474)	LPV/r 800/200 1 р/сут + TDF/FTC	333	48	77%	—
	LPV/r 400/100 2 р/сут + TDF/FTC	331		76%	—

* Результаты значимо лучше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

- **Длительное наблюдение.** Результаты сравнения частоты отмены LPV/r и EFV в обзорном исследовании EuroSIDA показали, что LPV/r лучше обеспечивает долговременную стабильность вирусологического ответа (*HIV Med* 2011; 12:259).
- **Длительное наблюдение.** В течение 6 лет велось наблюдение за 63 участниками исследования LPV/r, которые продолжили принимать схему с LPV/r после окончания исследования. В течение всего периода наблюдения у 62 пациентов уровень вирусной нагрузки не превышал 50 копий/мл, а также было зарегистрировано непрерывное увеличение количества лимфоцитов CD4 (через 312 недель средний общий прирост количества лимфоцитов CD4 составил 528 мкл$^{-1}$) (*CID* 2007; 44:749). Средний показатель количества лимфоцитов CD4 у пациентов с исходным количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$ составил 553 мкл$^{-1}$. Важность такого длительного наблюдения состоит в том, что на отдельных примерах было получено подтверждение возможности достижения ста-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

бильного вирусологического ответа на терапию и продолжающегося восстановления иммунной системы даже у пациентов, начавших получать АРТ на поздних стадиях заболевания. По данным семилетнего наблюдения за 100 ранее не получавшими АРТ пациентами, рандомизированными в группу приема LPV/r+d4T+3TC, через 7 лет 59% пациентов продолжали принимать данную схему АРТ, при этом вирусная нагрузка у них была <50 копий/мл. Ни у одного из 28 пациентов, которым было проведено исследование резистентных свойств вируса, не было выявлено мутаций резистентности к ИП (*HIV Clin Trials* 2008; 9:1).

- **Прием LPV/r один раз в сутки.** В исследование **MO5-730** было включено 633 ранее не получавших АРТ пациента, которые были рандомизированы в соотношении 3:2 в группу приема LPV/r 800/200 мг 1 раз в сутки и группу приема LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки; все пациенты также получали комбинацию TDF/FTC. Результаты через 48 недель показали сравнимую эффективность режимов приема LPV/r 1 и 2 раза в сутки по следующим показателям: снижение вирусной нагрузки до уровня ниже 50 копий/мл (77% и 76% соответственно), снижение вирусной нагрузки до уровня ниже 50 копий/мл у пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл (55% против 55%) и прирост количества лимфоцитов CD4 (+185 мкл$^{-1}$ и +194 мкл$^{-1}$ соответственно) (*AIDS Res Hum Retrovir* 2007; 23:1505). Изменения уровней липидов крови также были сопоставимыми. Диарея возникала чаще при приеме препарата один раз в сутки (17% и 5% соответственно) (p=0,01) и была самой частой тяжелой нежелательной реакцией. Степень соблюдения режима приема препаратов отслеживалась с помощью MEMS (электронных таблетниц) и была лучше в группе приема препарата один раз в сутки по показателю количества принятых доз препарата (99,8% против 92,6%). Результаты исследования M05-730 через 96 недель показали, что показатели частоты вирусологического ответа (доли пациентов с вирусной нагрузкой <50 копий/мл) при приеме LPV/r 1 и 2 раза в сутки были сопоставимыми (65% и 69% соответственно; p=статистически незначимо). Кроме того, не было значимой разницы в показателях прироста количества лимфоцитов CD4 и показателях частоты побочных реакций, кроме того, мутации резистентности к ИП отсутствовали (*AIDS Res Hum Retrovir* 2010; 26:841).
- **Монотерапия LPV/r.** Монотерапии LPV/r было посвящено несколько мелких исследований; в одном из них монотерапия применялась в качестве начальной терапии (**MONARK**), а в четырех других (**OK-04**, **M03-613, SHCS** и **KalMO**) пациентов переводили на поддерживающую монотерапию LPV/r после завершения фазы индукционной терапии. Протоколы этих четырех исследований практически не различались: в течение 6 месяцев пациенты получали стандартную схему АРТ, затем пациентов, у которых через 6 месяцев вирусная нагрузка снизилась до уровня <50 копий/мл, рандомизировали в две группы — монотерапии LPV/r или продолжения приема прежней схемы АРТ с LPV/r. Результаты представлены в сводной таблице 5.54 (см. *AIDS* 2008; 22:777).
  - ◊ В исследованиях **M03-613** и **KalMO** у пациентов, получавших монотерапию LPV/r, частота вирусологической неэффективности лечения была несколько выше, чем в контрольных группах, получавших стандартные схемы АРТ, однако у них редко возникали мутации резистентности вируса, и после возобновления приема НИОТ вирусная нагрузка снова снижалась до неопределяемого уровня. Обратите внимание, что в этих исследованиях потребность в возобновлении НИОТ не расценивалась как неудача лечения. В исследовании OK-04 частота возобновления приема НИОТ составила 12/100. Результаты приведены в таблице 5.54 (см. *AIDS* 2008; 22:777).
  - ◊ В исследовании **MONARK** ранее не получавшие АРТ пациенты с вирусной нагрузкой <100 000 копий/мл и количеством лимфоцитов CD4 >100 мкл$^{-1}$ были рандомизированы в группы монотерапии LPV/r и приема LPV/r+AZT/3TC (стандартной схемы АРТ). Через 48 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 67% пациентов в группе монотерапии и у 75% пациентов в группе стандартной АРТ (см. таблицу 5.53) (*AIDS* 2008; 22:385). Через 96 недель у 39 (47%) из 83 пациентов, распределенных в группу монотерапии, вирусная нагрузка была <50 копий/мл (*HIV Med* 2010; 11:137). Только у 3 из этих 83 пациентов вирусная нагрузка была >400 копий/мл, однако многие пациенты сменили режим монотерапии по другим причинам, и низкоуровневая виремия на фоне монотерапии вызывала у исследователей определенное беспокойство. Авторы сделали вывод, что монотерапия LPV/r «не рекомендуется для широкого применения».
  - ◊ В исследование **STAR** было включено 200 тайцев с неэффективностью ННИОТ-содержащей схемы терапии, которые были рандомизированы в группы получения LPV/r и LPV/r+TDF/FTC (стандартной АРТ). Через 48 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл была достигнута у 64% пациентов в группе монотерапии и у 84% пациентов в группе стандартной АРТ (p≤0,01) (Bunupuradah, конференция CROI 2011г.; тезисы 584).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ **Швейцарское когортное исследование ВИЧ-инфекции (Swiss HIV Cohort Study):** в это исследование набирались пациенты с вирусной нагрузкой ниже порога определения, получавшие LPV/r-содержащие схемы АРТ. Пациенты были рандомизированы в группы монотерапии LPV/r (n=62) и группу, продолжающую прием LPV/r-содержащей схемы АРТ. У шести пациентов из группы монотерапии через 24 недели была зарегистрирована вирусологическая неэффективность лечения. Пяти пациентам была проведена люмбальная пункция, и у всех пациентов был выявлен повышенный уровень РНК ВИЧ в СМЖ (средний уровень вирусной нагрузки >10 000 копий/мл). Из 6 пациентов с недостаточным вирусологическим ответом у пяти были клинические симптомы, и у четырех были симптомы со стороны ЦНС. Исследование было прекращено досрочно, и исследователи предположили, что монотерапия может сопровождаться недостаточным вирусологическим ответом в ЦНС (*AIDS* 2010; 24:2347).

◊ **Обзор 6 рандомизированных исследований** показал, что монотерапия LPV/r сопровождается более высоким риском вирусологической неэффективности лечения по сравнению с приемом схемы LPV/r + 2 НИОТ (32% и 23% соответственно) (*p*=0,04), однако после возобновления приема НИОТ показатели частоты вирусологического ответа становятся сопоставимыми (*AIDS* 2009; 23:279). Кроме того, вызывает беспокойство применение монотерапии до истечения по меньшей мере 9 месяцев подавления вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, недостаточное соблюдение режима терапии (*Antiviral Ther* 2009;14:195) и сохранение высокой вирусной нагрузки в СМЖ (*AIDS* 2010; 24:2347) (см. стр. 124).

Таблица 5.54. Монотерапия LPV/r

Исследование	Критерии	Продолжительность	LPV/r		LPV/r + 2 НИОТ	
			N	ВН<50 копий/мл	N	ВН<50 копий/мл
MONARK (*AIDS* 2008; 22:385)	Ранее не получавшие АРТ	48 нед.	83	67%	53	75%
OK-04* (*JAIDS* 2009; 51:147)	Фаза индукции — фаза поддерживающей терапии	96 нед.	100	87%	98	78%
M03-613 (*JAC* 2008; 61:1359)	Фаза индукции — фаза поддерживающей терапии	96 нед.	78	50%	77	61%
KalMo (*HIV Clin Trials* 2009; 10:368)	Фаза индукции — фаза поддерживающей терапии	96 нед.	30	80%	30	87%
SHCS (AIDS 2010; 24:2347)	Фаза индукции — фаза поддерживающей терапии	†	42	75%	18	100%
STAR (Bunupuradah, конференция CROI 2011 г.: тезисы 584)	Неэффективность схем с ННИОТ (Таиланд)	48 нед.	100	65%	100	83%

* В исследовании OK-04 сравнивались схемы LPV/r + AZT/3TC и EFV/AZT/3TC.
† Исследование было прекращено досрочно после 6 случаев вирусологической неэффективности монотерапии.

- **Пациенты, ранее получавшие АРТ**
  - ◊ Исследование **M98-957** было посвящено схемам спасения. В исследовании приняли участие 57 пациентов, у которых прежде по крайней мере две попытки лечения ИП-содержащими схемами оказались неудачными. В этом исследовании сравнивались результаты применения двух режимов дозирования LPV/r (533/133 мг 2 раза в сутки и 400/100 мг 2 раза в сутки); препарат применяли в комбинации с эфавирензом. По результатам ITT-анализа через 72 недели вирусная нагрузка была <400 и <50 копий/мл у 67% и 61% пациентов соответственно. Ответ на лечение зависел от числа мутаций резистентности к лопинавиру до начала терапии. Вирусная нагрузка <400 копий/мл была достигнута у 91% пациентов с 0–5 мутациями, у 71% пациентов с 6–7 мутациями и у 33% с 8–10 мутациями резистентности (*Antiviral Ther* 2002; 7:165).
  - ◊ **M97-765** — клиническое исследование II фазы, в котором приняли участие 70 пациентов, ранее не получавших ННИОТ, с вирусной нагрузкой 1000–100 000 копий/мл (медиана вирусной нагрузки составляла 10 000 копий/мл, а медиана количества лимфоцитов CD4 — 349 мкл$^{-1}$) на фоне приема ИП-содержащей схемы АРТ. Пациенты получали LPV/r + NVP + 2 НИОТ. Через 48 недель у 60% пациентов вирусная нагрузка была <50 копий/мл по результатам ITT-анализа (*J Virol* 2001; 70:7462).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- ◊ **BMS 043** — открытое рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивалась эффективность не усиленного ритонавиром атазанавира (ATV) и LPV/r; оба препарата назначались в комбинации с двумя НИОТ, выбранными на основании результатов исследования вируса на резистентность. В исследовании приняли участие 300 пациентов, у которых текущая схема АРТ с ИП была неэффективна, т. е. концентрация РНК ВИЧ составляла ≥1000 копий/мл (*Curr Med Res Opin* 2005; 21:1683). Вирусологический ответ через 24 недели терапии был лучше в группе LPV/r (снижение на 2,11 lg копий/мл в группе LPV/r и на 1,57 lg копий/мл в группе ATV, p =0,032). По результатам ITT-анализа, снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл произошло у 54% в группе LPV/r и у 38% в группе ATV (p =0,008). Различия между показателями эффективности LPV/r и ATV были более выражены у пациентов, которые в прошлом получали больше антиретровирусных препаратов или у которых вирус обладал более выраженными резистентными свойствами.
- ◊ **Исследование RESIST**. При анализе подгрупп пациентов, у которых была зарегистрирована неэффективность АРВ препаратов трех классов, было обнаружено, что у пациентов, получавших TPV/r, через 24 недели частота вирусологического ответа (<400 копий/мл) была выше (116/293, 40%), чем у пациентов, рандомизированных в группу LPV/r (62/290, 21%) (*Lancet* 2006; 368:46). См. стр. 373.
- ◊ **ACTG 5143:** рандомизированное исследование с участием пациентов, у которых в прошлом ИП-содержащая схема АРТ была неэффективна. Цель исследования состояла в том, чтобы выяснить, можно ли у таких пациентов добиться полного вирусологического ответа путем включения в схему АРТ двух усиленных ритонавиром ИП (LPV/r + FPV). Исследование было прекращено досрочно, поскольку тенденции к улучшению вирусологического ответа при применении двух ИП выявить не удалось, и у пациентов, получавших 2 ИП, сывороточные концентрации ИП были низкими (*HIV Clin Trials* 2008; 9:9).
- ◊ **SWITCHMRK:** пациенты с неопределяемой вирусной нагрузкой более трех месяцев на фоне приема LPV/r-содержащей схемы АРТ были рандомизированы в группы приема RAL-содержащей схемы АРТ и продолжения приема LPV/r-содержащей схемы АРТ. Все участники исследования получали 2 НИОТ в сочетании с назначенным при рандомизации «третьим препаратом». Анализ данных 702 участников исследования через 24 недели показал, что у пациентов, получавших RAL + 2 НИОТ, уровни липидов были изменены в меньшей степени, однако доля пациентов с вирусной нагрузкой <50 копий/мл была больше в группе LPV/r (90% и 84% соответственно). Критерии не меньшей эффективности не были выполнены, поэтому исследование было прекращено досрочно (*Lancet* 2010; 375:396).

- **Исследования эффективности схем без НИОТ**
  - ◊ В исследовании **ACTG 5142** сравнивалась эффективность комбинации LPV/r в дозе 533/133 мг 2 раза в сутки + EFV 600 мг 1 раз в сутки, комбинации EFV + 2 НИОТ и комбинации LPV/r + 2 НИОТ. Схема АРТ без НИОТ оказалась эффективной, однако ее применение сопровождалось более выраженным повышением липидов крови, чем применение любой из стандартных схем, а также высокой частотой формирования резистентности к ННИОТ при вирусологической неэффективности лечения (*JAIDS* 2007; 21:325) (см. таблицу 5.29).
  - ◊ **A5116 —** рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивались схема LPV/r 533/133 мг 2 раза в сутки + EFV 600 мг 1 раз в сутки и EFV + 2 НИОТ у пациентов с вирусной нагрузкой <200 копий/мл в течение более 18 месяцев на фоне АРТ. НИОТ-содержащая схема АРТ была менее токсичной (по причине токсичности в исследовании прекратили участие 17% и 5% пациентов соответственно; p<0,002), и характеризовалась более высокой частотой вирусологической неэффективности (p=0,09, ITT-анализ) (*AIDS* 2007; 21:325).
  - ◊ **PROGRESS:** сравнение схем LPV/r+RAL и LPV/r+TDF/FTC у ранее не получавших АРТ пациентов (Reynes и соавт.,18-я конференция IAS, 2010 г., Вена; тезисы MOABO101). Через 48 недель у пациентов, получавших схему без НИОТ, частота вирусологического ответа была сопоставимой (вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 83% и 85% пациентов соответственно, по данным анализа TLOVR [времени до утраты вирусологического ответа]). По два пациента в каждой подгруппе прекратили лечение вследствие побочных эффектов; величины прироста количества лимфоцитов CD4 в обеих группах значимо не различались. Результаты этого исследования вызывают определенные сомнения из-за низкой исходной вирусной нагрузки (средняя вирусная нагрузка составляла 18 000 копий/мл) и небольшого размера выборки (n = 206).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Наличие ≥6 мутаций из перечисленных ниже приводит к снижению противовирусной активности LPV/r: 10F/I/R/V, 20M/R, 24U, 32I, 33F, 46I/L, 47V/A, 50V, 53L, 54V/L/A/M/T/S, 63P, 71V/Y, 73S, 82A/F/T/S, 84V, 90M. К основным («большим») мутациям относятся мутации 32I, 47V/A, 82A/F/T/S, 84A/C (*AAC* 2002; 46:2926; *J Virol* 2001; 75:7462). У большинства штаммов ВИЧ, выделенных от пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на терапию LPV/r-содержащей схемой АРТ в качестве первой ИП-содержащей схемы, мутации резистентности к LPV/r не обнаруживаются. Мутации 47A и 32I могут обеспечивать резистентность высокого уровня (*Topics HIV Med* 2006; 14:125). Мутация I50V, закрепление которой происходит на фоне приема фосампренавира, приводит к существенному снижению чувствительности к LPV. Мутация 63P часто встречается у пациентов, не получавших ИП; эта мутация в комбинации с другими мутациями резистентности к ИП увеличивает частоту неэффективности LPV/r-содержащих схем АРТ (*Topics in HIV Med* 2003; 11:92).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность.** Существенной разницы между показателями AUC и C_{max} лопинавира после приема таблеток LPV/r на полный и на пустой желудок не обнаружено. Прием раствора LPV/r вместе с умеренно жирной пищей увеличивает AUC лопинавира на 80%. Добавление ритонавира приводит к существенному увеличению концентраций, AUC и $T_{1/2}$ лопинавира, что обусловлено ингибированием изоферментов 3A4 цитохрома P450. Средние концентрации LPV в плазме крови в состоянии равновесия при одновременном приеме ритонавира в 15–20 раз выше по сравнению с приемом без ритонавира. Препарат активно связывается с белками, однако его способность проникать через гематоэнцефалический барьер обеспечивает концентрацию в ЦНС выше IC_{50} (*AIDS* 2005; 19:949). По степени проникновения в ЦНС препарат относится к третьей категории из четырех (*Neurology* 2011; 76:693). См. стр. 501.
- **$T_{1/2}$:** 5–6 часов.
- **Метаболизм и выведение:** в основном метаболизируется изоферментами 3A4 цитохрома P450. При приеме LPV/r происходит ингибирование изоферментов 3A4 в меньшей степени, чем при приеме ритонавира в терапевтической дозе, и в той же степени, что и при приеме индинавира. Исходя из фармакокинетики APV можно предположить, что LPV/r после достижения устойчивой концентрации индуцирует изофермент 3A4. Менее 3% препарата выделяется в неизмененном виде с мочой.
- **Почечная недостаточность:** данных нет, рекомендуется обычная доза. LPV/r не удаляется во время гемодиализа (*AIDS* 2001; 15:662).
- **Печеночная недостаточность:** какие-либо рекомендации по коррекции режима дозирования отсутствуют. При терминальной стадии печеночной недостаточности применять с осторожностью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. LPV/r в целом не очень хорошо переносится по сравнению с некоторыми альтернативными препаратами: в фазе II и III клинических исследований в течение первых 48 недель терапии побочные эффекты послужили причиной отмены препарата у 2% пациентов.

- **Диарея.** Из побочных эффектов наиболее часто развиваются реакции со стороны ЖКТ; диарея, по крайней мере, умеренной степени тяжести, возникает у 15–25% пациентов. Кроме того, пациенты часто жалуются на боли в животе и тошноту; побочные эффекты со стороны ЖКТ могут уменьшиться при использовании раствора для приема внутрь.
- **Активность трансаминаз.** Изменения лабораторных показателей через 72 недели терапии включали повышение активности трансаминаз (превышение верхней границы нормы более чем в 5 раз) в 10–12% случаев.
- **Удлинение интервалов PR и QTc:** степень влияния на длительность интервала PR в целом такая же, как и у большинства ИП, а влияние на длительность интервала QT минимально (*JAIDS* 2011; 25:367).
- **Побочные эффекты, характерные для всех препаратов данной группы:** резистентность к инсулину, увеличение объема жировых отложений и гиперлипидемия. Клинические исследования показали увеличение уровня триглицеридов (>750 мг/дл) в 12–22% случаев и повышение уровня холестерина (>300 мг/дл) в 14–22% случаев у ранее не получавших АРТ пациентов, начавших принимать схему с LPV/r. В группе не инфицированных ВИЧ мужчин-добровольцев, получавших LPV/r в течение 10 дней, главным образом наблюдалось значимое повышение уровня триглицеридов (в среднем на 83%); чувствительность к инсулину менялась незначительно (*AIDS* 2004; 18:641). В сравнительных исследованиях с DRV/r (ARTEMIS) и с ATV/r (CASTLE) было показано, что прием LPV/r сопровождается значимо более выраженным приростом уровней триглицеридов

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

и общего холестерина (*JAIDS* 2010; 53:323). Анализ 580 случаев инфаркта миокарда в когорте из 33 308 пациентов, включенных в исследование D:A:D, показал, что относительный риск развития ИМ на фоне приема LPV/r-содержащей схемы АРТ составляет 1,3/год, при этом было зарегистрировано 150 случаев ИМ за 37 136 пациенто-лет приема LPV/r (*JID* 2010; 20:318). При анализе данных 7053 ВИЧ-инфицированных пациентов в Квебеке относительный риск ОИМ на фоне приема LPV/r составил 1,93 по сравнению с подобранной по возрасту контрольной группой, состоящей из не инфицированных ВИЧ людей (Durand., *JAIDS* 2011; 57:175).

Сообщалось о 7 случаях образования **камней** в почках или в протоках околоушных слюнных желез (*AIDS* 2004; 18:705).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: см. таблицу 5.55. В основном связаны с ингибированием изоферментов 3А4 системы цитохрома Р450 и заключаются в увеличении периода полувыведения лекарственных препаратов, которые метаболизируются этим путем. Возможно, этот препарат индуцирует изофермент 3А4 системы цитохрома Р450 и глюкуронилтрансферазу. **Лекарственные препараты, одновременное применение которых с LPV/r противопоказано: рифампин, симвастатин, ловастатин, мидазолам, триазолам, цизаприд, пимозид, производные алкалоидов спорыньи, препараты зверобоя, астемизол и терфенадин. Лекарственные препараты, одновременное применение которых с LPV/r нежелательно: бепридил, алфузозин, амиодарон, флекаинид, пропафенон, флутиказон, рифапентин и хинидин**. **Лекарственные препараты, одновременное применение которых с LPV/r требует коррекции режима дозирования: Рифабутин:** AUC повышается в 3 раза; при приеме стандартной дозы лопинавира следует снизить дозу рифабутина до 150 мг каждые 24-48 часов. Желательно проводить МСК рифабутина. Обратите внимание, что по данным фармакокинетического исследования, при применении рифабутина в данной рекомендуемой дозе вместе с LPV/r величина воздействия рифабутина может быть недостаточной (*CID* 2009; 49:1305). **Кларитромицин:** AUC кларитромицина увеличивается на 77%; при почечной недостаточности необходимо снизить дозу кларитромицина: при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин назначать кларитромицин в половинной дозе, а при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин назначать четверть дозы кларитромицина. **Метадон:** AUC метадона снижается на 53%; необходимо наблюдение за состоянием пациента в связи с риском развития синдрома отмены (единые диагностические критерии синдрома отмены отсутствуют). **Тразодон:** AUC тразодона увеличивается на 240%. Применять тразодон в наименьшей дозе под тщательным медицинским наблюдением. **Бозентан:** LPV/r увеличивает уровень бозентана в 48 раз на 4-й день и в 5 раз на 10-й день (после достижения стабильной концентрации LPV/r). Бозентан назначают в дозе 62,5 мг; одновременное применение допустимо только по истечении >10 дней приема усиленного ритонавиром ИП. **Аторвастатин:** AUC увеличивается в 5–6 раз; использовать минимальную дозу (10 мг/сут) или назначить другой препарат, например, правастатин или розувастатин (5 мг/сут). **Правастатин:** уровни увеличиваются на 33%; коррекции дозы не требуется. **Азолы:** см. стр. 202. **Кетоконазол:** уровни увеличиваются в 3 раза; суточная доза кетоконазола не должна превышать 200 мг. **Вориконазол:** ритонавир в дозе 200 мг/сут уменьшает AUC вориконазола на 40%. Не назначать одновременно или отслеживать уровень вориконазола в крови (мониторинг сывороточных концентраций). **Итраконазол:** уровни итраконазола повышаются; суточная доза итраконазола не должна превышать 200 мг; при назначении итраконазола в более высоких дозах необходимо отслеживать его уровень в крови (мониторинг сывороточных концентраций). **Оральные контрацептивы:** AUC этинилэстрадиола уменьшается на 42%; при продолжении приема ОК применять дополнительный метод контрацепции или перейти на другой метод предохранения от беременности. **Препараты для лечения эректильной дисфункции:** ожидается увеличение уровней **силденафила** в крови; начать с дозы 25 мг/48 часов. **Варденафил**: нет данных; начать с дозы 2,5 мг/72 часа. **Тадалафил**: начать с дозы 5 мг и в дальнейшем принимать не более 10 мг с интервалом не менее 72 часов. При лечении легочной гипертензии: начать с дозы 20 мг 1 раз в сутки и увеличить дозу до 40 мг/сут по переносимости. **Дисульфирам:** раствор LPV/r для приема внутрь содержит алкоголь; не назначать одновременно. **Флутиказон:** возможно повышение концентрации флутиказона в крови, приводящее к снижению сывороточного уровня кортизола; по возможности не назначать одновременно. **Преднизон:** возможно увеличение концентрации преднизона; при длительном применении следует решить вопрос о необходимости коррекции дозы препарата. **Противосудорожные препараты:** уровни лопинавира и фенитоина снижаются на 33% и на 31% соответственно. **Карбамазепин** и **фенобарбитал** могут снижать уровень лопинавира в сыворотке крови. Может быть целесообразным мониторинг сывороточных концентраций препаратов или назначение других противосудорожных препаратов (вальпроевой кислоты, ламотриджина или леветирацетама).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Вальпроевая кислота: возможно снижение уровней вальпроевой кислоты, AUC LPV увеличивается на 75%. **Ламотриджин:** уровни LPV не меняются, но AUC ламотриджина уменьшается на 50%. Постепенно повышайте дозу до достижения лечебного эффекта. **Атоваквон:** уровни атоваквона могут снижаться, что требует коррекции дозы. **Тенофовир:** AUC тенофовира увеличивается на 32%; клиническая значимость неизвестна; коррекция дозы не рекомендуется. **Такролимус:** период полувыведения такролимуса возрастает в 10 раз (*Clin Pharmacokine*t 2007; 46:941); возможно значительное увеличение периодов полувыведения **сиролимуса** и **циклоспорина**. **Дигоксин:** AUC дигоксина увеличивается на 81%. Тщательно отслеживать уровни и побочные эффекты препарата. **Бупропион**: AUC бупропиона уменьшается на 46%. Постепенно повышайте дозу до достижения лечебного эффекта.

Таблица 5.55. Рекомендации по коррекции режимов дозирования антиретровирусных препаратов при одновременном применении их с LPV/r

АРВ препарат	Изменения концентраций АРВ препарата, применяемого одновременно с лопинавиром	Изменения концентраций лопинавира	Рекомендации по коррекции режима дозирования
EFV	Не изменяются	↓ на 36%	EFV 600 мг перед сном + LPV/r 400/100 мг или 500/125 мг 2 раза в сутки (ранее не получавшим АРТ) или 600/150 мг 2 раза в сутки (ранее получавшим АРТ). Назначать LPV/r в режиме приема 1 раз в сутки не рекомендуется.
IDV	Cmin ↓ на 45%	Не изменяются	IDV 600 мг 2 раза в сутки + LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки
ETR	↓ на 17%	↓ на 18%	Стандартные дозы
NVP	Не изменяются	↓ Cmin на 55%	NVP в стандартной дозе + LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки (ранее не получавшим АРТ) или 600/150 мг 2 раза в сутки (ранее получавшим АРТ). Возможно назначение LPV/r в дозе 500/125 мг 2 раза в сутки. Назначать LPV/r в режиме приема 1 раз в сутки не рекомендуется.
SQV	↑	↑	SQV 1000 мг 2 раза в сутки + LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки
NFV	↑ на 25%	↓ на 27%	Недостаточно данных; по возможности, не применять одновременно
ATV	↑ Cmin на 45%	Не изменяются	ATV 300 мг 1 раз в сутки + LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки
FPV	↓ Cmin на 64%	↓ Cmin на 53%	Определенные рекомендации по режимам дозирования отсутствуют. По возможности, не применять одновременно, но возможен режим дозирования FPV 1400 мг 2 раза в сутки + LPV/r 600/150 мг 2 раза в сутки
DRV	AUC ↓ на 50%	AUC ↑ на 53%	По возможности, не применять одновременно
TPV	—	AUC ↓ на 55%	По возможности, не применять одновременно
MVC	↑ в 4 раза	—	MVC в дозе 150 мг 2 раза в сутки
RAL	Взаимодействие маловероятно	—	Стандартные дозы
TDF	AUC TDF ↑ на 32%	Не изменяются	Клиническая значимость неизвестна. Применять в стандартных дозах.

* В исследованиях in vitro обнаружен синергический эффект (AAC 2002; 46:2249).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В клинических стандартах DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-1-инфицированных беременных LPV/r является препаратом выбора для включения в схемы АРТ для лечения беременных в качестве «третьего» препарата. В большинстве фармакокинетических и клинических исследований, в которых применялись капсулы LPV/r, содержащие 133 мг LPV и 33 мг RTV, было установлено, что в третьем триместре прием стандартной дозы не обеспечивает адекватные сывороточные концентрации препаратов (*AIDS* 2006; 20:1931). Поэтому в клинических стандартах 2008 года было рекомендовано в третьем триместре беременности увеличивать дозу до трех таблеток LPV/r (600/150 мг) 2 раза в сутки. Впоследствии фармакокинетические исследования показали, что при приеме таблетированной формы медиана AUC составляет 72 мкг*час/мл во втором триместре, 97 мкг*час/мл при повышении дозы в третьем три-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

местре и 129 мкг*час/мл через 2 недели после родов (*JAIDS* 2010; 54:381). На основании этих данных в клинических стандартах DHHS 2010 года рекомендуется назначать 2 таблетки LPV/r 2 раза в сутки (стандартную дозу) до 30-й недели беременности, а затем 3 таблетки LPV/r 2 раза в сутки до родов. После родов дозу LPV/r следует уменьшить до стандартной. По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности на 1 января 2011 года, частота пороков развития среди новорожденных, чьи матери получали LPV/r во время первого триместра беременности, составила 2,2% (6 случаев пороков развития на 267 случаев приема LPV/r в первом триместре беременности); этот показатель ниже частоты рождения детей с пороками развития у женщин, не получавших антиретровирусные препараты во время беременности.

ЛОТРИМИН (Lotrimin) — см. Клотримазол (стр. 213)

МАРАВИРОК (Maraviroc, MVC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Селзентри* (ViiV/GlaxoSmithKline)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки по 150 и 300 мг; СОЦ — 18,36 долл. за таблетку 150 мг или 300 мг; стоимость лечения: 1101,42 долл. в месяц

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: блокатор CCR5-рецепторов; MVC связывается с трансмембранной частью корецептора R5-тропного вируса, препятствуя его взаимодействию с петлей V3 гликопротеина gp120. Это не позволяет вирусу проникнуть в клетку (*AIDS* 2009; 23:1931).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Всасывание — 32%; влияние пищи — минимальное; $T_{1/2}$ — 10 часов;
- Выведение — с калом (75%), мочой (20%).
- Является субстратом для изоферментов 3А системы цитохрома Р450 и Р-гликопротеина (*CID* 2009; 47:236).
- По степени проникновения в ЦНС относится к третьей категории из четырех (*Neurology* 2011; 76:693).

СТАНДАРТНАЯ ДОЗА: 300 мг внутрь 2 раза в сутки независимо от приема пищи

ПРИМЕЧАНИЕ: доза препарата зависит от того, какие препараты назначаются одновременно с ним.

- При одновременном применении с сильным ингибитором изофермента 3А4 системы цитохрома Р450 +/- индуктором изофермента 3А4 системы цитохрома Р450 (к ним относятся все ИП, кроме TPV/r): MVC 150 мг 2 раза в сутки.
- При одновременном применении с препаратами, которые не являются сильными ингибиторами или индукторами изоферментов 3А системы цитохрома Р450 (ENF, NVP, RAL,TPV/r), коррекция дозы препарата не требуется: MVC 300 мг 2 раза в сутки.
- При одновременном применении с сильным индуктором изофермента 3А4 системы цитохрома Р450 (EFV, ETR или рифампином) без применения ИП: MVC 600 мг 2 раза в сутки.

Почечная недостаточность: почками выводится менее 25% препарата. 1) При клиренсе креатинина <30 мл/мин или гемодиализе: уменьшить дозу до 150 мг 2 раза в сутки при признаках постуральной гипотензии. 2) Не назначать MVC при клиренсе креатинина <30 мл/мин и одновременном применении ингибитора изофермента 3А4 системы цитохрома Р450.

Печеночная недостаточность: согласно ограниченным данным, при печеночной недостаточности фармакокинетика препарата изменяется минимально. Коррекция дозы не требуется.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при комнатной температуре

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: ВИЧ-инфекция, при выполнении следующих условий: 1) только R5-тропный вирус по результатам исследования вируса на тропизм к корецепторам (см. стр. 57) и 2) вирусологическая неэффективность текущей схемы АРТ и множественная резистентность вируса к антиретровирусным препаратам.

ПРЕИМУЩЕСТВА: 1) активен против всех R5-тропных штаммов ВИЧ, в том числе штаммов, резистентных к другим антиретровирусным препаратам; 2) доказанная эффективность у пациентов, у которых в прошлом были неэффективны несколько схем АРТ (исследования MOTIVATE); 3) отсут-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ствие зависимости приема препарата от приема и состава пищи; 4) по мощности противовирусного действия у ранее не получавших АРТ пациентов сопоставим с EFV, но при этом у него нет характерных для EFV побочных эффектов (исследование MERIT). Рекомендуется применять в качестве приемлемой альтернативы в комбинации с AZT/3TC для лечения ранее не получавших АРТ пациентов (клинические стандарты DHHS 2011 года и клинические стандарты IAS-USA 2010 года).

НЕДОСТАТКИ: 1) необходимость выполнения дорогостоящего анализа на тропизм вируса перед началом терапии; 2) режим приема 2 раза в сутки; 3) ограниченный опыт применения препаратов этой группы и данного препарата в частности; 4) требуется осторожность при применении препарата у пациентов с болезнями печени, в частности, гепатитами B и C; 5) в составе начальной схемы терапии изучалась только комбинация с AZT/3TC; 6) необходимость коррекции дозы препарата по причине лекарственных взаимодействий.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ: существуют две независимых причины вирусологической неэффективности этого препарата:

1) Появление X4-тропных вирусов или вирусов с двойным (или смешанным) тропизмом. Это означает, что они присутствовали в организме пациента до начала лечения MVC, но их количество было ниже порога определения метода, применяющегося для определения тропизма вируса (*J Virol* 2006; 80:4909). Изменение тропизма преобладающего штамма ВИЧ во время применения первоначальной тест-системы для определения тропизма вируса *Trophile* было причиной вирусологической неэффективности MVC в 60% случаев. Усовершенствованный метод определения тропизма вируса (*Trofile ES*) характеризуется более высокой чувствительностью (99,7%) выявления X4-тропных вирусов и вирусов с двойным (или смешанным) тропизмом, присутствующих в малом количестве. В этом случае R5-тропные штаммы остаются чувствительными к MVC. R5-тропный вирус встречается у 80–90% пациентов, не получавших АРТ (*JID* 2005; 192:466; *JID* 2005; 191:866), и у 50–60% пациентов, ранее получавших АРТ (*JID* 2006; 194:926; *CID* 2007; 44:591).

2) Резистентность к MVC связана с мутациями участка гена env, кодирующего петлю V3 гликопротеина 120 (gp120). Как правило, мутации множественные и приводят к снижению максимальной величины ингибирования (исчисляемой в процентах), а не к возрастанию концентрации IC_{50} в определенное количество раз, как у других антиретровирусных препаратов (*Topics in HIV Med* 2007; 15:119). Полиморфизмы 4L, 11R и 19S снижают чувствительность к маравироку.

Штаммы ВИЧ, резистентность которых к MVC обусловлена этими механизмами, не обладают перекрестной резистентностью к ENF, который блокирует проникновение ВИЧ в клетку по абсолютно другому механизму (и поэтому при их одновременном применении теоретически должен проявляться аддитивный или синергический эффект). Перекрестная резистентность между MVC и антиретровирусными препаратами других групп отсутствует (*AAC* 2005; 49:4751). Анализ последовательностей R5-V3 вирусов, выделенных от 498 ранее не получавших АРТ ВИЧ-инфицированных, показал, что исходная резистентность к маравироку встречается с частотой <5% (*JAC* 2010; 65:2502).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Исследования MOTIVATE 1 и 2:** клинические исследования III фазы, в которых изучалась польза от добавления MVC (300 мг 1 раз в сутки или 300 мг 2 раза в сутки) к оптимизированной фоновой схеме (ОФС) АРТ у пациентов, которые раньше получали множество схем АРТ. Критерии включения: только R5-тропный вирус, вирусологическая неэффективность применения антиретровирусных препаратов трех фармакологических групп и вирусная нагрузка >5000 копий/мл. Рандомизация проводилась в соотношении 2:2:1 (MVC 300 мг 1 р/сут, MVC 300 мг 2 р/сут и ОФС+ плацебо). Результаты через 48 недель для 1049 рандомизированных пациентов приведены в таблице 5.56 (*NEJM* 2008; 359:1429) Через 96 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 39% и 41% пациентов, получавших MVC в режиме приема один и два раза в сутки соответственно (*JAIDS* 2010; 55:558). Среди пациентов, у которых вирусная нагрузка была <50 копий/мл через 48 недель, вирусологический ответ (<50 копий/мл) сохранился у 81% пациентов, рандомизированных в группу приема MVC 1 раз в сутки, и у 87% пациентов, рандомизированных в группу приема MVC 2 раза в сутки.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.56. Исследования MOTIVATE 1 и 2, в которых сравнивались эффективность ОФС и ОФС + MVC (2 режима дозирования): результаты через 48 недель

	MVC 1 р/сут n = 414	MVC 2 р/сут n = 426	ОФС+ плацебо n = 209
Исходные показатели			
Кол-во лимфоцитов CD4 (среднее)	187 мкл$^{-1}$	196 мкл$^{-1}$	189 мкл$^{-1}$
Вирусная нагрузка, lg копий/мл (средняя)	4,9	4,9	4,9
<2 активных препаратов в ОФС	66%	65%	70%
Результаты			
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	46%	43%	17%
Вирусная нагрузка <400 копий/мл	52%	56%	23%
Отмена терапии из-за побочных эффектов	5%	5%	5%
Активность АСТ превысила верхнюю границу нормы более чем в 5 раз	4%	4%	3%

- **Исследование MERIT:** сравнение эффективности и безопасности MVC и EFV у ранее не получавших АРТ пациентов. В исследование набирали участников с R5-тропной популяцией вируса и рандомизировали в группы приема MVC и EFV (каждый из этих препаратов назначался в комбинации с двумя НИОТ). Из 1277 участников 895 начали принимать либо MVC+AZT/3TC, либо EFV+AZT/3TC. Результаты исследования приведены в таблице 5.57 на основании данных повторного (post hoc) анализа (MERIT ES), который был проведен с учетом ошибок определения тропизма с помощью системы *Trofile*, допущенных при наборе пациентов в исследование (*JID* 2010; 201:803). Результаты 96-недельного наблюдения в исследовании MERIT показали, что вирусологический ответ (вирусная нагрузка <50 копий/мл) сохранялся у 63% пациентов из группы EFV и у 59% пациентов из группы MVC; показатель TLOVR у пациентов с вирусологическим ответом составил 61% в группе приема EFV и 61% в группе приема MVC; медиана прироста количества лимфоцитов CD4 (мкл$^{-1}$) составила +171 в группе приема EFV и +212 в группе приема MVC; частота отмены лечения по причине побочных эффектов составила 16% в группе приема EFV и 6% в группе приема MVC (*HIV Clin Trials* 2010; 11:125). Эти результаты свидетельствуют о том, что у EFV-содержащей схемы АРТ несколько лучше вирусологические результаты лечения (хотя разница статистически незначима), а MVC характеризуется лучшей переносимостью (*HIV Clin Trials* 2011; 12:24).
- **Исследование вируса с двойным/смешанным тропизмом (A4001029):** это было пробное рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности применения MVC для лечения ВИЧ-инфицированных с двойной/смешанной тропностью вируса. Критерии включения были те же, что использовались в исследованиях MOTIVATE 1 и 2. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы MVC 2 р/сут+ОФС, MVC 1 р/сут+ОФС и ОФС + плацебо (*JID* 2009; 199:1638). Несмотря на отсутствие вирусологического ответа на применение MVC у этой категории пациентов, у них при этом не наблюдалось снижения количества лимфоцитов CD4. Полученные результаты позволяют предположить, что смена тропизма преобладающего штамма вируса является следствием, а не причиной прогрессирования заболевания (*JID* 2011; 203:237).

СХЕМЫ БЕЗ НИОТ: см. стр. 125.

- **A4001078: сравнение комбинации MVC 150 мг 1 раз в сутки + ATV/r 300/100 мг 1 раз в сутки и комбинации ATV+TDF/FTC:** пилотное исследование схемы без НИОТ с участием 120 ранее не получавших АРТ пациентов со средним исходным количеством лимфоцитов CD4 351 мкл$^{-1}$ и медианной вирусной нагрузкой 4,6 lg копий/мл (Mills A, конференция IAS 2010 г., Вена; тезисы THLBB203). Через 24 недели в группе приема MCV+ATV/r было меньше пациентов с вирусологическим ответом (80% и 89% соответственно; *p*=статистически незначимо) и чаще происходила отмена терапии по причине побочных эффектов (16% и 8% соответственно).
- **MVC/RAL/ETR:** проспективное исследование с участием 28 пациентов с неэффективностью препаратов трех фармакологических групп, которые получали RAL 400 мг 2 раза в сутки, MVC 600 мг 2 раза в сутки и ETR 200 мг 2 раза в сутки. Через 48 недель у 26 (92%) пациентов вирусная нагрузка была <50 копий/мл (*AIDS* 2010; 24:924).
- **Интенсификация схемы терапии:** цель исследования состояла в том, чтобы оценить потенциальные иммуномодуляторные свойства MVC. Пациенты (n=45) с количеством лимфоцитов CD4 <350 мкл$^{-1}$ и вирусной нагрузкой <48 копий/мл (*PloS One* 2010;5:e13188) были рандомизированы

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

для добавления к текущей схеме терапии MVC или плацебо. MVC стимулировал активацию Т-лимфоцитов в кишечнике и крови, но не оказывал никакого влияния на количество лимфоцитов CD4 (Hunt P., конференция CROI 2011 г.: тезисы 153LB). Интенсификация схемы терапии также не привела к снижению вирусной нагрузки в СМЖ (*JAIDS* 2010; 55:590).

Таблица 5.57. Исследование MERIT: сравнение эффективности MVC+AZT/3TC и EFV+ AZT/3TC у ранее не получавших АРТ пациентов: результаты через 48 недель согласно повторному (post-hoc) анализу (*JID* 2010; 201:803)

	MVC n = 311	EFV n = 303
Исходные показатели		
Кол-во лимфоцитов CD4 (медиана, мкл$^{-1}$)	254	236
Вирусная нагрузка (lg копий/мл)	4,88	4,85
Результаты (через 48 недель)		
Отмена терапии из-за неэффективности	29 (9,3%)	12 (4,0%)*
Нежелательные явления	13 (4,2%)	43 (14,2%)*
Изменение количества лимфоцитов CD4 (мкл$^{-1}$)	+212	+171

*$p < 0,05$

ФАРМАКОКИНЕТИКА (*JAIDS* 2006; 42:183; *Nat Med* 2005; 11:1170; *JAIDS* 2006; 42:183)

- **Проникновение в ЦНС:** отношение концентраций препарата в СМЖ и плазме составляет 0,09; у 9 пациентов с вирусной нагрузкой <40 копий/мл вирус в СМЖ не обнаруживался (*JAIDS* 2010; 55:606).
- **Биодоступность:** 25–35%, нет необходимости в коррекции дозы в зависимости от приема или состава пищи.
- **$T_{1/2}$:** 14–18 часов.
- **Выведение:** 25% метаболизируется изоферментом 3A4 системы цитохрома P450 и 11% подвергается гидроксилированию. Неизмененный препарат и его метаболиты выводятся через желудочно-кишечный тракт (76%) и почками (около 25%). Не рекомендуется применять одновременно с ингибитором изофермента 3A4 системы цитохрома P450 при клиренсе креатинина <30 мл/мин. Почечный клиренс составляет <25% от общего клиренса.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ (см. таблицы 5.58а и 5.58б)

- MVC не ингибирует и не индуцирует изофермент 3A4 системы цитохрома P450, поэтому не влияет на концентрации (и, соответственно, нет необходимости в коррекции доз) применяемых одновременно лекарственных препаратов, метаболизирующихся системой цитохрома P450.
- При одновременном применении с препаратами, индуцирующими изофермент 3A4 системы цитохрома P450, AUC маравирока уменьшается. **EFV** уменьшает AUC MVC на 45%, **рифампин** уменьшает AUC MVC на 63%, а **ETR** уменьшает AUC MVC на 53%. Для компенсации этого эффекта дозу MVC следует увеличить до 600 мг 2 раза в сутки. К индукторам изофермента 3A4 системы цитохрома P450 также относятся **барбитураты, карбамазепин, фенитоин, примидон и препараты зверобоя**. По возможности не назначать одновременно или увеличить дозу MVC (до 600 мг 2 раза в сутки).
- При одновременном применении с препаратами, ингибирующими изофермент 3A4 системы цитохрома P450 (включая все **усиленные ритонавиром ИП** за исключением TPV/r), AUC маравирока увеличивается в 2–8 раз; дозу MVC следует снизить до 150 мг 2 раза в сутки. К ингибиторам изофермента 3A4 системы цитохрома P450 также относятся **азолы** (кетоконазол, итраконазол), **эритромицин, кларитромицин** и **нефазодон** — уменьшить дозу MVC до 150 мг 2 раза в сутки. Некоторые **СИОЗС**, **дилтиазем, верапамил, амиодарон, циметидин и флувоксамин** также могут повышать уровни MVC, однако пока недостаточно данных для рекомендаций по коррекции доз. При применении одновременно с сильными индукторами и сильными ингибиторами следует назначать MVC в дозе 150 мг 2 раза в сутки (например, в комбинации EFV/ATV/r/MVC маравирок следует назначать в дозе 150 мг 2 раза в сутки).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.58а. Лекарственные взаимодействия маравирока с антиретровирусными препаратами

Лекарственный препарат	Результат лекарственного взаимодействия	Рекомендации/Комментарии
NVP	Сывороточная концентрация MVC меняется незначительно	MVC 300 мг 2 р/сут + стандартная доза NVP, если в схему не входит ИП
EFV	AUC MVC уменьшается на 45%	MVC 600 мг 2 р/сут, если в схему не входит ИП
ATV	AUC MVC увеличивается в 3,6 раза С ATV/r MVC увеличивается в 5 раз	MVC 150 мг 2 р/сут при одновременном применении с ATV или ATV/r
TDF	Значимых взаимодействий нет	MVC 300 мг 2 р/сут
SQV/r	AUC MVC увеличивается на 732%	MVC 150 мг 2 р/сут
LPV/r	AUC MVC увеличивается на 283%	MVC 150 мг 2 р/сут
ATV/r	AUC MVC увеличивается на 388%	MVC 150 мг 2 р/сут
TPV/r	Значимых взаимодействий нет	MVC 300 мг 2 р/сут
LPV/r + EFV	AUC MVC увеличивается в 2,5–5 раз	MVC 150 мг 2 р/сут
ETR	AUC MVC уменьшается на 53%	MVC 600 мг 2 р/сут
ETR + DRV/r	AUC MVC увеличивается на 210%	MVC 150 мг 2 р/сут
FPV, FPV/r, IDV, DLV	Неизвестен Ожидается увеличение AUC MVC	MVC 150 мг 2 р/сут
RTV	AUC MVC увеличивается в 2,6 раза при одновременном применении RTV в дозе 200 мг/сут	MVC 150 мг 2 р/сут
DRV/r	AUC MVC увеличивается на 344% при одновременном применении	MVC 150 мг 2 р/сут

Таблица 5.58б. Лекарственные взаимодействия маравирока с неантиретровирусными препаратами

Карбамазепин	AUC MVC может значительно уменьшаться при одновременном применении с карбамазепином	При одновременном применении увеличить дозу MVC до 600 мг 2 р/сут или назначить другой противосудорожный препарат (например, вальпроевую кислоту или леветирацетам)
Кларитромицин	Концентрации MVC в сыворотке могут повышаться	MVC 150 мг 2 р/сут
Эритромицин	Концентрации MVC в сыворотке могут повышаться	MVC 150 мг 2 р/сут
Этинилэстрадиол	Значимых взаимодействий нет	MVC 300 мг 2 р/сут. Желательно дополнительно применять барьерные методы контрацепции
Итраконазол	Концентрации MVC в сыворотке могут повышаться	MVC 150 мг 2 р/сут
Кетоконазол	AUC MVC увеличивается в 5 раз при одновременном применении	MVC 150 мг 2 р/сут
Левоноргестрел	Значимых взаимодействий нет	MVC 300 мг 2 р/сут. Желательно дополнительно применять барьерные методы контрацепции
Нефазодон	Концентрации MVC в сыворотке могут повышаться	MVC 150 мг 2 р/сут
Фенобарбитал	AUC MVC может значительно уменьшаться при одновременном применении с фенобарбиталом	При одновременном применении увеличить дозу MVC до 600 мг 2 р/сут или назначить другой противосудорожный препарат (например, вальпроевую кислоту или леветирацетам)
Фенитоин	AUC MVC может значительно уменьшаться при одновременном применении с фенитоином	При одновременном применении увеличить дозу MVC до 600 мг 2 р/сут или назначить другой противосудорожный препарат (например, вальпроевую кислоту или леветирацетам)
Рифабутин	Незначительное влияние на сывороточные концентрации MVC	MVC 300 мг 2 р/сут (нет данных)
Рифампин	AUC MVC уменьшается на 66% при одновременном применении	MVC 600 мг 2 р/сут (клинические данные ограничены)
ТМП-СМК	AUC MVC увеличивается на 10%	MVC 300 мг 2 р/сут

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Препарат обычно хорошо переносится. Наиболее часто развиваются **побочные эффекты со стороны ЖКТ**: **диарея** (22%), **тошнота** (18%), **головная боль** (14%) и **повышенная утомляемость** (12%), однако многие из этих реакций развивались у сопоставимого количества пациентов, получавших плацебо. **Постуральная гипотензия** — наиболее важный побочный эффект, зарегистрированный в клинических исследованиях. Возможно, он возникал чаще у пациентов, которые получали MVC в стандартной дозе одновременно с ингибитором изофермента 3A4 системы цитохрома P450 и у пациентов с почечной недостаточностью, а также у пациентов, которые получали MVC в более высокой начальной дозе (например, 600 мг в сутки) до развития эффекта индукции изофермента. Возможно, следует постепенно увеличивать дозу препарата. **Гепатотоксичность** 3–4-й степени тяжести развивалась у 3–5% пациентов, иногда после появления зудящей сыпи с эозинофилией. Гепатотоксический потенциал MVC вызывал беспокойство с самого начала применения этого препарата, однако анализ данных 2350 получавших MVC пациентов выявил только 2 случая тяжелой гепатотоксичности, при этом в обоих случаях существенную роль сыграли сопутствующие факторы (*AIDS* 2010; 24:2743). В клинических исследованиях отмечалось значимое повышение частоты **инфекций верхних дыхательных путей** на фоне приема MVC (5% и 2% соответственно), однако частота других инфекций, по-видимому, не увеличивалась. Предположение о том, что нарушение регуляции иммунного ответа, обусловленное блокадой CCR5-рецепторов, будет способствовать развитию **лимфом**, до сих пор не подтвердилось. Анализ данных 96-недельного наблюдения, полученных в исследованиях MOTIVATE-1 и -2 и MERIT, которые включали в общей сложности 1499 получавших MVC пациентов, не выявил повышения частоты **онкологических заболеваний** (Walmsley, конференция IAS 2010 г.; тезисы TUPE0157). Рецептор CCR5 играет важную роль в патофизиологических процессах при **вирусной лихорадке Западного Нила**, поэтому теоретически нельзя исключить возможность того, что прием MVC повышает риск (*JID* 2010; 201:178), однако этот риск никогда не проявлялся в клинической практике. Необходимо подчеркнуть, что MVC принадлежит к относительно новой фармакологической группе антиретровирусных препаратов, поэтому долгосрочный опыт применения ограничен. Первый CCR5-блокатор аплавирок был отозван с рынка по причине высокой гепатотоксичности, поэтому были опасения в отношении гепатотоксичности MVC, как уже упоминалось выше (*AIDS* 2010; 24:2473). В равной степени это касалось онкологических заболеваний (*Eur J Med Res* 2007;12:409). MVC, по-видимому, «**нейтрален по отношению к липидам крови**» и, согласно данным дополнительного исследования MERIT, способен снижать уровень **активации иммунной системы** лучше, чем EFV (*PLoS One* 2010; 5:e13188).

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: тяжелое лекарственное поражение печени, которому может предшествовать системная аллергическая реакция, проявляющаяся зудящей сыпью и эозинофилией.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. Опыт применения у беременных женщин крайне ограничен. Не рекомендуется для применения в клинических стандартах DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных, поскольку его безопасность и фармакокинетические параметры не установлены.

МАРИНОЛ (Marinol) — см. Дронабинол (стр. 232)

МЕГейС (Megace) — см. Мегестрола ацетат (ниже)

МЕГЕСТРОЛА АЦЕТАТ (Megestrol acetate)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Мегейс* (Bristol-Myers Squibb) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 20 мг — 0,65 долл., 40 мг — 1,23 долл.; суспензия для приема внутрь: 40 мг/мл — 144 долл. за 240 мл

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-272-4878

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический прогестин, по структуре близкий к прогестерону

ПОКАЗАНИЯ: стимулятор аппетита, способствует увеличению веса у пациентов с ВИЧ-инфекцией или с онкологическим заболеванием.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

СТАНДАРТНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Суспензия для приема внутрь:** 400 мг/сут (20 мл 1 раз в сутки), максимальная доза 800 мг/сут.
- **Таблетки:** 400–800 мг/сут (обычно предпочтительнее назначать в форме суспензии).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ. Контролируемое исследование с участием 271 ВИЧ-инфицированного пациента с истощением показало, что пациенты, получавшие мегестрол в дозе 800 мг/сут, прибавили в весе в среднем на 4 кг больше, чем пациенты, получавшие плацебо (*Ann Intern Med* 1994; 121:393). Однако в основном увеличение веса происходило за счет жировой ткани. В другом исследовании было обнаружено, что суточный прирост количества потребляемых калорий спустя 8 недель от начала приема препарата сохранялся не у всех пациентов (*Ann Intern Med* 1994; 121:400). Опубликованные данные относятся только к применению препарата у мужчин. В обзорной статье о применении стимуляторов аппетита у пациентов с муковисцидозом авторы не пришли к определенным выводам, однако предоставили наилучшие данные в пользу мегестрола по сравнению с дронабинолом, миртазапином и ципрогептадином (*J Hum Nutr Diet* 2007; 20:526). Мегестрол может вызывать гипогонадизм, в этом случае мужчинам его отменяют или назначают заместительную терапию тестостероном (в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели) или анаболическими стероидами и рекомендуют пациентам на фоне лечения выполнять физические упражнения на преодоление сопротивления (с отягощением) (*NEJM* 1999; 340:1740).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность**: >90%.
- **$T_{1/2}$:** 30 часов.
- **Выведение:** от 60 до 80% выделяется с мочой, от 7 до 30% — с калом.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Наиболее серьезными являются **гипогонадизм** (который может усугубить истощение), **диабет** и **недостаточность надпочечников**.
- **Наиболее часто** возникают **диарея, импотенция, сыпь, метеоризм, астения, гипергликемия** (5%).
- **Менее частые или редкие** включают туннельный синдром запястья, тромбозы, тошноту, рвоту, отеки, вагинальное кровотечение и алопецию; при приеме высоких доз препарата (от 400 мг до 1600 мг/сут) могут развиваться гиперпноэ, тяжесть в грудной клетке, небольшое повышение АД, одышка, застойная сердечная недостаточность.
- В **службу FDA по сбору информации и оповещению о побочных эффектах лекарственных препаратов** поступили сообщения о 5 случаях синдрома Кушинга, 12 случаях впервые проявившегося диабета и 17 случаях подозрения на надпочечниковую недостаточность на фоне приема мегестрола (*Arch Intern Med* 1997; 157:1651). В одной статье утверждалось, что прием мегестрола ацетата в 6 раз увеличивает риск развития тромбоза глубоких вен (*J Am Med Dir Assoc* 2003; 4:255). В другой обзорной статье была показана связь приема мегестрола и развития остеонекроза (*JAIDS* 2000; 25:19).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: не является субстратом изофермента 3А4 системы цитохрома Р450. Значимых лекарственных взаимодействий нет.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Прием прогестагенов в течение первых 4 месяцев беременности приводит к аномалиям развития половых органов у плодов мужского и женского пола.

МЕПРОН (Mepron) — см. Атоваквон (стр. 199)

МЕТАДОН (Methadone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Долофин* (Roxane) и непатентованные.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Таблетки: 5 мг — 0,10 долл., 10 мг — 0,14 долл. Обычная стоимость годового курса поддерживающей терапии метадоном составляет в среднем 180 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: опиат, препарат строгой отчетности, II категории. FDA ограничивает число врачей, имеющих право назначать курс поддерживающей терапии метадоном, теми, кто имеет лицензию на предоставление такой услуги, и теми, кто принимает участие в работе программ метадоновой поддержки. Однако врачи, имеющие лицензию, могут назначать метадон для купирования болевого синдрома.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Детоксификация** при выраженных симптомах опиатной абстиненции: начальная доза определяется исходя из степени толерантности к опиату и обычно составляет 15–20 мг; может потребоваться увеличение дозы. При назначении препарата в суточной дозе 40 мг состояние пациента обычно стабилизируется; через 2–3 дня после стабилизации состояния пациента дозу начинают снижать на 20% в сутки. Детоксификация должна быть завершена за <180 дней, иначе встает вопрос о назначении поддерживающей терапии.
- **Поддерживающая терапия,** в которой метадон, принимаемый внутрь, заменяет пациенту героин и другие морфиноподобные препараты: начальная доза 15–30 мг в зависимости от интенсивности потребления опиатов, вплоть до 40 мг/сут. В дальнейшем дозу метадона корректируют в зависимости от состояния пациента. Как правило, поддерживающая доза составляет 40–100 мг/сут, но иногда требуются более высокие дозы. В большинстве штатов максимальная ежедневная доза не может превышать 80–120 мг/сут, однако доза метадона может быть увеличена при наличии лекарственных взаимодействий (особенно при одновременном применении с EFV и NVP).
- **Примечание:** в течение первых 3 месяцев и всем пациентам, получающим метадон в дозе >100 мг/сут, необходимо приходить в клинику 6 раз в неделю для приема препарата в присутствии медработника. При хорошем соблюдении режима терапии и улучшении состояния, посещение клиники для приема препарата в присутствии медработника может быть сокращено до трех раз в неделю, при этом пациенту выдают запас препарата для самостоятельного приема, достаточного максимум на 2 дня. Спустя 2 года можно сократить количество посещений клиники до 2 раз в неделю, во время которых выдается трехдневный запас метадона. Спустя 3 года пациенту можно выдавать уже запас препарата на 6 дней, сократив количество посещений до одного раза в неделю. В исследовании DAART (приема антиретровирусной терапии в присутствии медработника), когда пациенты принимали АРТ в присутствии медработника при получении метадона, доля принятых доз АРТ в присутствии медработника строго коррелировала с вероятностью вирусологического ответа на терапию (*AIDS Patient Care STDs* 2007; 21:564).
- **Купирование болевого синдрома:** 2,5–10,0 мг внутрь каждые 3–4 часа или 5–20 мг внутрь каждые 6–8 часов при сильных хронических болях у пациентов с терминальной стадией ВИЧ-инфекции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** всасывается >90%.
- **$T_{1/2}$:** 25 часов. Продолжительность действия при повторном введении составляет 24–48 часов, однако продолжительность болеутоляющего действия короче.
- **Выведение:** метаболизируется в печени изоферментами системы цитохрома P450 (2B6>2C19>3A4). В неизмененном виде выводится с мочой; скорость выведения увеличивается при подкислении мочи; метаболиты выводятся с мочой и калом.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: см. таблицу 5.59.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- **Острая токсическая реакция:** угнетение ЦНС (ступор или кома), угнетение дыхания, слабость мышц, холодная кожа, брадикардия, гипотензия.
- **Лечение:** респираторная поддержка ± промывание желудка (даже через несколько часов после приема, поскольку метадон вызывает пилороспазм) ± налоксон (однако действие налоксона может закончиться раньше, чем восстановится функция дыхательного центра, поэтому может потребоваться повторное введение препарата; кроме того, налоксон может спровоцировать развитие острого синдрома отмены).
- **Хроническое токсическое действие:** толерантность/физическая зависимость с синдромом абстиненции после отмены препарата, который развивается через 3–4 дня после приема последней дозы. У пациента появляются слабость, тревога, анорексия, бессонница, боли в животе, головные боли, повышенное потоотделение, чередование приливов жара и холода. **Лечение:** детоксификация.
- Удлинение интервала QTc.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Не назначать в течение первого триместра, а в течение последующих триместров (6 месяцев) применять с осторожностью, время от времени, в небольших дозах.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.59. Лекарственные взаимодействия метадона (см. обзорную статью: Curr HIV/AIDS 2010; 7:152)

Лекарственный препарат	Изменения уровней (AUC) метадона	Изменения уровней (AUC) препарата, применяемого одновременно с метадоном	Комментарии
НИОТ			
ABC	AUC ↓ на 22%	↓ Cmax	Необходимость коррекции доз маловероятна
AZT	Не изменяются	AUC AZT ↑ на 43%	Отслеживать токсические эффекты AZT
3TC	Не изменяются	—	Стандартные дозы
ddI	Не изменяются	ddI EC – без изменений	Предпочтительно назначать диданозин в кишечнорастворимых капсулах (ddI EC)
d4T	Не изменяются	AUC ↓ на 23%	Коррекция дозы не требуется
TDF	Не изменяются	Не изменяются	Стандартные дозы
DLV	Нет данных; может ↑	Не изменяются	Применять DLV в стандартной дозе; отслеживать токсические эффекты метадона
ННИОТ			
EFV	AUC ↓ на 52%	Нет данных	Вероятно, потребуется ↑ дозу метадона
NVP	AUC ↓ на 41%	Не изменяются	Часто синдром отмены
ETR	Не изменяются	Не изменяются	Коррекция доз не требуется; отслеживать проявления синдрома отмены
ИП			
DRV/r	AUC ↓ на 16%	—	Отслеживать проявления синдрома отмены
FPV/r	AUC ↓ на 16%	↓ на 25%	Отслеживать проявления синдрома отмены
SQV/r	↓ на 10–20% при приеме SQV/r	Не изменяются	SQV/r 1000/100 2 раза в сутки
ATV	Не изменяются	Не изменяются	ATV: эмпирически коррекция дозы не требуется. ATV/r: нет данных; наблюдение
TPV/r	AUC ↓ на 48%	Не изменяются	Эмпирически требуется коррекция дозы; наблюдение; возможно, потребуется увеличить дозу метадона
IDV	Не изменяются	Не изменяются	Стандартные дозы
LPV/r	↓ на 25–50%	↓	Наблюдение; возможно, потребуется увеличить дозу метадона (противоречивые данные)
NFV	AUC ↓ на 40%	Не изменяются	Наблюдение. Синдром отмены возникает редко.
Прочие			
MVC	Нет данных	Нет данных	Взаимодействие маловероятно
RAL	Не изменяются	Не изменяются	Стандартные дозы
Флуконазол	↑ на 30%	Не изменяются	Отслеживать токсические эффекты метадона
Рифампин	↓↓	Не изменяются	Необходимо увеличить дозу метадона
Рифабутин	Не изменяются	Не изменяются	Коррекция дозы не требуется
Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал	↓↓	Не изменяются	Возможно, потребуется увеличить дозу метадона

МИЦЕЛЕКС (Mycelex) — см. Клотримазол (стр. 213)

МИКОБУТИН (Mycobutin) — см. Рифабутин (стр. 339)

МИКОСТАТИН (Mycostatin) — см. Нистатин (стр. 319)

НебуПент (NebuPent) — см. Пентамидин (стр. 324)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

НЕЛФИНАВИР (Nelfinavir, NFV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Viracept* (ViiV Healthcare)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки по 250 и 625 мг; порошок для приема внутрь, 50 мг/мл, 74,15 долл. за флакон 144 г.
- **Режимы дозирования:** 1250 мг 2 раза в сутки (таблетки); 25 мл 2 раза в сутки (раствор для приема внутрь).
- **СОЦ:** 844,20 долл. в месяц.

ПРИЕМ ВО ВРЕМЯ ЕДЫ приводит к увеличению концентрации препарата в 2–3 раза; принимать во время еды, предпочтительно с жирной пищей.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации отсутствуют; применять с осторожностью.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при комнатной температуре (15–30°C).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-777-6637

ПРЕИМУЩЕСТВА: большой опыт применения; хорошо переносится при беременности.

НЕДОСТАТКИ: меньшая эффективность по сравнению с большинством АРВ препаратов; необходимость принимать с жирной пищей; диарея; добавление ритонавира не приводит к эффективному повышению уровней нелфинавира.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: (см. таблицу 5.60)

Таблица 5.60. Клинические исследования с участием пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200 или <400 копий/мл
Combine (*Antiviral Ther* 2002; 7:81)	NFV/AZT/3TC	70	48	50%	60%
	NVP/AZT/3TC	72		65%*	75%*
SOLO (*AIDS* 2004; 18:1529)	FPV/r (1400/200 мг 1 раз в сутки)/AZT/3TC	322	48	56%	68%
	NFV (1250 мг 2 раза в сутки)/AZT/3TC	327		42%	65%
NEAT (*JAIDS* 2004; 35:22)	FPV (1400 мг 2 раза в сутки)/AZT/3TC	166	48	58%	66%*
	NFV (1250 мг 2 раза в сутки)/AZT/3TC	83		42%	51%
ACTG 384 (*NEJM* 2003; 349:2293)	EFV/3TC/AZT	155	48		88%*
	NFV/3TC/AZT	155			67%
	NFV/EFV/3TC/AZT	178			84%
INITIO (*Lancet* 2006; 368:287)	EFV/ddI/d4T	188	192	74%	
	NFV/ddI/d4T	162		62%	
	EFV/NFV/ddI/d4T	155		62%	
Abbott M98-863 (*NEJM* 2002; 346:2039)	LPV/r/d4T/3TC	326	48	67%*	75%*
	NFV/d4T/3TC	327		52%	63%
BMS 008 (*JAIDS* 2004; 36:684; вкладываемая в упаковку аннотация к препарату Реатаз)	ATV/d4T/3TC	181	48	33%	67%
	NFV/d4T/3TC	91		38%	59%

* Значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Основная мутация резистентности к нелфинавиру — D30N, которая вызывает фенотипическую резистентность к нелфинавиру, но не к другим ингибиторам протеазы (*AAC* 1998;

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

42:2775). Однако может возникать и мутация L90M, которая, в отличие от мутации 30N, обеспечивает перекрестную резистентность ко всем ИП, кроме TPV/r и DRV/r. Прочие менее важные или второстепенные мутации — 10F/I, 36I, 46I/L, 71V/T, 77I, 82A/F/T/S, 84V, 88D/S.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 20–80% при приеме во время еды. Жирная пища увеличивает всасывание препарата в 2–3 раза.
- **$T_{1/2}$:** 3,5–5 часов (из сыворотки крови).
- **Проникновение в ЦНС:** в СМЖ не обнаруживается (*JAIDS* 1999; 20:39) (см. стр. 501).
- **Выведение:** главным образом метаболизируется изоферментами 2C19 (основной путь метаболизма) и 3A4 (второстепенный путь метаболизма) системы цитохрома P450. Ингибирует изофермент 3A4. Только 1–2% обнаруживаются в моче; до 90% выделяется с калом, преимущественно в виде гидроксилированного метаболита, обозначаемого M8, который так же активен против ВИЧ, как и нелфинавир (*AAC* 2001; 45:1086).
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется. При гемодиализе нелфинавир удаляется, поэтому важно принимать препарат после сеанса гемодиализа (*AIDS* 2000; 14:89). Препарат не удаляется при перитонеальном диализе (*JAC* 2000; 45:709).
- **Коррекция дозы при печеночной недостаточности:** при тяжелых заболеваниях печени целесообразно контролировать уровни препарата (МСК). Судя по всему, аутоиндукция метаболизма нелфинавира уменьшается при остром заболевании печени; наблюдается также снижение уровня активного метаболита M8. При приеме стандартных доз могут обнаруживаться как высокие, так и низкие уровни препарата в крови.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Диарея.** Примерно у 10–30% из 1500 пациентов, получающих нелфинавир, развивается секреторная диарея, которая характеризуется низкой осмолярностью каловых масс и высоким содержанием в кале ионов натрия, что, возможно, обусловлено секрецией хлоридов (7-я конференция CROI, Сан-Франциско, 2000 г.: тезисы 62). Методы лечения включают применение нескольких недорогих (4–10 долл. в месяц) безрецептурных препаратов, в том числе овсяных отрубей (1500 мг 2 раза в сутки), порошка оболочки семян подорожника (1 чайная ложка 1–2 раза в сутки), лоперамида (4 мг, затем 2 мг после каждого жидкого стула, вплоть до 16 мг/сут) или кальция 500 мг 2 раза в сутки. В некоторых случаях наступает улучшение на фоне приема панкреатических ферментов (1–2 таблетки во время еды) стоимостью 30–111 долл. в месяц (*CID* 2000; 30:908).
- **Побочные эффекты, характерные для всей группы препаратов:** липодистрофия, повышение уровней триглицеридов и (или) холестерина, гипергликемия с инсулинорезистентностью и сахарный диабет 2-го типа, остеопороз и, возможно, усиление кровоточивости при гемофилии (*HIV Med* 2006; 7:85).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Препараты, которые нельзя назначать одновременно с нелфинавиром: симвастатин, ловастатин, рифампин, астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, мидазолам, триазолам, производные алкалоидов спорыньи, препараты зверобоя, амиодарон, хинидин и **ингибиторы протонной помпы.**

Препараты, режим дозирования которых требует коррекции при одновременном приеме с нелфинавиром: противосудорожные препараты (фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин), оральные контрацептивы, силденафил (не более 25 мг/48 часов), **рифабутин** (уменьшить дозу рифабутина до 150 мг в сутки и увеличить дозу нелфинавира до 1000 мг 3 раза в сутки), **метадон** (коррекция доз не требуется), **статины** (применять правастатин или розувастатин), **кларитромицин** (уменьшить дозу кларитромицина при почечной недостаточности, при клиренсе креатинина <30 мл/мин), **азолы** (см. стр. 202), ИП и ННИОТ (см. таблицу 5.61), **колхицин**: NFV повышает уровни колхицина, **бупренорфин**: значимых лекарственных взаимодействий нет, применять в стандартных дозах.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.61. Комбинации нелфинавира с ИП и ННИОТ

Лекарственный препарат	Рекомендации
RTV, SQV, FPV, IDV	Недостаточно данных
NVP, EFV, RAL	Стандартные дозы
LPV/r, DRV/r, ETR, TPV/r	Не назначать одновременно
MVC	MVC 150 мг 2 раза в сутки

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. Тератогенный эффект в экспериментах на животных не выявлен. Долгосрочные исследования канцерогенности на животных показали рост опухолей у крыс, получавших дозы ≥300 мг/кг; степень проникновения через плаценту неизвестна. Накоплен обширный клинический опыт, подтверждающий безопасность применения препарата при беременности. По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности, частота рождения детей с пороками развития у матерей, получавших нелфинавир в первом триместре беременности, составила 3,8% (45 случаев на 1182 беременности) (данные сайта www.apregistry.com на 1 января 2011 года). При приеме нелфинавира в дозе 750 мг 3 раза в сутки концентрации препарата в крови у беременных варьировали в широких пределах, но были в целом ниже, чем у небеременных женщин. При приеме препарата в дозе 1250 мг 2 раза в сутки достигался адекватный уровень препарата в сыворотке крови за исключением вариабельных концентраций в третьем триместре (*CID* 2004; 39:736). В клинических стандартах DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у беременных нелфинавир рекомендуется применять как альтернативный ИП в дозе 1250 мг 2 раза в сутки.

НЕЙПОГЕН (Neupogen) — см. Г-КСФ (стр. 277)

НЕВИРАПИН (Nevirapine, NVP)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Вирамун и Вирамун XR* (Boehringer Ingelheim)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ)

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки по 200 мг; раствор для приема внутрь, 50 мг/мл (флакон 240 мл по цене 133,02 долл.); таблетки замедленного высвобождения *Вирамун XR* по 400 мг.
- **Режимы дозирования:** 200 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель (вводный период), затем 200 мг 2 раза в сутки (обычные таблетки) или таблетка с замедленным высвобождением (XR) 400 мг 1 раз в сутки. После временной отмены терапии продолжительностью >7 дней необходимо вновь начать с приема 200 мг/сут. Если в первые 2 недели приема препарата появляется сыпь, не следует увеличивать дозу до исчезновения сыпи и следует исключить гепатит. Вводный период приема препарата в дозе 200 мг/сут не должен превышать 28 дней. В случае замены EFV на NVP тактику повышения дозы применять не нужно; NVP начинают принимать сразу в дозе 400 мг в сутки (*AIDS* 2004; 18:572).
- **СОЦ:** 614,24 долл./мес (таблетки по 200 мг); 20,47 долл. за одну таблетку или 614,24 долл. за 30 таблеток (месячный запас); лечение новыми таблетками XR стоит столько же, сколько лечение обычными таблетками.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ. 1) Не назначать NVP в составе схемы начальной терапии женщинам с исходным количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл$^{-1}$ и мужчинам с исходным количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл$^{-1}$ из-за высокой вероятности развития симптоматического гепатита. 2) См. рекомендации по прекращению приема NVP на стр. 121.

ПРИЕМ ПИЩИ не оказывает значимого влияния на всасывание препарата.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: Пациенты, находящиеся на диализе, должны получать дополнительно 200 мг NVP после каждого сеанса диализа.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: не назначать невирапин пациентам с заболеванием печени тяжелой или умеренной степени тяжести (класса B или C по шкале Чайлда-Пью).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРЕКРАЩЕНИЕ ПРИЕМА NVP-СОДЕРЖАЩЕЙ СХЕМЫ АРТ

При одновременном прекращении приема всех антиретровирусных препаратов, входящих в NVP-содержащую схему АРТ, вызывает опасения период «монотерапии» NVP, обусловленный длительным периодом полувыведения этого препарата. В исследовании фармакокинетики NVP определялся в крови через неделю после прекращения приема препарата у 83% пациентов и через 2 недели после прекращения приема препарата у 25% пациентов (*AIDS* 2007; 21:733). Рекомендуется после прекращения приема невирапина продолжать прием базовой комбинации НИОТ в течение 7–10 дней (клинические стандарты DHHS 2011 г.) либо заменить невирапин на усиленный ритонавиром ИП и продолжать прием получившейся схемы АРТ в течение 2–4 недель, а затем прекратить прием всех препаратов одновременно.

ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТАМ: 800-556-8317 (пн–пт, 7:30–17:30 по центральному поясному времени)

ПРЕИМУЩЕСТВА: большой опыт применения; результаты клинического исследования 2NN показали, что NVP близок к EFV по силе противовирусного действия; нет зависимости от приема и состава пищи; NVP в меньшей степени влияет на уровни липидов крови, чем EFV; наиболее дешевый «третий препарат». Невирапин является безопасным и эффективным препаратом для профилактики перинатальной передачи ВИЧ в условиях ограниченных ресурсов. В Кокрановском обзоре (2010 г.) был сделан вывод о том, что EFV и NVP одинаково эффективны (в комбинации с двумя НИОТ) для начальной терапии (*Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8:12:CD004246). Результаты ретроспективного анализа данных когортного исследования EuroSIDA также показали, что по длительности вирусологического ответа NVP сравним с EFV и LPV/r (*HIV Med* 2010; 12:259).

НЕДОСТАТКИ: высокая частота развития тяжелого лекарственного гепатита у ранее не получавших АРТ женщин, у которых на момент начала лечения количество лимфоцитов CD4 превышало 250 мкл$^{-1}$, высокая частота развития лекарственной сыпи, включая токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса–Джонсона; единичная мутация часто обеспечивает полное отсутствие лечебного эффекта; перекрестная резистентность к ETR чаще возникает при неэффективности схем с NVP, чем при неэффективности схем с EFV; прием одной дозы невирапина для профилактики перинатальной передачи ВИЧ может привести к формированию резистентности. Об эффективности EFV накоплено больше данных.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: см. таблицу 5.62.

Таблица 5.62. Клинические исследования с участием пациентов, ранее не получавших АРВ препараты

Исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200 или <400 копий/мл
Atlantic (*AIDS* 2000; 15:2407)	NVP/ddI/d4T	89	48	54%*	58%
	IDV/ddI/d4T	100		55%*	57%
	3TC/ddI/d4T	109		46%	59%
Combine (*Antiviral Ther* 2002; 7:81)	NVP/AZT/3TC	72	48	65%	75%
	NFV/AZT/3TC	70		50%	60%
2NN (*Lancet* 2004; 363:1253)	NVP 400 мг 1 раз в сутки/3TC/d4T	220	48	70%	—
	NVP 200 мг 2 раза в сутки/3TC/d4T	387		65%†	
	EFV/3TC/d4T	400		70%	
	EFV/NVP/3TC/d4T	209		63%†	
ARTEN (49-я конференция *ICAAC*, 2009 г.; тезисы H924C)	NVP+TDF/FTC	376	48	67%	—
	ATV/r+TDF/FTC	193		65%	
NEWART (*JAIDS* 2010; 13[S4]:P4)	NVP+TDF/FTC	75	48	61%	—
	ATV/r+TDF/FTC	77		64%	
VERxVE (Gathe, конференция ICAAC 2010 г.: тезисы H204)	NVP IR+TDF/FTC	506	48	65%	—
	NVP XR+TDF/FTC	505		80%	

* Значимо выше, чем в группе сравнения (p <0,05). Значение p для исследования Combine составило 0,06.
† Для NVP не были выполнены критерии не меньшей эффективности.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **2NN —** опорное сравнительное исследование эффективности EFV и NVP (см. таблицу 5.62). Согласно результатам ITT-анализа, через 48 недель частота вирусологического ответа на схему, включающую NVP (2 раза в день), и на схему, содержащую EFV, была сопоставима: вирусная нагрузка <50 копий/мл была достигнута у 65% и 70% пациентов соответственно. Различие в эффективности не было статистически значимым, однако не удалось доказать, что NVP обладает не меньшей эффективностью, чем EFV, с применением критериев FDA. Частота развития клинического гепатита при приеме NVP 1 р/сут, NVP 2 р/сут, EFV и NVP/EFV составила 1,4%, 2,1%, 0,3% и 1,0% соответственно. У пациентов, получавших невирапин, чаще развивалось лекарственное поражение печени (9,6% по сравнению с 3,5%), и токсичность невирапина стала причиной смерти двух пациентов (*Lancet* 2004; 363:1253). При режиме приема невирапина 1 раз в сутки гепатотоксичность препарата проявлялась чаще (13,6%); частота вирусологического ответа при применении комбинации EFV/NVP была ниже, чем при применении только EFV.
- **Исследование NEWART:** 152 ранее не получавших АРТ пациента с исходным количеством лимфоцитов CD4 <250 мкл$^{-1}$ (женщины) или <400 мкл$^{-1}$ (мужчины) были рандомизированы в группы приема NVP (в стандартной дозе) и приема ATV/r (каждый препарат назначался в комбинации с TDF/FTC) (*JAIDS* 2010; 13:Suppl 4:P4). Через 48 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл была достигнута у 61% пациентов в группе приема NVP и у 65% пациентов в группе приема ATV/r.
- **ARTEN**: ранее не получавшие АРТ пациенты с подходящими исходными количественными показателями лимфоцитов CD4 (<250 мкл$^{-1}$ для женщин или <400 мкл$^{-1}$ для мужчин) были рандомизированы в группы приема NVP+TDF/FTC и ATV/r+TDF/FTC (Johnson M., конференция ICAAC 2009 г.; тезисы H924C). Пациенты, получавшие NVP, были рандомизированы в группы приема NVP в режиме 400 мг 1 раз в сутки и 200 мг 2 раза в сутки. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1:1, однако данные для двух групп приема NVP при анализе были объединены, и через 48 недель показатели частоты вирусологического ответа (доли пациентов с вирусной нагрузкой <50 копий/мл) были сопоставимыми — 67% в группе NVP и 65% в группе ATV/r (см. таблицу 5.62). Частота вирусологической неэффективности при приеме NVP 2 раза в сутки составила 13%, а при приеме NVP 1 раз в сутки — 11%. Темп снижения вирусной нагрузки и время достижения вирусологического ответа были значимо лучше в группе приема NVP. Средний прирост количества лимфоцитов CD4 за первый год составил +193 мкл$^{-1}$ в обеих группах. Частота отмены терапии вследствие неадекватной реакции на лечение, в том числе из-за побочных эффектов или невыполнения указанных в протоколе исследования критериев эффективности, была существенно выше в группе приема NVP (13,6% и 3,6% соответственно). Из побочных эффектов NVP чаще всего развивалась сыпь, хотя случаев сыпи 4-й степени тяжести зарегистрировано не было.
- **VERxVE**: в этом исследовании сравнивались новая лекарственная форма NVP замедленного высвобождения (таблетки XR 400 мг для приема 1 раз в сутки, *Вирамун XR*) и обычные таблетки NVP немедленного высвобождения (таблетки 200 мг для приема 2 раза в сутки). В исследовании участвовало 1013 ранее не получавших АРТ пациентов. Все пациенты получали также комбинацию TDF/FTC. Критериями включения были отсутствие исходной резистентности вируса и количество лимфоцитов CD4 <250 мкл$^{-1}$ (женщины) и <400 мкл$^{-1}$ (мужчины). Медианная исходная вирусная нагрузка составила 4,7 lg копий/мл, а среднее количество лимфоцитов CD4 — 228 мкл$^{-1}$ (Gath J., 18-я конференция IAC, 2010 г., Вена; тезисы THBB 202; Gath J., 50-я конференция ICAAC 2010 г.: тезисы H1808). Через 48 недель частота вирусологического ответа (вирусная нагрузка <50 копий/мл) была незначимо выше в группе, получавшей таблетки NVP с замедленным высвобождением: 81% и 76% соответственно для всех участников исследования; 73% и 71% соответственно для подгрупп с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл. Результаты фармакокинетических исследований показали, что минимальные уровни NVP при приеме таблеток XR 1 раз в сутки были ниже, чем при приеме обычных таблеток 2 раза в сутки, но тем не менее более чем в 13 раз превышали величину IC_{90} для ВИЧ дикого типа.
- **Смена терапии**
  - ◊ **Замена EFV-содержащей схемы на NVP-содержащую схему АРТ по причине непереносимости EFV:** в исследовании ACTG 5095 допускалась замена EFV на NVP в случае непереносимости EFV. Основания для замены EFV были следующими: токсическое действие на ЦНС у 47 пациентов, сыпь у 18 пациентов и «другие побочные эффекты» у 5 пациентов. Медианное количество лимфоцитов CD4 на момент замены схемы терапии составило 323 мкл$^{-}$

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

[1]. Исчезновение симптомов со стороны ЦНС отмечалось у 46 из 47 пациентов, а исчезновение сыпи — у 6 из 15 пациентов. Из 70 пациентов, которым заменили схему терапии, 15 (21%) пациентов впоследствии прекратили прием NVP по причине побочных эффектов, в том числе из-за развития гепатотоксичности 3–4-й степени тяжести у 10 пациентов. У 41 (67%) из 67 пациентов через 24 недели был достигнут вирусологический ответ (*CID* 2010; 50:787).

- **Переход от ИП-содержащей схемы к NVP-содержащей схеме АРТ**: по результатам анализа данных различных исследований «переход от ИП-содержащей схемы АРТ к NVP-содержащей схеме АРТ можно осуществить безопасно для пациента с сохранением вирусологического ответа… без ущерба для состояния иммунной системы… и с пользой для метаболических процессов» (*HIV Med* 2006; 7:537). Такая смена терапии характеризуется хорошими вирусологическими показателями, быстрым улучшением липидного баланса и снижением инсулинорезистентности, при этом половина пациентов отмечает уменьшение симптомов липодистрофии (*AIDS* 1999; 13:805; *JAIDS* 2001; 27:229; *AIDS* 2000; 14:807).
- В исследовании **ATHENA** участвовали 125 пациентов, которые перешли к схеме АРТ с невирапином, и 321 пациент, которые продолжали прием ИП-содержащей схемы АРТ. Критерием включения в исследование было снижение вирусной нагрузки до уровня <500 копий/мл на фоне приема ИП-содержащей схемы АРТ. Неудача лечения по причине токсичности, потребовавшей замену схемы лечения (36%), и недостаточный вирусологический ответ на терапию (6%) чаще наблюдались в группе, продолжавшей лечение ИП (*JID* 2002; 185:1261).
- **Переход на схемы, содержащие невирапин или эфавиренз:** ретроспективный анализ данных 162 пациентов, получавших АРТ на основе ИП, которые были рандомизированы в группы, получавшие схемы либо с невирапином, либо с эфавирензом для «спасения» или «упрощения режима приема препаратов». Среди пациентов, у которых замена схемы терапии была с целью упрощения режима приема препаратов, у 36 из 55 (65%) через 48 недель вирусологический ответ сохранялся, и частота вирусологического ответа при применении NVP и EFV была сопоставима. Среди пациентов, у которых замена схемы терапии проводилась с целью «спасения», вирусологический ответ был достигнут у 13 из 58 (22%) в группе невирапина и у 19 из 49 (38%) в группе эфавиренза (*HIV Clin Trials* 2003; 4:244).
- **NEFA —** рандомизированное клиническое исследование с участием 460 пациентов, получавших ИП-содержащие схемы АРТ. Все пациенты были рандомизированы в группы приема либо абакавира, либо невирапина, либо эфавиренза (каждый препарат назначался в комбинации с двумя НИОТ). Через 48 недель вирусологическая неэффективность была зарегистрирована у 13%, 10% и 6% пациентов соответственно (p=0,1). Ни в одной группе не наблюдалось уменьшения проявлений липодистрофии (*NEJM* 2003; 349:1036).
- **Высокая исходная вирусная нагрузка:** анализ данных 6 исследований, включавших в общей сложности 416 пациентов, получавших невирапин, показал, что снижение вирусной нагрузки до уровня <500 копий/мл при исходной величине этого показателя больше и меньше 100 000 копий/мл наблюдалось у 83% и 89% соответственно (*HIV Clin Trials* 2001; 2:317).
- **TENOR:** исследование в одной группе из 70 пациентов, получавших начальную терапию по схеме NVP (400 мг/сут) + TDF/FTC или перешедших на прием этой схемы по причине непереносимости предыдущей схемы. Через 72 недели прием этой схемы продолжали 52 (74%) пациента, при этом вирусная нагрузка <400 копий/мл была зарегистрирована у 84% из них (*Eur J Med Res* 2009; 14:516).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. На фоне монотерапии происходит быстрое формирование резистентности высокого уровня; основные мутации гена, кодирующего обратную транскриптазу — 103N, 100I, 181C/I, 188C/L/H, 190A — увеличивают IC_{90} более чем в 100 раз (*JAIDS* 1995; 8:141; *JID* 2000; 181:904). Практически всегда выявляется перекрестная резистентность к эфавирензу. NVP с большей вероятностью, чем EFV, способствует селекции штамма, резистентного к ETR, по причине закрепления мутаций Y181I/C. Сочетание длительного периода полувыведения невирапина из организма и низкого генетического барьера вируса к возникновению резистентности к невирапину способствуют формированию резистентности вируса в двух клинических ситуациях, описанных ниже, что вызывает большие опасения у специалистов.

Наиболее интенсивно изучалось формирование резистентности после **приема одной дозы невирапина для профилактики перинатальной передачи ВИЧ**, режима перинатальной химиопрофилактики, широко применяющегося в развивающихся странах. Клиническое исследование HIVNET 012 показало, что этот режим профилактики высокоэффективен в отношении снижения риска передачи

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ВИЧ, однако исследования вируса на резистентность, проведенные с использованием стандартных методов, выявили мутации резистентности вируса у 19% женщин, получавших невирапин в родах. В исследовании PACTG 316 у 14 (15%) из 95 женщин, получавших невирапин в родах, сформировались мутации резистентности вируса к NVP через 6 недель после родов (*JID* 2002; 186:181). Последующие исследования с применением методики ПЦР в реальном времени, предназначенной для выявления мутаций резистентности у недоминирующих штаммов ВИЧ, составляющих не менее 0,2% от общей популяции, выявили присутствие штаммов с мутацией K103N еще у 40% женщин (*JID* 2005; 192:16). Частота обнаружения мутаций зависела от принадлежности вируса к определенному подтипу (Клайду): Клайд C — 69%; Клайд D — 36%; Клайд A —19% (*JAIDS* 2006; 42:610). **Мутации резистентности также обнаруживались у штаммов ВИЧ, выделенных из крови рожденных ВИЧ-инфицированными матерями детей, и у штаммов ВИЧ, выделенных из грудного молока** (*JID* 2005; 192:1260). Клинические последствия этих наблюдений неясны, однако, по результатам одного исследования, у женщин, получавших невирапин в родах, схемы с невирапина, назначенные впоследствии для лечения ВИЧ-инфекции, были менее эффективны, чем у женщин, которые не получали невирапин ранее (*NEJM* 2004; 351:217). Тем не менее, согласно последним публикациям, через 6–12 месяцев мутации к ННИОТ уже не выявлялись даже у минорных штаммов ВИЧ (*NEJM* 2007; 356:135) (см. стр. 159).

Вторая клиническая ситуация, в которой необходимо учитывать риск формирования резистентности к невирапину — **отмена схемы АРТ. с невирапина** (при одновременном прекращении приема всех препаратов). Гипотетически, длительный период полувыведения невирапина должен привести к тому, что в течение некоторого времени будет сохраняться эффект «монотерапии невирапина» (см. выше).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 93%; не меняется при приеме во время еды или натощак, приеме диданозина или антацидных средств.
- **$T_{1/2}$:** 25–30 часов.
- **Проникновение в ЦНС:** уровни в СМЖ составляют около 45% от пикового уровня в сыворотке крови (соотношение СМЖ: плазма = 0,45). Степень проникновения в ЦНС самая высокая (препарат относится к четвертой категории из четырех) (*Neurology* 2011; 76:693).
- **Грудное молоко:** в грудном молоке определяется значимая концентрация невирапина (3TC также выделяется с грудным молоком, AZT не проникает в грудное молоко) (*AAC* 2009; 53:1170).
- **Метаболизм:** метаболизируется с помощью цитохрома P450 (изофермент 3A4) с образованием гидроксилированных метаболитов, которые выводятся преимущественно с мочой (около 80% дозы, принятой внутрь). Невирапин ускоряет собственный метаболизм, индуцируя изофермент 3A4 цитохрома P450, поэтому через 2–4 недели терапии период полувыведения невирапина из плазмы уменьшается с 45 до 25 часов (*JID* 1995; 171:537).
- **Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности:** невирапин интенсивно метаболизируется в печени. NVP противопоказан при умеренном или тяжелом заболевании печени по причине гепатотоксичности. Метаболиты NVP в основном выводятся почками; в моче содержится <5% неизмененного препарата. При почечной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется. Пациенты, находящиеся на диализе, должны получать дополнительно 200 мг NVP после каждого сеанса диализа (информация из аннотации, вкладываемой в упаковку препарата, раздел 8.6, июнь 2008 г.).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Предостережения FDA в черной рамке**:
  - ◊ Тяжелое, угрожающее жизни и в некоторых случаях приводящее к летальному исходу лекарственное поражение печени (см. далее).
  - ◊ Тяжелая, угрожающая жизни и в некоторых случаях приводящая к летальному исходу кожная реакция (см. далее).
- **Гепатотоксичность.** Раннее лекарственное поражение печени (гепатит) обычно развивается в первые 6 недель терапии и, судя по всему, является проявлением реакции гиперчувствительности, которая может протекать с DRESS-синдромом (лекарственной сыпью, эозинофилией и общими (системными) симптомами). Отличия данного побочного эффекта от простого повышения актив-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ности трансаминаз до значений, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 3 раза («трансаминита»), которое наблюдается на фоне приема ИП и эфавиренза, состоят в том, что он даже при раннем выявлении и незамедлительной отмене препарата может прогрессировать до некроза печени с летальным исходом, особенно у женщин. Частота симптоматического гепатита у женщин с количеством лимфоцитов CD4 ≥250 мкл$^{-1}$ на момент начала терапии составляет 11%, а у женщин с меньшим количеством лимфоцитов CD4 — 0,9%. Риск развития лекарственного гепатита у мужчин выше, если на момент начала терапии количество лимфоцитов CD4 ≥400 мкл$^{-1}$, однако частота развития данного побочного эффекта меньше — 6,4% по сравнению с 1,2% мужчин, у которых количество лимфоцитов CD4 <400 мкл$^{-1}$. По-видимому, наличие хронического вирусного гепатита B или C не влияет на риск развития лекарственного поражения печени (*JID* 2005; 191:825). Патогенез развития этой реакции неизвестен, однако связь с высоким количеством лимфоцитов CD4 позволяет предположить иммунный механизм поражения печени; предполагается наличие генетической предрасположенности (*CID* 2006; 43:783). Известно как минимум о шести случаях смерти беременных, получавших непрерывно схемы АРТ с невирапином (*JAIDS* 2004; 36:772). Согласно клиническим стандартам DHHS 2011 года, невирапин не следует назначать ранее не получавшим АРВ препараты женщинам, у которых количество лимфоцитов CD4 >250 мкл$^{-1}$, и ранее не получавшим АРВ препараты мужчинам, у которых количество лимфоцитов CD4 >400 мкл$^{-1}$. Кроме того, CDC опубликовали предостережение о недопустимости применения невирапина для постконтактной профилактики, поскольку у двух медицинских работников на фоне приема невирапина с целью ПКП развились тяжелые гепатиты; одному из медицинских работников потребовалась трансплантация печени (*Lancet* 2001; 357:687; *MMWR* 2001; 49:1153). Эти опасения не относятся к применению однократной дозы невирапина в родах для профилактики перинатальной передачи ВИЧ, а также к случаям замены любой схемы АРТ на NVP-содержащую схему АРТ у пациентов с высокими показателями количества лимфоцитов CD4. У некоторых пациентов, получающих невирапин, нарушения функции печени возникают позже; в этом случае наблюдается гепатит, характеризующийся более доброкачественным течением и похожий на гепатит, развивающийся при приеме других антиретровирусных препаратов. Этот гепатит характеризуется повышением активности трансаминаз, обычно протекает бессимптомно, развивается примерно у 10% пациентов, получающих невирапин, чаще у больных хроническими гепатитами B или C (*CID* 2004; 39:1083). Рекомендации в отношении раннего тяжелого поражения печени включают частое определение показателей функции печени в первые 12–18 недель терапии, предупреждение пациента и незамедлительную отмену невирапина при подозрении на развитие этого побочного эффекта. Рекомендации в отношении позднего бессимптомного повышения активности трансаминаз четко не определены, однако многие специалисты рекомендуют отменять невирапин, если активность АЛТ повышается до значений, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 5 или более чем в 10 раз (*Hepatology* 2002; 35:182). Обратите внимание, что частота развития гепатотоксичности существенно отличается в разных географических регионах, однако в исследованиях наиболее крупных серий случаев частота гепатотоксичности 3-й степени тяжести или повышения активности печеночных ферментов до величин, более чем в 3–5 раз превышающих верхнюю границу нормы, колеблется в диапазоне 4–13%, и некоторым исследователям не удалось обнаружить зависимости величины риска от пола или исходного количества лимфоцитов CD4 (*JAIDS* 2004; 35:495; *HIV Med* 2010; 11:650; *JID* 2005; 191:825; *Drug Saf* 2007; 30:1161; *HIV Med* 2008; 9:221; *HIV Med* 2010; 11:334).

- **Сыпь.** Сыпь возникает примерно у 17% пациентов; как правило, это макулопапулезная или эритематозная сыпь, которая может сопровождаться зудом и локализуется на туловище, лице и конечностях. Некоторые пациенты с сыпью нуждаются в госпитализации, а у 7% от общего числа пациентов требуется отмена препарата; этот показатель составил 4,3% для получавших DLV, 1,7% для получавших EFV и 26% для получавших ETR (аннотация, вкладываемая в упаковку препарата, *Настольный справочник врача* [*Physicians' Desk Reference*]). Частота тяжелой сыпи (3–4 степени тяжести по классификации побочных эффектов) в клиническом исследовании 2NN составила 6% у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$ и 1–2% у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ (*AIDS* 2005; 19:463). Препараты группы ННИОТ следует отменять в случаях появления сыпи, сопровождающейся лихорадкой, конъюнктивитом, отеками, болями в суставах и недомоганием, а также при появлении пузырей и поражении слизистых оболочек. Стероиды неэффективны (*JAIDS* 2003; 33:41). Сообщалось о случаях развития синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза и о трех летальных исходах в

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

связи с сыпью, вызванной приемом невирапина (*Lancet* 1998; 351:567). Получены доказательства того, что невирапин стимулирует продукцию гамма-интерферона лимфоцитами CD4, что приводит к возникновению сыпи (*J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331:836). Пациентов с сыпью всегда следует обследовать на наличие лекарственного гепатита, поскольку эти побочные эффекты часто сочетаются. При анализе данных 122 пациентов, у которых на фоне приема невирапина возникла лекарственная сыпь и которым заменили NVP-содержащую схему на EFV-содержащую схему АРТ, было обнаружено, что у 10 из них возникла сыпь также на фоне приема эфавиренза (8%), при этом частота случаев вызванной эфавирензом сыпи составила 20% среди пациентов с тяжелыми формами сыпи, вызванной невирапином (*HIV Med* 2006; 7:378).

- **Влияние на уровни липидов крови.** По результатам клинического исследования D:A:D NVP повышает уровень холестерина ЛПВП, уменьшает отношение уровня общего холестерина к уровню холестерина ЛПВП и не увеличивает риск возникновения острых сердечно-сосудистых нарушений (*Drugs* 2006; 66:1971).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Невирапин, подобно рифампину, индуцирует изофермент 3А4 системы цитохрома Р450. Максимальный индуцирующий эффект развивается на 2–4 неделе после начала терапии.

- **Лекарственные препараты, которые противопоказаны или не рекомендуются для одновременного применения: рифампин, кетоконазол, препараты зверобоя, рифапентин и атазанавир.**
- **Одновременное применение с антиретровирусными препаратами**: см. таблицу 5.63.

Таблица 5.63. Рекомендованные режимы дозирования при применении комбинаций NVP и ИП

ИП	Уровень ИП	Уровень невирапина	Рекомендованный режим
IDV	↓ на 28%	Без изменений	IDV 1000 мг каждые 8 часов + NVP в стандартной дозе
RTV	↓ на 11%	Без изменений	Стандартные дозы
SQV	↓ на 25%	Без изменений	Рекомендуется назначать SQV/r в дозе 1000 мг/100 мг 2 раза в сутки
NFV	↑ на 10%	Без изменений	Стандартные дозы
FPV	↓ на 25%	Может ↓ или ↑	FPV/r 700/100 мг 2 раза в сутки + NVP в стандартной дозе (*AAC* 2006; 50:3157).
LPV/r	LPV ↓ на 55%	Без изменений	LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки (ранее не получавшим АРТ) или 600/150 мг 2 раза в сутки (ранее получавшим АРТ) Возможно применение LPV/r в дозе 500/125 мг 2 раза в сутки
ATV	↓	↑	Не назначать ATV одновременно с NVP, поскольку AUC атазанавира при этом уменьшается, а AUC невирапина увеличивается (повышение риска развития токсических эффектов NVP)
TPV	Может ↓ или ↑	Может ↓ или ↑	Стандартные дозы: TPV/r 500/200 мг 2 раза в сутки + NVP 200 мг 2 раза в сутки. Данные ограничены.
DRV	Не изменяется	↓ на 27%	DRV/r 600/100 мг 2 раза в сутки, NVP в стандартной дозе. Получены ограниченные данные обсервационных исследований.

- NVP может существенно уменьшать сывороточные концентрации **амиодарона, дизопирамида, лидокаина, карбамазепина, клоназепама, этосукцимида, итраконазола, вориконазола, позаконазола, дилтиазема, нифедипина, верапамила, циклофосфамида, производных алкалоидов спорыньи, циклоспорина, такролимуса, сиролимуса и фентанила**. **Варфарин** назначать только при условии тщательного медицинского наблюдения.
- **Лекарственные препараты, которые требуют коррекции режима дозирования при одновременном применении. Оральные контрацептивы:** невирапин уменьшает AUC этинилэстрадиола примерно на 30% (*JAIDS* 2002; 29:471); следует перейти на другой метод контрацепции или применять двойной метод предохранения от беременности. **Кларитромицин:** невирапин уменьшает AUC кларитромицина на 30%, но увеличивает уровни 14-гидроксикларитромицина — метаболита, который обладает активностью против *H. influenzae* и *S. pneumonia*, однако при МАК-инфекции предпочтительнее назначить азитромицин. Уровни невирапина увеличиваются на 26%. Назначать кларитромицин в стандартных дозах и следить за уровнем в крови (монито-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ринг сывороточных концентраций) или назначить азитромицин. **Флуконазол** увеличивает уровни NVP в 2 раза. Отслеживать токсические эффекты NVP. **Кетоконазол:** AUC и C_{max} кетоконазола уменьшаются на 72% и 44% соответственно, а уровни невирапина повышаются на 15–30%; не рекомендуется назначать одновременно. **Вориконазол:** данные отсутствуют, но с большой вероятностью можно ожидать снижения уровней вориконазола и (или) повышения уровней невирапина в сыворотке крови. **Рифабутин:** AUC рифабутина увеличивается на 17%; нет необходимости в коррекции дозы. **Рифампин:** AUC и Cmax невирапина уменьшаются более чем на 50%; также есть опасения, что при одновременном применении этих препаратов возможен аддитивный гепатотоксический эффект (установлено, что при одновременном применении NVP и рифампина в стандартных дозах снижается вирусологический эффект) (*JAMA* 2008; 300:530). При необходимости одновременного применения начинайте прием рифампина на фоне приема невирапина в дозе 400 мг/сут (конференция CROI 2010 г.; тезисы 602). **Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин:** данные отсутствуют. Отслеживать уровни противосудорожных средств (мониторинг сывороточных концентраций). Возможно снижение уровней невирапина. **Метадон:** невирапин снижает AUC метадона примерно вдвое. Появляется риск развития синдрома отмены, и были сообщения о таких случаях; необходимое увеличение дозы метадона может быть разным, но в среднем составляет 15–25% (*CID* 2001; 33:1595). **Статины:** нет данных; возможно снижение уровней ловастатина и симвастатина; предпочтительно назначать правастатин или розувастатин. **Бупренорфин**: концентрации существенно не меняются, применять в стандартных дозах.

БЕРЕМЕННОСТЬ: NVP широко применяется в странах с ограниченными ресурсами для профилактики перинатальной передачи ВИЧ, поэтому на сегодняшний день накоплен обширный опыт, в том числе касающийся неблагоприятных последствий применения NVP и способов их избежать. Беременным NVP назначают двумя способами.

- Кратковременная перинатальная профилактика передачи ВИЧ, в рамках которой мать получает одну дозу NVP (200 мг) в начале родовой деятельности, и одну дозу NVP (2 мг/кг) дают новорожденному в течение первых 48–72 часов после родов (*JID* 1998; 178:368). Такая химиопрофилактика хорошо переносится матерями независимо от количества лимфоцитов CD4 и снижает риск перинатальной передачи ВИЧ приблизительно на 50% (*Lancet* 1999; 354:795). Опасения вызывает длительный период полувыведения NVP, способствующий формированию резистентности вируса; резистентность вируса к невирапину после приема одной дозы препарата обнаруживалась у 19% женщин по результатам исследования HIVNET 012 (*AIDS* 2001; 15:1951) и у 15% женщин по результатам исследования PACTG 316 (*JID* 2002; 186:181). В некоторых исследованиях было показано, что NVP-содержащие схемы АРТ вирусологически эффективны, если их прием начинают через 6–12 месяцев после профилактического приема однократной дозы NVP (*NEJM* 2007; 356:135; *CID* 2008; 46:611). Риск формирования резистентности к NVP можно существенно уменьшить с помощью «шлейфа из НИОТ» (*JID* 2006; 193:482; *PloS Med* 2009; 6:e1000172).
- Длительный дородовый прием NVP-содержащей схемы АРТ: фармакокинетика NVP во время беременности существенно не меняется (*HIV Med* 2008; 94:214). Опасения вызывает риск развития реакции гиперчувствительности к NVP у женщин с исходным количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл$^{-1}$. Спектр реакций гиперчувствительности к NVP включает угрожающие жизни лекарственный гепатит и кожные реакции гиперчувствительности, в том числе синдром Стивенса–Джонсона (*JAIDS* 2004; 35:120; *Obstet Gynecol* 2003; 101:1094). Такие реакции, в том числе с летальными исходами, регистрировались независимо от наличия беременности, и, по-видимому, беременность не увеличивает риск их развития (*AIDS* 2010; 24:109). На основании накопленного опыта в клинических стандартах DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у беременных рекомендуется: 1) назначать NVP-содержащие схемы АРТ только беременным с исходным количеством лимфоцитов CD4 <250 мкл$^{-1}$; 2) беременные, получавшие NVP-содержащую схему АРТ до беременности, могут продолжать прием антиретровирусных препаратов независимо от количества лимфоцитов CD4; 3) однократный прием NVP для профилактики перинатальной передачи ВИЧ считается безопасным независимо от количества лимфоцитов CD4.

По данным Регистра случаев приема АРВ препаратов во время беременности на 31 июля 2010 года, частота рождения детей с пороками развития у матерей, получавших невирапин в первом триместре беременности, составила 2,6% (25 случаев на 970 беременностей).

НОРТРИПТИЛИН (Nortriptyline) — см. также Трициклические антидепрессанты (стр. 378)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Авентил* (Eli Lilly), *Памелор* (Mallinckrodt) и непатентованные.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы: 10 мг — 0,44 долл., 25 мг — 0,88 долл., 50 мг — 1,45 долл., 75 мг — 2,21 долл.; суспензия для приема внутрь: 10 мг/5 мл — 182,95 долл. за 480 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: трициклический антидепрессант

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Депрессия:** начальная доза 25 мг (перед сном); увеличивать на 25 мг каждые 3 дня до 75 мг, затем через 5 дней определить уровень препарата в сыворотке крови (ожидается концентрация 100–150 нг/дл).
- **Нейропатические боли:** начальная доза 10–25 мг (перед сном); увеличивать дозу в течение 2–3 недель до максимальной 75 мг (перед сном). При применении высоких доз следить за уровнем в сыворотке крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА:

- Биодоступность: >90%.
- **$T_{1/2}$:** 13–79 часов, в среднем — 31 час.
- **Выведение:** метаболизируется и выводится почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: антихолинергические эффекты (сухость губ, головокружение, нечеткость зрения, запоры, затрудненное мочеиспускание), ортостатическая гипотензия (выражена в меньшей степени, чем при применении других трициклических антидепрессантов), седативный эффект, сексуальная дисфункция (снижение либидо) и прибавка веса.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: нельзя применять одновременно с блокаторами адренергических нейронов, клонидином, другими агонистами альфа-2-рецепторов, фенфлурамином, циметидином, ингибиторами МАО и другими лекарственными средствами, которые увеличивают уровни нортриптилина (хинидином, флуконазолом). Также следует избегать чрезмерного употребления алкоголя. Все ИП и делавирдин могут увеличивать уровни нортриптилина. Не назначать пациентам с удлиненным интервалом QTc.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. В исследованиях на животных получены неубедительные результаты, а опыт применения у беременных недостаточен. Нельзя применять в течение первого триместра, а в следующих двух триместрах применение по возможности следует ограничить.

НОРВИР (Norvir) — см. Ритонавир (стр. 346)

НИСТАТИН (Nystatin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Микостатин* (Bristol-Myers Squibb) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ (непатентованный препарат)**:**

- **Леденцы:** 500 000 единиц — 0,68 долл. за леденец.
- **Крем:** 100 000 Ед/г; 15 г — 2,71 долл.; 30 г — 5,96 долл.
- **Мазь:** 100 000 Ед/г; 15 г — 2,12 долл.; 30 г — 3,23 долл.
- **Суспензия:** 100 000 Ед/мл; 116,07 долл. за 450 мл (16 унций).
- **Таблетки для приема внутрь:** 500 000 единиц — 0,69 долл. за таблетку.
- **Вагинальные таблетки:** 100 000 единиц — 0,47 долл. за таблетку.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ (Bristol-Myers Squibb): 800-272-4878

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: полиеновый макролид, по структуре близкий к амфотерицину B.

АКТИВНОСТЬ: активен в отношении *C. albicans* в концентрации 3 мкг/мл и других видов *Candida* в более высоких концентрациях.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Кандидозный стоматит:** полоскать рот 5 мл суспензии 4–5 раз в сутки в течение 14 дней. Недостатки: у нистатина горький вкус, он вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ, полоскать рот необходимо не менее 4 раз в сутки, и он уступает по эффективности пастилкам клотримазола и препаратам флуконазола для приема внутрь (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47). Эффективность зависит от длительности контакта со слизистой.
- **Вагинит:** вагинальная таблетка 100 000 единиц, 1–2 раза в сутки в течение 14 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** практически не всасывается и после приема внутрь в крови не обнаруживается.
- Терапевтические уровни в слюне сохраняются спустя 2 часа после рассасывания двух леденцов во рту.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: редко наблюдается дозозависимое расстройство ЖКТ (преходящие тошнота, рвота, диарея).

ОКСАНДРОЛОН (Oxandrolone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Оксандрин* (BTG)

ФОРМЫ ВЫПУСКА: таблетки по 2,5 мг и 10 мг.

ЦЕНЫ: за 1 таблетку — 5,52 долл. (2,5 мг) и 18,75 долл. (10 мг); стоимость из расчета на 1 день лечения (20 мг): 37,76–42,40 долл. (Примечание: нандролон для в/м применения более экономичен; стоимость лечения составляет 120 долл. в месяц вместо 900 долл. в месяц)

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 866-692-6374

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: анаболический стероид

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Истощение. В ранних клинических исследованиях наблюдалось небольшое увеличение веса через 16 недель терапии при применении препарата в дозе 15 мг/сут (*AIDS* 1996; 10:1657; *AIDS* 1996; 10:745; *Br J Nutr* 1996; 75:129). В ходе недавно проведенного клинического исследования, в котором участвовали 262 ВИЧ-инфицированных мужчины с потерей веса 10–20% от исходного, прием оксандролона приводил к увеличению веса тела. Однако прирост клеточной массы тела наблюдался только при приеме оксандролона в дозе 40 мг/сут, при этом на фоне лечения происходило выраженное снижение уровней общего и свободного тестостерона, повышение уровня холестерина ЛПНП и повышение активности трансаминаз (*JAIDS* 2006; 41:304). Мужчинам с гипогонадизмом лучше назначать эфиры естественного тестостерона (*CID* 2003; 36[suppl 2]:S73). Сравнение эффективности консультаций по питанию, консультаций по питанию в сочетании с приемом оксандролона и консультаций по питанию в сочетании с тренировками с отягощением показало, что применение оксандролона было наименее экономически выгодным, поскольку затраты составили 55 000 долл./QALY [год жизни с поправкой на качество жизни] (*AIDS Care* 2007; 19:996).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность составляет 97%.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Явления вирилизации, преимущественно у женщин, в том числе снижение тембра голоса, гирсутизм, акне (угревая сыпь), гипертрофия клитора и нарушения менструального цикла. Некоторые вирилизирующие изменения могут быть необратимыми даже при быстром прекращении лечения. У мужчин может наблюдаться появление или обострение акне и повышение частоты эрекций. Особое беспокойство вызывает токсическое действие на печень с развитием холестатического гепатита; прием препарата следует прекратить при возникновении желтухи или при изменениях показателей функции печени. Желтуха, вызванная лекарственным средством, обратима. Сообщалось о случаях пелиозного (пурпурного) гепатита (формирование кист, заполненных кровью), который может привести к угрожающей жизни печеночной недостаточности или внутрибрюшному кровотечению. Прочие побочные эффекты: тошнота, рвота, изменение цвета кожи, припухлость голеностопных суставов, депрессия, бессонница и изменения либидо. Возможно повышение уровня холестерина ЛПНП и усиление липоатрофии.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: увеличивает активность пероральных антикоагулянтов и пероральных гипогликемических препаратов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X. Тератогенен.

ПАРОМОМИЦИН (Paromomycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Хуматин* (Monarch Pharmaceuticals и Caraco) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 250 мг — 5,67 долл. (952 долл. за 21-дневный курс).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: аминогликозид (для приема внутрь)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Криптоспоридиоз: 1 г внутрь 2 раза в сутки или 500 мг внутрь 4 раза в сутки.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ: см. стр. 405. Установлена активность препарата против криптоспоридий *in vitro* и в экспериментах на животных, однако только в концентрациях, превышающих те, что могут быть достигнуты у людей. Есть единичные сообщения о клиническом улучшении на фоне применения препарата, но контролируемые исследования выявили крайне незначительный клинический эффект и отсутствие случаев излечения (*CID* 1992; 15:726; *Am J Med* 1996; 100:370). В неконтролируемом клиническом исследовании были получены хорошие результаты при применении паромомицина 1 г 2 раза в сутки + азитромицина 600 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель, с последующим приемом только паромомицина 1 г 2 раза в сутки в течение 8 недель (*JID* 1998; 178:900); также были опубликованы описания отдельных клинических случаев, в которых эта схема была эффективной (*Parasitol Res* 2006; 98:593). В настоящее время специалисты пришли к единому мнению о том, что для криптоспоридиоза эффективной химиотерапии не существует, за исключением восстановления иммунной системы на фоне АРТ. Даже небольшое увеличение количества лимфоцитов CD4 приводит к значимому улучшению состояния пациентов (*NEJM* 2002; 346:1723).

ФАРМАКОКИНЕТИКА: не всасывается; большая часть принятой внутрь дозы выделяется в неизмененном виде с калом; заболевания ЖКТ могут способствовать всасыванию препарата, и его уровни в сыворотке крови могут возрастать при почечной недостаточности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройства ЖКТ (анорексия, тошнота, рвота, боли в эпигастрии), стеаторея и мальабсорбция; к редким осложнениям, возникающим при попадании препарата в системный кровоток, относятся сыпь, головная боль, головокружение. При всасывании в системный кровоток также возможны проявления ототоксичности и нефротоксичности, характерные для всех препаратов группы аминогликозидов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ПЕГИЛИРОВАННЫЙ ИНТЕРФЕРОН (Pegylated Interferon) (см. также стр. 467–472)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: пегинтерферон альфа-2a — *Пегасис* (Roche); пегинтерферон альфа-2b — *Пегинтрон* (Schering-Plough).

ФОРМЫ ВЫПУСКА

- Пегинтерферон альфа-2a (*Пегасис*) поставляется в виде готового раствора для инъекций, содержащего 180 мкг препарата в 1 мл, стоимостью 691,19 долл. Раствор следует хранить при низкой температуре.
- Пегинтерферон альфа-2b (*Пегинтрон*) поставляется в виде лиофилизированного порошка, который следует разводить с помощью 0,7 мл солевого раствора; препарат выпускается в нескольких дозировках, применяющихся в зависимости от веса тела пациента (50 мкг — 627,62 долл., 80 мкг — 658,94 долл., 120 мкг — 691,92 долл., 150 мкг — 726,53 долл.)

ЦЕНА (СОЦ): *Пегасис* — 33 177 долл. в год и *Пегинтрон* — 33 212 долл. в год. Средняя оптовая цена курса лечения продолжительностью 48 недель для пациента весом 70 кг: пегинтерферон + рибавирин — приблизительно 59 900 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 877-734-2797 (*Пегасис*) и 800-521-7157 (*Пегинтрон*)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ОПИСАНИЕ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА: рекомбинантный альфа-интерферон, конъюгированный с полиэтиленгликолем (ПЭГ), который снижает клиренс интерферона и поддерживает постоянную концентрацию препарата в крови, что позволяет реже вводить препарат.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: аутоиммунный гепатит или печеночная недостаточность ≥6 баллов по шкале Чайлда-Пью до начала лечения или во время лечения. Противопоказания к терапии рибавирином: 1) беременность (женщины), 2) наличие беременной партнерши (мужчины), 3) гемоглобинопатии.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Показания, утвержденные FDA: лечение компенсированного хронического гепатита С у пациентов, ранее не получавших терапию интерфероном альфа. У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С показанием к лечению гепатита С служит высокий риск развития цирроза по результатам гистологического исследования биоптата печени, в котором обнаруживаются мостовидный фиброз и (или) некротическое воспаление, в сочетании с уровнем РНК ВГС >50 МЕ/мл (*CID* 2008; 47:94). При применении комбинации пегинтерферона и рибавирина вероятность излечения в отсутствие сочетанной инфекции ВИЧ составляет 42–46% для инфекции, вызванной вирусом генотипа 1, и 76–82% для инфекции, вызванной вирусами генотипов 2 и 3 (*Lancet* 2001; 358:958; *NEJM* 2002; 347:975) (см. таблицу 5.64). Пациенты с вирусным гепатитом С, независимо от наличия ВИЧ-инфекции, не рассматриваются в качестве кандидатов для данного лечения при активном злоупотреблении психоактивными веществами, наличии декомпенсированного заболевания печени, наличии тяжелого психического заболевания в стадии обострения или отказе от терапии (*Ann Intern Med* 2002; 136:288). В трех крупных клинических исследованиях, в которых участвовали ВИЧ-инфицированные с гепатитом С, лечение гепатита С, как правило, предоставлялось только пациентам с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$, и во всех трех исследованиях участвовали пациенты с медианой количества лимфоцитов CD4 >500 мкл$^{-1}$. Однако анализ подгрупп показал, что у 17 пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$, получавших пегинтерферон + рибавирин, частота вирусологического ответа для вируса гепатита С составила 47%, а у пациентов с более высоким исходным количеством лимфоцитов CD4 — 40% (*NEJM* 2004; 351:2340). Большинство ведущих специалистов рекомендуют проводить лечение вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов только при условии стабильного подавления вирусной нагрузки ВИЧ и количества лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$ (*Hepatology* 2006; 44:S49), однако это ограничение больше не является абсолютным (*CID* 2008; 47:94). См. стр. 357 и 467.

Новые препараты ля лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных: первые результаты применения новых препаратов для лечения гепатита С показали, что у телапревира и боцепревира обширный спектр лекарственных взаимодействий с ИП и НИОТ, однако телапревир можно назначать в комбинациях с EFV/TDF/FTC, ATV/r+TDF/FTC и RAL (Sulkowski M., конференция CROI 2010 г.: тезисы 146LP). Требования к кандидатам на такое лечение включают отсутствие противопоказаний к лечению пегилированным интерфероном и рибавирином, стабильный уровень вирусной нагрузки ВИЧ <200 копий/мл, количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$ и позднюю стадию болезни печени; не следует откладывать лечение до появления новых препаратов в 2013 году. См. стр. 357, 467.

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Пегилированный интерферон (альфа-2а, 180 мг [*Пегасис*] или альфа-2b, 1,5 мг/кг [*Пегинтрон*]) подкожно 1 раз в неделю + рибавирин. В большинстве клинических исследований ВИЧ-инфицированным пациентам с гепатитом С рибавирин назначался в дозе 800 мг/сут, однако в настоящее время специалисты предпочитают назначать рибавирин в более высоких доза при генотипах 1 и 4 (800 мг/сут для пациентов с массой тела <40 кг, 1000 мг/сут для пациентов с массой тела 45–75 кг и 1200 мг/сут для пациентов с массой тела >75 кг). Продолжительность курса лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов обычно составляет 48 недель независимо от генотипа вируса гепатита С. При клиренсе креатинина <60 мл/мин следует назначать пегинтерферон альфа-2b в дозе 1 мг/кг подкожно один раз в неделю или пегинтерферон альфа-2а в дозе 135 мг подкожно один раз в неделю + рибавирин 200–800 мг/сут (разделить на 2 приема, начинать с низкой дозы и постепенно ее увеличивать) (*Hepatology* 2009; 49:1335). Некоторые специалисты рекомендуют увеличить продолжительность лечения до 72 недель при генотипах 1 и 4 (см. PRESCO, таблица 5.64). В исследовании IIa фазе применялась схема с **телапревиром** (пегинтерферон альфа-2а 180 мкг/нед + рибавирин 800 мг/сут в течение 12 недель + телапревир в течение 12 недель, после чего лечение продолжали комбинацией пегинтерферона альфа-2а и рибавирина (см. стр. 357).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.64. Результаты четырех клинических исследований применения комбинации пегинтерферона и рибавирина для лечения вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов

	Кол-во пациентов	Схема (48 недель)	Частота устойчивого вирусологического ответа (УВО)	
			Генотип 1	Генотипы 2 и 3
ACTG A5071 (*NEJM* 2004; 351:451)	66	Пегинтерферон 180 мг/нед Рибавирин 600–1000 мг/сут Продолжительность: 48 недель	14%	73%
APRICOT (*NEJM* 2004; 351:451)	289	Пегинтерферон 180 мг/нед Рибавирин 800 мг/сут Продолжительность: 48 недель	29%	62%
RIBAVIC (*JAMA* 2004; 292: 2839)	205	Пегинтерферон 180 мг/нед Рибавирин 800 мг/сут Продолжительность: 48 недель	15%	—
PRESCO (*AIDS* Res Hum Retro 2007; 23:972)	389	Пегинтерферон 180 мг/нед Рибавирин 1000 мг/сут (<75 кг) или 1200 мг/сут (>75 кг) Продолжительность терапии в зависимости от генотипа вируса гепатита С: 1 и 4 — 72 недели 2 и 3 — 48 недель	36%	72%

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА

- **Клинический ответ:** определяют РНК ВГС через 12 недель терапии. У пациентов, у которых через 12 недель не произошло снижение уровня РНК ВГС на ≥2 lg копий/мл, маловероятно достижение значимого вирусологического ответа, хотя не исключено наличие клинической пользы от терапии согласно другим критериям (*JAIDS* 2006; 43:504). Если через 12 недель РНК ВГС не снизится по крайней мере на 2 log, следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии (*Gut* 2007; 56:1111). Критерием устойчивого вирусологического ответа является неопределяемый уровень РНК вируса гепатита С через 24 недели после прекращения терапии.
- **Токсичность:** клинический и биохимический анализы крови выполняют до начала лечения, через 2 недели, затем через каждые 6 недель. Уровень тиреостимулирующего гормона определяют до начала лечения и затем через каждые 12 недель.
- **Пациенты с заболеваниями сердца:** ЭКГ до начала лечения и по показаниям.
- **Женщины, способные забеременеть**: анализ мочи на беременность каждые 4–6 недель.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Различие между двумя пегилированными интерферонами, предлагаемыми на фармацевтическом рынке, состоит в том, что у *Пегинтрона* (альфа-2b) структура линейная, а у *Пегасиса* (альфа-2a) — разветвленная. Данное различие обеспечивает более высокую концентрацию *Пегасиса* в сыворотке крови и более длительный период полувыведения. Несмотря на различия фармакокинетических свойств, оба препарата, по-видимому, терапевтически эквивалентны (*NEJM* 2009; 361:580).

- **Биодоступность:** увеличивается в процессе лечения — средняя минимальная концентрация пегинтерферона альфа-2b при введении 1 мкг/кг подкожно через 4 недели после начала терапии = 94 пг/мл, через 48 недель = 320 пг/мл. Среднее значение C_{max} составляет 554 пг/мл, оно достигается через 15–44 часа после введения и сохраняется в течение 48–72 часов. По сравнению с непегилированным интерфероном C_{max} пегинтерферона выше примерно в 10 раз, а AUC больше в 50 раз.
- **$T_{1/2}$:** пегинтерферон альфа-2a = 77 часов; пегинтерферон альфа-2b = 40 часов (для сравнения: период полувыведения непегилированного интерферона составляет 8 часов).
- **Выведение:** почками — 30% (клиренс в 7 раз ниже, чем в случае применения непегилированного интерферона). Выделяется в основном с желчью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: такие же, как и у интерферона; при проведении клинических исследований 15–21% пациентов прекращали лечение из-за побочных эффектов (*NEJM* 2004; 351:438; *NEJM* 2004; 351:451).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: депрессия, тяжелые бактериальные инфекции, аутоиммунные заболевания, ишемические расстройства.

- **Психоневрологические**: депрессия, суицидальные и гомицидальные идеи, а также рецидивы злоупотребления психоактивными веществами. Препарат следует применять с особой осторожностью у пациентов с психическими расстройствами. Необходимо предостерегать пациентов и обеспечить медицинское наблюдение. Депрессия развивается у 21–29% пациентов. Сообщалось о случаях суицида. Обострение депрессии с суицидальными идеями является противопоказанием к лечению. Установлено, что одновременное применение EFV усугубляет расстройства настроения, однако в одном наблюдении за 53 пациентами не было выявлено повышения риска развития депрессии (*JAIDS* 2008; 49:61).
- **Угнетение костного мозга:** абсолютное количество нейтрофилов снижается у 70% пациентов, <500 мкл$^{-1}$ — у 1%; количество тромбоцитов снижается у 20% пациентов, <20 000 мкл$^{-1}$ — у 1%. Не назначать одновременно с AZT или отменить AZT. Рекомендации:

Лабораторные показатели	Критерии уменьшения дозы до 0,5 мкг/мл	Критерии отмены
Абсолютное количество нейтрофилов*	<750 мкл$^{-1}$	<500 мкл$^{-1}$
Количество тромбоцитов	<50 000 мкл$^{-1}$	<25 000 мкл$^{-1}$

- **Гриппоподобная реакция:** развивается наиболее часто; примерно у 50% пациентов возникает лихорадка, головная боль, озноб, миалгии и артралгии. При продолжении лечения интенсивность симптомов может снижаться. Для их устранения можно применять НПВС или ацетаминофен; при заболевании печени суточная доза ацетаминофена должна быть <2 г.
- **Щитовидная железа:** тиреоидит с повышенной или сниженной функцией щитовидной железы. Уровни тиреостимулирующего гормона следует определять до начала лечения, и затем каждые 12 недель.
- **Ретинопатия:** перед началом лечения необходимо провести осмотр сетчатки у пациентов с диабетом, гипертензией и другими заболеваниями, влияющими на зрение.
- **Реакция в месте инъекции:** воспаление, зуд, боль (умеренная) у 47% пациентов.
- **Расстройства ЖКТ:** тошнота, анорексия, диарея и (или) боль в животе у 15–30% пациентов.
- **Кожа/волосы:** алопеция (20%), зуд (10%) и (или) сыпь (6%).
- **Прочие:** гипергликемия, нарушения ритма сердца, увеличение в 2–5 раз активности печеночных трансаминаз, колит, панкреатит, аутоиммунные нарушения, реакции гиперчувствительности.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: не назначать вместе с препаратами, угнетающими кроветворение, в том числе с AZT и ганцикловиром. Рибавирин не следует назначать одновременно с ddI. Кроме того, ABC также не следует назначать с рибавирином.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Лечение интерфероном противопоказано во время беременности (клинические стандарты DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных). Вызывает выкидыши у приматов. Рибавирин оказывает сильное тератогенное действие (относится к категории X), поэтому его нельзя применять во время беременности и следует назначать с осторожностью женщинам, которые способны забеременеть, а также их половым партнерам мужского пола. Грудное вскармливание: нет данных.

ПЕНТАМ (Pentam) — см. Пентамидин (ниже)

ПЕНТАМИДИН (Pentamidine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Пентам* для в/в инъекций; *Небупент* для ингаляций (American Pharmaceutical Partners)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы по 300 мг для в/в введения по 94,80 долл. за флакон; флаконы по 300 мг для ингаляций *Небупент* по 94,80 долл. за флакон.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 888-391-6300 (пентамидин для в/в инъекций и в форме аэрозоля).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: антипротозойное средство, ароматическое производное диамидина, по структуре близок к стилбамидину.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: см. стр. 436.

- **Пневмоцистная пневмония (возбудитель *P. jiroveci*):** 3–4 мг/кг в/в в течение не менее 1 часа, на протяжении 21 дня. Рекомендуется применять 4 мг/кг, однако некоторые клиницисты предпочитают назначать 3 мг/кг. Препаратом выбора является ТМП-СМК (*Ann Intern Med* 1986; 105:37; *AIDS* 1992; 6:301).
- **Профилактика пневмоцистной пневмонии:** пентамидин (аэрозольная форма) 300 мг 1 раз в месяц через распылитель (небулайзер) *Респиргард II*. Препарат растворяют в 6 мл стерильной воды и распыляют сжатым воздухом под давлением 3,5 атм (50 psi) со скоростью подачи воздуха 6 л/мин до тех пор, пока резервуар не опустеет. Для профилактики ПП предпочтительно назначать ТМП-СМК, поскольку он превосходит пентамидин по эффективности, также эффективен в отношении профилактики других инфекций, значительно дешевле и удобнее в применении (*NEJM* 1995; 332:693). Аэрозольную форму пентамидина не следует использовать для лечения ПП (*Ann Intern Med* 1990; 113:203). См. стр. 73.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** не всасывается при приеме внутрь. При вдыхании аэрозольной формы через распылитель (небулайзер) *Респиргард II* 5% препарата попадает в альвеолярное пространство. Концентрации препарата в крови при применении аэрозольной формы один раз в месяц не превышают порог определения.
- **$T_{1/2}$:** при парентеральном применении — 6 часов.
- **Выведение:** преимущественно внепочечное, однако препарат может накапливаться при почечной недостаточности.
- **Коррекция дозы при применении формы для парентерального введения при почечной недостаточности:** при клиренсе креатинина >50 мл/мин — 4 мг/кг с интервалом 24 часа; 10–50 мл/мин — 4 мг/кг с интервалом 24–36 часов; <10 мл/мин — 4 мг/кг с интервалом 48 часов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- **Аэрозольная форма пентамидина.** Кашель и свистящее дыхание — у 30% пациентов (предотвращается предварительным применением агониста бета-2-рецепторов), у 5% больных настолько тяжелые, что возникает необходимость в отмене препарата (*NEJM* 1990; 323:769). Прочие реакции включают ларингит, боль в груди и одышку. Роль аэрозольной формы пентамидина в обострении внелегочной инфекции *P. jiroveci* и возникновении пневмоторакса не ясна. Риск передачи туберкулеза пациентам и медицинскому персоналу. См. стр. 73.
- **Системная терапия пентамидином:** анализ 106 курсов в/в введения пентамидина выявил наличие побочных реакций в 76 случаях (72%); среди них в 31 случае (18%) побочные эффекты были настолько тяжелы, что стали основанием для прекращения приема препарата (*CID* 1997; 24:854). Наиболее частыми причинами отмены препарата были нефротоксичность и гипогликемия. Обзорный анализ эффективности лечения пневмоцистной пневмонии в трех когортных исследованиях, в которых было зарегистрировано 1188 эпизодов пневмоцистной пневмонии, показал, что частота трехмесячной выживаемости составляет 85% при лечении ТМП-СМК, 87% при лечении клиндамицином и ТМП-СМК, 87% при лечении клиндамицином и примахином и 70% при лечении пентамидином (*JAC* 2009; 64:1282). Относительный риск летального исхода при лечении пентамидином после коррекции с учетом сопутствующих факторов составил 2,0. Результаты анализа данных 29 клинических исследований также показали, что пентамидин уступает по эффективности ТМП-СМК и клиндамицину с примахином (*JAIDS* 2008; 48:63). **Нефротоксичность** отмечается в 25–50% случаев. Как правило, наблюдается постепенное повышение уровня креатинина на второй неделе лечения, но бывают также случаи острой почечной недостаточности. Риск увеличивается при дегидратации и одновременном приеме других нефротоксических препаратов. **Артериальная гипотензия** наблюдается редко (6%), однако она может привести к смерти больного. Наиболее часто такое происходит при высокой скорости инфузии препарата; поэтому продолжительность инфузии пентамидина должна составлять не менее 60 минут. **Гипогликемия** с концентрацией глюкозы в крови 25 мг/дл наблюдается у 5–10% больных,

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

обычно развивается через 5–7 дней лечения и иногда сохраняется в течение нескольких дней после прекращения введения препарата. Гипогликемия может сохраняться в течение нескольких дней или недель, для ее купирования вводят глюкозу в/в ± диазоксид внутрь. **Гипергликемия** (2–9%) и инсулинзависимый сахарный диабет могут развиваться независимо от наличия предшествующей гипогликемии. **Лейкопения и тромбоцитопения** обнаруживаются у 2–13% пациентов. Часто возникают **расстройства ЖКТ** с тошнотой, рвотой, болью в животе, анорексией и (или) неприятным привкусом во рту. **Местные реакции** включают формирование асептических абсцессов в местах внутримышечных инъекций (больше не применяются), а также боли, покраснение, болезненность и уплотнения (химический флебит) в местах в/в введения. **Прочие побочные эффекты** включают панкреатит, гепатит, гипокальциемию (иногда тяжелую), повышение активности амилазы, гипомагниемию, лихорадку, сыпь, крапивницу, токсический эпидермальный некролиз, спутанность сознания, головокружение (без гипотензии), анафилаксию, нарушения сердечного ритма, включая двунаправленную веретенообразную желудочковую тахикардию (типа «пируэт»).

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА

- **Аэрозольная форма пентамидина:** эта форма считается безопасной для пациента, однако создает угрозу заражения туберкулезом медицинского персонала и других больных. Необходимо провести обследование пациента на наличие туберкулеза (туберкулиновая проба, рентген легких, анализ мокроты при наличии показаний). Лечение предполагаемого или подтвержденного туберкулеза следует завершить до начала применения аэрозоля. Необходимо обеспечить адекватный воздухообмен с усиленным проветриванием и использовать специальные воздушные фильтры. Некоторые специалисты рекомендуют беременным медицинским работникам стараться избегать пребывания в помещениях, где проводятся ингаляции пентамидина, пока риск для плода не будет более четко определен.
- **Парентеральное введение:** побочные эффекты наблюдаются часто и могут привести к летальному исходу. В связи с риском гипотензии следует вводить препарат пациенту в положении лежа, обеспечивая достаточную гидратацию; продолжительность инфузии пентамидина должна быть не менее 60 минут; следует контролировать АД во время инфузии и после нее, пока оно не стабилизируется. Регулярный лабораторный контроль (каждый день или через день) должен включать определение уровней креатинина, калия, кальция и глюкозы; периодически должен проводиться клинический анализ крови, определение показателей функции печени.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Следует избегать одновременного применения парентеральной формы пентамидина с нефротоксичными препаратами**,** включая аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет и цидофовир. Применение вместе с амфотерицином В приводит к тяжелой гипокальциемии.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Ограниченный опыт применения у беременных.

ПРАВАСТАТИН (Pravastatin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Правахол* (Bristol Myers Squibb) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 10 мг — 3,21 долл., 20 мг — 2,89 долл., 40 мг и 80 мг — 4,79 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: статины (ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и (или) триглицеридов, а также низкий уровень холестерина ЛПВП. Этот препарат часто предпочитают назначать для лечения дислипидемий, развившихся на фоне приема ИП-содержащих схем АРТ, поскольку он не вступает в значимые лекарственные взаимодействия с ИП за исключением DRV/r (*CID* 2003; 37:613; *CID* 2006; 43:645), хотя он может быть менее эффективен, чем другие статины. Например, в сравнительном исследовании применения правастатина и розувастатина у ВИЧ-инфицированных пациентов клинические результаты применения розувастатина были лучше (*AIDS* 2010; 24:77), а по результатам анализа данных, накопленных в двух крупных клиниках по лечению ВИЧ-инфекции, был сделан вывод о том, что предпочтительнее назначать аторвастатин и розувастатин, поскольку они в большей степени снижают уровень холесте-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

рина ЛПНП (*CID* 2011; 52:387; *CID* 2010; 51:718). Начальная доза составляет 40 мг 1 раз в сутки. Если желаемых уровней холестерина не удается достичь при применении 40 мг в сутки, рекомендуют увеличить дозу до 80 мг 1 раз в сутки. Пациентам с выраженными нарушениями функции печени или почек в анамнезе рекомендуется начальная доза 10 мг 1 раз в сутки. Препарат принимают один раз в сутки, в любое время (см. стр. 143). В одном исследовании применения правастатина у ВИЧ-инфицированных пациентов было зарегистрировано снижение индекса атерогенности через 12 недель без сопутствующего изменения уровней маркеров воспаления (*J Clin Lipidol* 2010; 4:279). Однако сообщалось о существенном снижении уровня СРБ у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне приема правастатина и розувастатина, причем этот эффект не коррелировал с изменением какого-либо показателя липидов крови (*AIDS* 2011; 25:1123). См. стр. 143.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА. Липиды крови определяют каждые 4 недели до тех пор, пока не будет достигнут желаемый результат, затем реже. Рекомендуется определять активность трансаминаз перед началом лечения, перед увеличением дозы и по клиническим показаниям. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о появлении миалгий, болезненности или слабости мышц, особенно если эти симптомы сопровождаются лихорадкой или недомоганием; при подозрении на миопатию необходимо определить активность креатинфосфокиназы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Правастатин (и другие статины) противопоказан при беременности, грудном вскармливании, при наличии сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к развитию почечной недостаточности (сепсис, артериальная гипотензия и т.д.), и при остром заболевании печени. Алкоголизм служит относительным противопоказанием к приему правастатина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Биодоступность: 14%.
- **$T_{1/2}$:** 1,3–2,7 часа.
- **Выведение:** с калом (с желчью, а также неабсорбировавшийся препарат) — 70%; с мочой — 20%.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Скелетные мышцы:** миопатия с повышением активности креатинфосфокиназы, а также миалгии, болезненность или слабость мышц + лихорадка или недомогание. Сообщалось о случаях рабдомиолиза с развитием почечной недостаточности.
- **Печень:** повышение активности трансаминаз у 1–2% пациентов; прием препарата прекращают, если активность АЛТ или АСТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза при отсутствии иных причин.
- **Прочие:** диарея, запор, тошнота, изжога, боли в желудке, головокружение, головная боль, кожная сыпь (экзема), бессонница, а также импотенция (редко).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Таблица 5.65. Лекарственные взаимодействия правастатина с антиретровирусными препаратами

Антиретровирусный препарат	Изменения AUC правастатина	Рекомендации по дозам правастатина
ННИОТ		
EFV	↓ AUC на 40%	Возможно, потребуется увеличение дозы
NVP	Нет данных	Стандартная доза
ETV	Не изменяется	Стандартная доза
ИП		
DRV/r	↑ AUC на 81%	Начать с наименьшей дозы или назначить другой статин
IDV, NFV, TPV/r	Нет данных	Стандартная доза
LPV/r	↑ AUC на 33%	Стандартная доза
SQV/r	↓ AUC на 50%	Стандартная доза, возможно, потребуется увеличение дозы
MVC	Нет данных	Стандартная доза

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Возможно взаимодействие со спиронолактоном, циметидином и кетоконазолом, которое приводит к снижению уровней холестерина и может влиять на продукцию надпочечниковых и половых гормонов. Итраконазол увеличивает AUC и C_{max} правастатина в 1,7 и 2,5 раз соответственно. Холестирамин и холестипол уменьшают AUC правастатина на 40%; принимать правастатин следует за час до или через 4 часа после приема этих препаратов. Никотиновая кислота и гемфиброзил повышают риск миопатии. Сообщалось о редких случаях рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, вторичной по отношению к миоглобинурии, у пациентов, принимавших правастатин или другие статины.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X. Противопоказан при беременности.

ПРЕЗИСТА (Prezista) — см. Дарунавир (стр. 216)

ПРИМАХИН (Primaquine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки, содержащие 15 мг примахина основания (или 26,3 мг примахина фосфата) — 1,50 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: противомалярийный препарат

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Пневмоцистная пневмония: примахин 15–30 мг (основание) в сутки + клиндамицин 600–900 мг в/в каждые 6–8 часов или 300–450 мг внутрь каждые 6–8 часов. **Примечание:** опубликованный опыт применения и рекомендации относятся к ПП только «легкой и средней тяжести» (*Ann Intern Med* 1996; 124:792; *CID* 1994; 18:905; *CID* 1998; 27:524). Метаанализ опубликованных сообщений, касающихся больных ПП, у которых наблюдалась неудача начального курса лечения, показал преимущество схемы лечения клиндамицином и примахином по сравнению со всеми остальными; она оказалась эффективной у 42 пациентов из 48 (87%) (*Arch Intern Med* 2001; 161:1529). Проведенный недавно обзорный анализ эффективности лечения 1188 эпизодов пневмоцистной пневмонии показал, что частота трехмесячной выживаемости составляет 85% при лечении ТМП-СМК, 81% при лечении клиндамицином и примахином и 76% при лечении пентамидином (p=0,009) (*JAC* 2009;64:1282). В *Руководстве IDSA/NIH/CDC 2009 года по лечению и профилактике оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков* (www.mmhiv.com/link/2009-OI-NIH-CDC-IDSA) схему примахин/клиндамицин рекомендуется применять в качестве альтернативы ТМП-СМК при лечении пневмоцистной пневмонии умеренной и тяжелой степени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** хорошо всасывается.
- **$T_{1/2}$:** 4–10 часов.
- **Выведение:** метаболизируется в печени.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом Г-6-ФД; ее тяжесть зависит от дозы препарата и наличия генетически обусловленного дефицита Г-6-ФД. У афроамериканцев гемолитическая реакция обычно слабая, проходит самостоятельно и не сопровождается клиническими симптомами; у пациентов родом из стран Средиземноморья и определенных азиатских регионов гемолиз может протекать тяжело (см. стр. 68). Гемолитическая анемия может развиваться при наличии других форм гемоглобинопатий. В *Руководстве IDSA/NIH/CDC 2008 года по лечению и профилактике оппортунистических инфекций* рекомендуется «по возможности» проводить скрининговое обследование на дефицит Г-6-ФД перед назначением примахина (см. стр. 68). Обратите внимание, что распространенность дефицита Г-6-ФД среди >63 000 военнослужащих США составляет 2,5%, при этом она наиболее высока среди афроамериканцев, латиноамериканцев и азиатов (*Mil Med* 2005; 171:905). Нужно обратить внимание пациента, что темный цвет мочи служит симптомом опасного заболевания, и (или) измерить уровень Г-6-ФД перед началом лечения у пациентов из группы риска. **Другие гематологические побочные эффекты**: метгемоглобинемия, лейкопения. **Со стороны ЖКТ**: тошнота, рвота, боль в эпигастральной области (уменьшается при приеме во время еды). **Прочие**: головная боль, нарушение аккомодации, зуд, артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Ограниченный опыт применения у беременных. Есть теоретический риск гемолитической анемии, если у плода есть дефицит Г-6-ФД.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРОКРИТ (Procrit) — см. Эритропоэтин (стр. 252)

ПИРАЗИНАМИД (Pyrazinamide, PZA)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 500 мг — 1,25 долл. (обычно 2 г/сут — 5,00 долл. в сутки).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: производное ниацинамида.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Туберкулез; схема начального курса включает 3–4 препарата, обычная продолжительность лечения составляет 8 недель (*MMWR* 1998; 47 [RR-20]; *MMWR* 2000; 49:185). Лечение латентных форм туберкулеза с помощью комбинации пиразинамида и рифампина более не рекомендуется по причине гепатотоксичности (*MMWR* 2003; 52:735). Информацию о лечении активного туберкулеза см. на стр. 425–434.

ЛЕЧЕНИЕ *РИФАТЕРОМ* (таблетки, содержащие 50 мг изониазида, 120 мг рифампина и 300 мг пиразинамида)**:**

- <65 кг: 1 таблетка/10 кг/сут.
- >65 кг: 6 таблеток/сут.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** хорошо всасывается; у пациентов с симптоматической ВИЧ-инфекцией абсорбция уменьшается примерно на 25% (*Ann Intern Med* 1997; 127:289).
- **$T_{1/2}$:** 9–10 часов.
- **Концентрации в СМЖ** равны концентрациям в плазме.
- **Выведение:** гидролизуется в печени; от 4% до 14% исходного вещества и 70% метаболита выводится с мочой.
- **Почечная недостаточность:** обычная доза, если клиренс креатинина >10 мл/мин; при клиренсе креатинина <10 мл/мин — 12–20 мг/кг/сут (повышенный риск гиперурикемии).
- **Печеночная недостаточность**: противопоказан.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. По-видимому, применение пиразинамида служит основной причиной развития лекарственного поражения печени у пациентов, у которых развился гепатит как осложнение лечения туберкулеза (*Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1472 и 2008; 177:1391). Лекарственное поражение печени развивается примерно у 15% пациентов, получающих препарат в дозе >3 г/сут. Риск гепатотоксичности повышается при наличии сопутствующего гепатита С (*Chest* 2007; 131:803). Развивается транзиторный гепатит с повышением активности трансаминаз, желтухой и синдромом, включающим лихорадку, анорексию и гепатомегалию; редко — острая желтая атрофия печени. Необходимо проверять показатели функции печени ежемесячно при обнаружении патологических отклонений при обследовании перед началом терапии, при развитии симптомов гепатита или при повышении лабораторных показателей функции печени, но не до уровня, при котором лечение следует отменить (повышение активности АЛТ до значений, не превышающих верхнюю границу нормы более чем в 5 раз). Гиперурикемия встречается часто, но подагра развивается редко. Неподагрическая полиартралгия развивается у примерно 40% пациентов; гиперурикемия, как правило, поддается лечению урикозурическими средствами. Следует применять с осторожностью при подагре в анамнезе. Редкие побочные эффекты — сыпь, лихорадка, акне, дизурия, изменение цвета кожи, крапивница, зуд, расстройства ЖКТ, тромбоцитопения, сидеробластная анемия.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Тератогенный эффект в экспериментах на мышах не выявлен, однако опыт применения у беременных женщин ограничен. Риск тератогенности неизвестен. В настоящее время рекомендован к применению для лечения активного туберкулеза клиническими стандартами США и ВОЗ.

ПИРИМЕТАМИН (Pyrimethamine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Дараприм* (GlaxoSmithKline) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 25 мг — 1,09 долл.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 866-728-4368

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: противомалярийное средство, производное аминопиримидина, по структуре близок к триметоприму.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: токсоплазмоз (см. стр. 444)

- **Первичная профилактика:** пириметамин 50 мг в неделю внутрь + дапсон 50 мг/сут внутрь + лейковорин 25 мг в неделю, или пириметамин 75 мг в неделю + дапсон 200 мг в неделю и лейковорин 25 мг в неделю, или атоваквон 1500 мг/сут ± пириметамин 25 мг/сут + лейковорин 10 мг/сут.

Таблица 5.66. Лечение токсоплазмоза («*Руководство CDC/NIH/IDSA 2008 года по лечению оппортунистических инфекций*»)

Острая стадия (≥6 недель)	Поддерживающая терапия
Предпочтительные схемы: Пириметамин 200 мг однократно, затем 50 мг/сут (<60 кг) или 75 мг/сут (>60 кг) внутрь + лейковорин 10–25 мг/сут + сульфадиазин 1 г (<60 кг) или 1,5 г (>60 кг) внутрь каждые 6 часов	Пириметамин 25–50 мг/сут внутрь + сульфадиазин 2–4 г/сут внутрь + лейковорин 10–25 мг/сут внутрь
Альтернативные схемы: Пириметамин + лейковорин (в указанных выше дозах) + 1) Клиндамицин 600 мг внутрь или в/в каждые 6 часов 2) Атоваквон, 1500 мг внутрь 2 р/сут	Пириметамин + лейковорин (в указанных выше дозах) + 1) Клиндамицин 600 мг внутрь каждые 8 часов 2) Атоваквон 750 мг внутрь каждые 6–12 часов
Альтернативные схемы без пириметамина: 1) Атоваквон 1500 мг внутрь 2 р/сут + сульфадиазин 1,0–1,5 г внутрь каждые 6 часов 2) ТМП-СМК (из расчета 5 мг/кг триметоприма) 2 р/сут в/в или внутрь 3) Атоваквон 1500 мг 2 р/сут внутрь	1) Атоваквон 750 мг внутрь каждые 6–12 часов 2) Продолжать прием 3) Продолжать прием

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** хорошо всасывается.
- **$T_{1/2}$:** 54–148 часов (в среднем 111 часов).
- **Выведение:** исходное вещество и метаболиты выводятся с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности**: не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: обратимое угнетение кроветворения вследствие истощения запасов фолиевой кислоты, сопровождающееся дозозависимой мегалобластной анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией и агранулоцитозом; для профилактики и лечения применяется фолиевая кислота (лейковорин).

- **Расстройства ЖКТ:** состояние улучшается при снижении дозы или при приеме препарата во время еды.
- **Неврологические:** дозозависимые атаксия, тремор или судорожные припадки.
- **Гиперчувствительность:** наиболее часто наблюдается при применении пириметамина в комбинации с сульфадоксином (*Фансидаром*); ее вызывает сульфаниламидный компонент терапии.
- **Лекарственные взаимодействия:** лоразепам — гепатотоксичность. Зидовудин, ганцикловир, интерферон: аддитивный эффект угнетения кроветворения.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. В экспериментах на животных выявлено тератогенное действие, однако ограниченный опыт применения препарата во время беременности у людей не свидетельствует о повышении частоты пороков развития у плода.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

РАЛТЕГРАВИР (Raltegravir, RAL)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Исентресс* (Merck & Co., Inc).

ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ: 800-850-3430

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор интегразы (ингибитор переноса цепи провирусной ДНК интегразой).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНА: таблетки 400 мг; 18,70 долл. за одну таблетку 400 мг; 1121,93 долл. в месяц.

СТАНДАРТНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: 400 мг 2 раза в сутки внутрь независимо от приема пищи

- **Почечная недостаточность**: СКФ 50–80 мл/мин — стандартная доза; СКФ <50 мл/мин — возможно, стандартная доза, однако данные отсутствуют.
- **Печеночная недостаточность**: стандартная доза при легкой и умеренной степени тяжести; по применению препарата при тяжелой печеночной недостаточности данных нет, возможно, препарат следует принимать в стандартной дозе.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при комнатной температуре**.**

ПОКАЗАНИЯ

- Лечение ВИЧ-инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у пациентов, ранее не получавших АРТ.
- Лечение ВИЧ-инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у пациентов, у которых на фоне текущей схемы АРТ продолжается репликация ВИЧ.
- Входит в состав одной из схем выбора для начальной АРТ (RAL+TDF/FTC) (клинические стандарты DHHS 2011 года и клинические стандарты IAS-USA 2010 года).

ПРЕИМУЩЕСТВА:

- Обладает мощным антиретровирусным действием.
- Заражение резистентным к препарату вирусом маловероятно.
- Необходимость приема относительно малого количества таблеток (2 таблетки в сутки) и отсутствие зависимости от приема и состава пищи.
- Низкая частота побочных эффектов, отсутствие «предупреждений FDA в черной рамке», отсутствие необходимости назначения RTV в качестве усилителя фармакокинетики, отсутствие значимого влияния на резистентность к инсулину и уровни липидов крови, отсутствие дозозависимой токсичности.
- Клинически важные лекарственные взаимодействия встречаются редко, поскольку RAL не ингибирует и не индуцирует изоферменты системы цитохрома P450 и не метаболизируется этим путем.
- Быстрее снижает вирусную нагрузку по сравнению с другими препаратами (клиническая значимость неизвестна).

НЕДОСТАТКИ:

- Ограниченный опыт применения и отсутствие данных о длительном применении этого препарата не позволяют сделать выводы ни о стойкости антиретровирусного эффекта, ни о токсичности при долговременном применении.
- Перекрестная резистентность с элвитегравиром (ингибитор интегразы, находящийся на стадии клинических испытаний).
- Необходимость приема 2 раза в сутки (при приеме один раз в сутки снижается эффективность).
- Низкий генетический барьер к формированию резистентности.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ: у RAL, элвитегравира (EVG) и долутегравира (572) низкие генетические барьеры к формированию резистентности и высокий уровень перекрестной резистентности (*JID* 2011; 203:1204). Для разных подтипов вируса характерны свои мутации резистентности (*J Med Virol* 2011; 83:751). У вирусов подтипа B резистентность к RAL и вирусологическую неэффективность

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

лечения обеспечивают основные мутации резистентности Q148 и N155. Эти мутации сами по себе приводят к умеренному снижению противовирусной активности препарата, однако при появлении хотя бы одной дополнительной мутации (которые возникают очень быстро) чувствительность вируса к препарату снижается в гораздо большей степени:

- 155H + (74M/R, 92Q, 97A, 138 A/K, 140A/S, 151I, 163R, 183P, 226D/F/H, 230R)
- 148K/R/H + (140S/A, 138K)
- 143C/H/R

Примечание: Анализ 94 случаев вирусологической неэффективности в клиническом исследовании **BENCHMRK** выявил, что у 64 пациентов (68%) вирус был резистентен к препарату *in vitro* (*NEJM* 2008; 359:355). Из этих 64 пациентов у 48 (75%) было обнаружено не менее двух мутаций резистентности вируса к ралтегравиру. При исследовании 121 случая неэффективности лечения ралтегравиром было выявлено **три наиболее часто встречающихся по отдельности мутаций резистентности**: 148 K/R/H (48%), 155H (31%) и 143C/R (21%) (*JID* 2011; 203:1204). Штаммы ВИЧ, резистентные к RAL, обычно чувствительны к долутегравиру и резистентны к элвитегравиру. Результаты аллель-специфичного секвенирования, которое проводилось перед началом лечения RAL участникам исследования BENCHMRK, показали, что у пациентов, у которых впоследствии отмечалась вирусологическая неэффективность лечения ралтегравир-содержащей схемой АРТ, в два раза чаще обнаруживались исходные первичные или вторичные мутации резистентности к ингибиторам интегразы; наиболее часто выявлялись вторичные мутации (*AAC* 2011; 55:114).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- **С участием ранее не получавших АРТ пациентов**
  - ◊ **STARTMRK:** 563 ранее не получавших АРТ пациента были рандомизированы в группы лечения RAL+TDF/FTC и EFV+TDF/FTC. Исходные данные, а также результаты, полученные через 48 и 96 недель, приведены в таблице 5.67 (*Lancet* 2009; 374:796; *JAIDS* 2010; 55:39). Результаты исследования: 1) показатели частоты вирусологического ответа (снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл) были почти одинаковыми (81% и 79% соответственно); 2) средний прирост количества лимфоцитов CD4 у получавших RAL пациентов был существенно больше; 3) побочные реакции значительно чаще отмечались у пациентов, получавших EFV; 4) у пациентов, получавших EFV, уровни холестерина ЛПНП были существенно выше. Через 96 недель в исследовании STARTMRK показатели частоты вирусологического ответа (снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл) были 81% и 79% в группах RAL и EFV соответственно. Величины медианного прироста количества лимфоцитов CD4 составили +240 мкл$^{-1}$ (RAL) и +225 мкл$^{-1}$ (EFV). Уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП в большей степени увеличивались при приеме EFV, и побочные эффекты также чаще развивались в группе EFV (78% и 47% соответственно), однако показатели частоты серьезных побочных эффектов существенно не различались (12% и 14% соответственно) (*JAIDS* 2010; 55:39). Результаты исследования, полученные через 156 недель, были представлены на конференции CROI в 2011 году; они включены в таблицу 5.67. Вирусологические результаты в группе RAL соответствовали критериям не меньшей эффективности (p < 0,001) (Rockstroh J., конференция CROI, 2011 г.; тезисы 542).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.67. Исследование STARTMRK: сравнение RAL+TDF/FTC и EFV +TDF/FTC у ранее не получавших АРТ пациентов: результаты через 48 недель (*Lancet* 2009; 374:796), 96 недель (*JAIDS* 2010; 55:39) и 156 недель (конференция *CROI* 2011 г.; тезисы 542)

	RAL + TDF/FTC n = 281	EFV +TDF/FTC n = 282
Исходные показатели		
Средняя вирусная нагрузка (копий/мл)	103 205	106 215
Среднее кол-во лимфоцитов CD4, мкл$^{-1}$	219	217
Результаты через 48 недель		
Вирусная нагрузка ВИЧ <50 копий/мл	81%†	79%
Прирост кол-ва лимфоцитов CD4, мкл$^{-1}$	189	163
Нежелательные побочные реакции		
• 3-й и 4-й степени тяжести	16%	32%*
• Среднее изменение уровня холестерина ЛПНП (мг/дл)	+9	+21
• Среднее изменение уровня триглицеридов (мг/дл)	-4	+40
• Токсическое действие на ЦНС	29%	61%
• Онкологические заболевания	3	11
Результаты через 96 недель		
Вирусная нагрузка ВИЧ <50 копий/мл	81%	79%
Прирост кол-ва лимфоцитов CD4 (медиана), мкл$^{-1}$	240	225
Частота отмены терапии по причине побочных реакций	4%	6%
Результаты через 156 недель		
Вирусная нагрузка ВИЧ <50 копий/мл	75%	68%
Прирост кол-ва лимфоцитов CD4 (медиана), мкл$^{-1}$	331	295
Частота отмены терапии по причине побочных реакций	7%	7%

* $p < 0,05$

† Исследования резистентных свойств вируса выявили штаммы с мутациями резистентности к RAL у 3 из 6 обследованных пациентов.

◊ **Исследование по протоколу 004:** многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование II фазы, в котором сравнивалась эффективность RAL (в дозах 100, 200, 400 и 600 мг 2 раза в сутки внутрь) и EFV (600 мг/сут) с участием 198 ранее не получавших АРТ пациентов. Все пациенты помимо исследуемых препаратов получали комбинацию TDF/FTC. Через 48 недель все конечные показатели, рассчитанные для совокупности всех получавших RAL пациентов (160 участников), существенно не отличались от аналогичных показателей для пациентов, получавших EFV (38 участников) (*JAIDS* 2007; 6:125; Gotuzzo, конференция CROI 2010 г.; тезисы 514).

◊ **SHIELD:** рандомизированное пилотное исследование с участием 35 ранее не получавших АРТ пациентов, которым назначали RAL+ABC/3TC. Через 48 недель у 32/35 (91%) пациентов вирусная нагрузка была <50 копий/мл и у 35/35 (100%) пациентов вирусная нагрузка была <400 копий/мл, медиана прироста количества лимфоцитов CD4 составила 247 мкл$^{-1}$, а изменения уровней липиов крови были незначительными (*HIV Clin Trials* 2010; 11:260.

◊ **PROGRESS:** ранее не получавших АРТ пациентов рандомизировали в группы лечения LPV/r+RAL и LPV/r+TDF/FTC (см. стр. 296).

◊ **QDMRK:** цель этого исследования состояла в том, чтобы определить, можно ли назначать RAL один раз в сутки. Для этого 770 ранее не получавших АРТ пациентов рандомизировали в группы приема RAL 800 мг 1 раз в сутки и 400 мг 2 раза в сутки; все участники исследования получали также TDF/FTC (Eron J., конференция CROI 2011 г.: тезисы 150LB). Через 48 недель результаты были хуже в группе приема RAL 1 раз в сутки по сравнению с группой приема RAL 2 раза в сутки: снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл было зарегистрировано у 83% и 88% пациентов, вирусологическая неэффективность лечения — у 14% и 9% пациентов, мутации резистентности к ингибитору интегразы были обнаружены у 9 и 2 паци-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ентов, а мутации резистентности к FTC — у 11 и 4 пациентов соответственно. Исследование было прекращено досрочно. Различия между группами лечения были наиболее выражены в подгруппах с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл и у пациентов с низкими концентрациями RAL.

- **С участием пациентов, ранее получавших АРТ**
  - ◊ **Исследование BENCHMRK**: рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование безопасности и эффективности RAL с участием 509 ранее получавших АРТ пациентов. Критериями включения были возраст >16 лет и резистентность вируса не менее чем к одному препарату каждого из трех основных классов (НИОТ, ННИОТ и ИП). Участников рандомизировали в соотношении 2:1 (RAL: плацебо); пациенты каждой группы получали оптимизированную фоновую схему (ОФС) АРТ или RAL + ОФС (см. таблицы 5-68а и 5-68б). Через 96 недель в исследованиях BENCHMRK-1 и 2 устойчивый вирусологический ответ (вирусная нагрузка <50 копий/мл) отмечался у 57% пациентов, получавших RAL, и у 26% пациентов, получавших плацебо. Никаких новых поводов для сомнений в безопасности применения RAL выявлено не было (*CID* 2010; 50:605). Среди штаммов ВИЧ, выделенных от 112 пациентов с неэффективностью схемы с RAL, мутации резистентности были выявлены у 73 (65%) штаммов.
  - ◊ **SWITCHMRK:** это исследование III фазы, которое было разработано для оценки безопасности и эффективности перевода пациентов со стабильным вирусологическим ответом на фоне LPV/r-содержащей схемы АРТ на RAL в сочетании с прежней базовой комбинацией НИОТ по сравнению с продолжением приема текущей LPV/r-содержащей схемы АРТ (*Lancet* 2010; 375:396). Анализ результатов, полученных через 24 недели, показал, что вирусологический ответ сохранился у 319/352 (91%) пациентов, получавших LPV/r, и у 293/347 (84%) пациентов, получавших RAL (p <0,05). При окончательном (post-hoc) анализе обнаружилось, что у большинства пациентов с вирусологической неэффективностью схемы с RAL в анамнезе уже были случаи вирусологической неэффективности других схем лечения. Из этого следует, что в схеме с RAL должно быть еще два активных препарата (*Lancet* 2010; 375:352).
  - ◊ **ACTG 5262:** в этом одногрупповом исследовании схема DRV/r+RAL через 48 недель оказалась неэффективной у 27% пациентов, и исследование было прекращено досрочно (см. стр. 220).
  - ◊ **SPIRAL:** открытое исследование, в котором 273 пациента с устойчивым вирусологическим ответом (вирусная нагрузка <50 копий/мл в течение 6 месяцев на фоне приема ИП/r-содержащей схемы АРТ) были рандомизированы в группы продолжения приема текущей схемы и перехода на прием RAL (в сочетании с НИОТ). Через 48 недель у 89,2% пациентов в группе RAL и у 86,6% в группе ИП/r не было зарегистрировано неудачи лечения (p=статистически незначимо) и у 96,9% и 95,1% пациентов соответственно сохранился вирусологический ответ (p=статистически незначимо) (*AIDS* 2010; 24:1697). Замена ИП/r на ралтегравир сопровождалась улучшением липидного профиля.
  - ◊ **EASIER-ANRS-138:** пациенты с множественной резистентностью вируса, получающие ENF-содержащую схему АРТ, были рандомизированы в группы продолжения приема текущей схемы АРТ и перехода на RAL-содержащую схему АРТ (*HIV Clin Trials* 2010; 11:283). Через 48 недель показатели вирусологического ответа были сопоставимы, при этом в группе RAL отмечалось существенное улучшение качества жизни.
  - ◊ **TRIO-ANRS-139:** несравнительное исследование с участием 100 пациентов с полирезистентным ВИЧ (>3 основных мутаций резистентности к ИП, >3 мутаций резистентности к НИОТ, <3 мутаций резистентности к DRV и <3 мутаций резистентности к ННИОТ). Исходная вирусная нагрузка составляла 4,2 lg копий/мл, медиана количества лимфоцитов CD4 составляла 258 мкл$^{-1}$. За 96-недельный период наблюдения было зарегистрировано 5 случаев вирусологической неэффективности лечения (вирусная нагрузка>50 копий/мл), во всех случаях отмечалась низкоуровневая виремия. См. стр. 225.
  - ◊ **Интенсификация схемы АРТ с помощью добавления RAL:** 30 пациентов, получающих АРТ, с вирусной нагрузкой <50 копий/мл в течение >1 года были рандомизированы в группы интенсификации схемы терапии с помощью добавления RAL (400 мг 2 раза в сутки) или плацебо. Согласно результатам, полученным через 4 и 24 недели, добавление RAL к схеме АРТ не оказывает существенного влияния на: 1) уровень вирусной нагрузки, измеряемый методом подсчета единичных копий; 2) уровень активации Т-лимфоцитов; 3) количество лимфоцитов CD4; 4) лимфоидную ткань слизистой оболочки кишечника (GALT) (Hiroyu-Hatano и соавт., конференция CROI 2010 г.; тезисы 101LB).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Схемы без НИОТ:** см. таблицы 4-22а и 4-22б.
  - ◊ **SPARTAN(ATV+RAL):** пилотное исследование применения схемы без НИОТ у ранее не получавших АРТ пациентов. Пациенты были разделены на группы приема ATV 300 мг + RAL 400 мг 2 раза в сутки и ATV/r+TDF/FTC один раз в сутки. За 24-недельный период наблюдения в группе ATV+RAL было зарегистрировано 6 случаев вирусологической неэффективности лечения, при этом у 5 пациентов были обнаружены мутации резистентности вируса к RAL; у 13 (21%) пациентов в этой группе развилась гипербилирубинемия 4-й степени тяжести. В этой группе часто развивалась желтуха. На основании полученных результатов это пилотное исследование было досрочно прекращено через 24 недели (Kozal M., конференция IAS 2010 г., Вена; тезисы THLBB204).
  - ◊ **PROGRESS (RAL+LPV/r):** см. стр. 296.
  - ◊ **A5262 (RAL+DRV):** см. стр. 220.

Таблица 5.68а. Исследования BENCHMRK 1 и 2: результаты через 48 и 96 недель (*NEJM* 2008; 359:339)

	RAL + ОФС n = 462	Плацебо + ОФС n = 237
Исходные показатели		
Кол-во лимфоцитов CD4 (медиана), мкл$^{-1}$	151	158
Вирусная нагрузка (lg копий/мл) (медиана)	4,6	4,6
Кол-во лет приема АРТ (медиана)	10	10
Кол-во ранее принимавшихся антиретровирусных препаратов (медиана)	12	12
Результаты через 48 недель		
Вирусная нагрузка ВИЧ <50 копий/мл*	63%	33%
Исходная вирусная нагрузка >100 000 копий/мл	48%	16%
Прирост кол-ва лимфоцитов CD4 (медиана), мкл$^{-1}$	81	11
Отмена терапии вследствие побочных эффектов	2%	3%
Результаты через 96 недель		
Вирусная нагрузка ВИЧ <50 копий/мл*	57%	26%
Прирост кол-ва лимфоцитов CD4 (медиана), мкл$^{-1}$	123	49

* См. в таблице 5.68б результаты по снижению вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл в зависимости от количества баллов по шкалам фенотипической и генотипической резистентности вируса к ОФС

Таблица 5.68б. Исследования BENCHMRK 1 и 2: зависимость между вирусологическим ответом и исходными результатами исследований резистентности вируса (*NEJM* 2008; 359:355)

Кол-во баллов по шкале генотипической резистентности	ОФС+	RAL + ОФС	Кол-во баллов по шкале фенотипической резистентности**	ОФС	RAL + ОФС
0	3%	45%	0	2%	51%
1	37%	67%	1	13%	61%
≥2	62%	77%	2	48%	71%

** На основании нижнего/верхнего пороговых коэффициентов

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание:** точные параметры биодоступности не установлены; медианная минимальная концентрация 72 нг/мл (диапазон 29–118 нг/мл).
- **Влияние одновременного приема пищи:** увеличение времени достижения пиковой концентрации, можно принимать как с едой, так и натощак.
- **$T_{1/2}$:** 9 часов; период полувыведения из клетки: 29 часов.
- **Выведение:** RAL не метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450 и не является индуктором или ингибитором изофермента 3A4. RAL подвергается глюкуронизации в печени; конъюгаты с глюкуроновой кислотой выводятся большей частью с калом (51%) и мочой (32%) (*Drug Metab Dispos* 2007; 35:157). При умеренном нарушении функции печени и тяжелой почеч-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ной недостаточности фармакокинетика препарата не нарушается; применение препарата при тяжелой печеночной недостаточности не изучалось.

- **Проникновение в ЦНС:** 7,3%; концентрации препарата в СМЖ превышают величину IC_{50} для ВИЧ дикого типа в 4,5 раза (медиана). По степени проникновения в СМЖ относится к третьей категории из четырех (*Neurology* 2011; 76:693).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: у данного препарата мало дозозависимых побочных эффектов. Дозы до 1600 мг/сут обычно хорошо переносятся (*Clin Pharmacol Ther* 2008; 83:293). В клинических исследованиях BENCHMRK 1 и 2 частота всех побочных эффектов была сопоставима с частотой этих побочных эффектов в группе плацебо (*NEJM* 2008; 359:339). Оценка **гепатотоксичности** препарата по данным исследований STARTMRK и BENCHMRK, в которых RAL получали в общей сложности 743 пациента, показала, что повышение активности печеночных ферментов до 3-й и 4-й степеней тяжести наблюдалось редко (2,6–4,0%), за исключением пациентов с сопутствующими гепатитами B и C (Rockstroh, конференция CROI 2010 г.; тезисы Q125). Частота развития **злокачественных новообразований** в исследованиях BENCHMRK 1 и 2 через 48 недель составила 3,5% (16 случаев среди 461 пациента) в группе RAL и 2,6% (4 случая среди 178 пациентов) в группе плацебо с отношением шансов 1,5. Такая разница в показателях частоты развития злокачественных новообразований впоследствии не сохранилась, однако сейчас, после получения одобрения FDA на применение препарата, ведется наблюдение за развитием злокачественных новообразований у получающих RAL пациентов. Анализ данных, полученных от более чем 6000 пациентов, принимавших RAL в течение более 3900 пациенто-лет, не выявил зависимости между приемом RAL и развитием злокачественных новообразований (*Ann Pharm* 2010; 44:42). В исследованиях II фазы у 6% получавших RAL пациентов отмечалось **повышение активности КФК** до уровней, соответствующих 3-й и 4-й степени тяжести, сообщалось также о случаях развития **рабдомиолиза** (*JAIDS* 2007; 46:125; *Ann Pharm* 2010; 44:42; *AIDS* 2008; 22:1382). В исследовании STARTMRK через 48 недель в группе EFV отмечались более выраженные изменения **липидного профиля**: в большей степени повышались уровень общего холестерина (в среднем +33 и +10 мг/дл соответственно) и уровень триглицеридов (+37 и -3 мг/дл соответственно). Изменения строения тела были одинаковыми в обеих группах (*JAIDS* 2010; 55:39). Сообщалось о случае возникновения обратимой **мозжечковой атаксии** (*AIDS* 2010; 24:2757).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: см. таблицу 5.69. RAL не метаболизируется изоферментом 3A4 системы цитохрома P450 и не является индуктором или ингибитором этого изофермента. Поэтому не ожидается, что он будет изменять фармакокинетику ИП, ННИОТ, метадона, статинов, азолов, такролимуса, оральных контрацептивов или препаратов для лечения эректильной дисфункции. Тем не менее, выявлено несколько важных лекарственных взаимодействий, которые приводят к изменению фармакокинетики RAL. **Рифампин** снижает уровни RAL; не назначать одновременно или увеличить дозу RAL до 800 мг 2 раза в сутки (*AAC* 2009; 53:2852). Удвоение дозы RAL, возможно, не способно скомпенсировать снижение минимальной концентрации (*JAC* 2010; 65:2485), хотя ограниченный опыт применения такой комбинации свидетельствует о хороших клинических результатах применения RAL в удвоенной дозе (*JAC* 2011; 66:951). **Рифабутин** не оказывает клинически значимого влияния на уровни RAL (*J Clin Pharmacol* 2011; 51:943). **Омепразол** существенно повышает уровни RAL, предположительно из-за повышения растворимости RAL при высоких уровнях pH (*Drug Metab Dispos* 2007; 35:1657). Из антиретровирусных препаратов уровни RAL в наибольшей степени снижают **TPV/r, MVC** и **EFV** (*Ann Pharm* 2010; 44:42; *AAC* 2008; 52:4338), однако эти изменения не столь существенны, чтобы служить основанием для изменения дозы препарата. Сообщалось о существенном уменьшении AUC RAL при одновременном применении с ETR, в том числе о четырех случаях вирусологической неэффективности лечения (*AIDS* 2009; 27:869). **Оральные контрацептивы:** нет значимых лекарственных взаимодействий. **Метадон:** нет значимых лекарственных взаимодействий. Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности, в том числе DRESS -синдрома (лекарственной сыпи с эозинофилией и общими симптомами).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.69. Лекарственные взаимодействия ралтегравира

Препарат	Изменения AUC или концентраций RAL	Рекомендации
Рифампин	AUC RAL ↓ на 40%	По возможности не применять одновременно. При одновременном применении желательно увеличить дозу RAL до 800 мг 2 раза в сутки
Рифабутин	AUC RAL ↓ на 19%	Назначать рифабутин в стандартной дозе; RAL 400 мг 2 раза в сутки
Фенобарбитал	Возможно уменьшение уровней RAL	По возможности не применять одновременно — назначить вальпроевую кислоту или леветирацетам
Фенитоин	Возможно уменьшение уровней RAL	По возможности не применять одновременно (см. выше)
Омепразол	AUC RAL↑в 3 раза	Стандартные дозы
TDF	AUC RAL↑на 49%	Стандартные дозы
TPV/r	AUC RAL ↓ на 24% Cmin RAL ↓ на 55%	Сообщалось о случае некроза печени при одновременном применении — применять с осторожностью
EFV	AUC RAL ↓ на 36%	Стандартная доза RAL; Cmin RAL не изменяется
ATV/r	AUC RAL ↑ на 40–70%	Стандартные дозы
RTV	Уровни RAL не изменяются	Стандартные дозы
ETR	Уровни RAL не изменяются	Стандартные дозы
LPV/r	Cmin RAL ↓ на 30%	Стандартные дозы
MVC	AUC RAL ↓ на 40%	Стандартные дозы
DRV/r	Cmin DRV ↓ на 36%	Клиническая значимость неизвестна. Стандартные дозы.
FPV	AUC RAL ↓ на 37% AUC APV ↓ на 36%	Не применять одновременно
FPV/r	AUC RAL ↓ на 55%	Клиническая значимость неизвестна. Стандартные дозы.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. У грызунов препарат не влиял на жизнеспособность эмбрионов и плодов. Исследований фармакокинетики и безопасности препарата у беременных не проводилось. В клинических стандартах DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных ралтегравир отнесен к категории «препаратов, которые не рекомендуется применять во время беременности по причине отсутствия клинического опыта и фармакокинетических данных».

РЕБЕТОЛ (Rebetol) — см. Рибавирин (далее)

РЕТРОВИР (Retrovir) — см. Зидовудин (стр. 385)

РИБАВИРИН (Ribavirin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Ребетол* и *Ребетрон* (комбинированная форма *Ребетол* + *Интрон А*) (Schering-Plough); *Копегус* (Roche), лиофилизированное сухое вещество для приготовления раствора для ингаляций *Виразол* (Valeant)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Капсулы: 200 мг — 9,93 долл. за одну капсулу; таблетки: 200 мг (*Копегус*) —10,12 долл. за одну таблетку; 5211 долл. за 1 флакон, содержащий 6 г сухого вещества для приготовления раствора для ингаляций *(Виразол*).

ПРИМЕЧАНИЕ. Одновременное применение с диданозином противопоказано из-за повышенного риска панкреатита и (или) лактацидоза. Применять с осторожностью на фоне терапии зидовудином (аддитивный эффект с повышением риска анемии) и ставудином (усиление токсического действия на митохондрии). По возможности не назначать с ABC (возможен антагонизм).

ПОКАЗАНИЯ (утвержденные FDA)**:** рибавирин в комбинации с интерфероном рекомендован для лечения хронического гепатита C у ранее не лечившихся пациентов с компенсированным течением заболевания (см. стр. 467).

УНИКАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ: 1) механизм действия против ВГС неизвестен; 2) к нему не развивается резистентность; 3) токсичность — основная проблема при применении этого препарата; 4) необходим для оптимального вирусологического ответа при лечении гепатита C.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: беременность; у мужчин — беременность партнерши; гемоглобинопатии.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ. В терапевтических исследованиях обычно применялась доза 400 мг 2 раза в сутки; однако при применении доз в диапазоне 1000–1200 мг/сут чаще достигался устойчивый вирусологический ответ (УВО) (см. стр. 470). Стандартная доза для не инфицированных ВИЧ пациентов: для пациентов весом <75 кг — 400 мг утром, 600 мг вечером, >75 кг — 600 мг 2 раза в сутки. Доза при клиренсе креатинина <60 мг/мин: 200–800 мг, разделить на 2 приема (отслеживать токсические эффекты).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Рибавирин применяется для лечения гепатита С уже 20 лет. По-видимому, при применении рибавирина в комбинации с интерфероном-альфа проявляется синергизм. Механизм действия, оптимальная доза и длительность лечения не установлены. Результаты нескольких сравнительных исследований эффективности комбинации рибавирина и интерферона и монотерапии интерфероном при лечении вирусного гепатита С свидетельствуют о том, что добавление рибавирина существенно увеличивает частоту вирусологического ответа. У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С устойчивый вирусологический ответ достигается у 15–25% пациентов с гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, и у 70–80% пациентов с гепатитом С, вызванным вирусами 2-го и 3-го генотипов *(NEJM* 2004; 351:451; *NEJM* 2004; 351:438; *JAMA* 2004; 292:2909), см. стр. 471. По сравнению с больными гепатитом С, не инфицированными ВИЧ, показатели УВО значительно ниже для 1-го генотипа и приблизительно такие же для 2-го и 3-го генотипов (*Lancet* 2001; 358:958; *NEJM* 2002; 347:975). Результаты первых исследований применения комбинации телапревира и пегинтерферона как в сочетании с рибавирином, так и без него, показали, что рибавирин необходим для достижения оптимального вирусологического ответа (*NEJM* 2009; 360:1839). То же самое относится к боцепревиру (*NEJM* 2011; 31:1207). Эти новые ингибиторы протеазы (телапревир и боцепревир) будут назначаться в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином для лечения инфекции ВГС 1-го и 4-го генотипов (*NEJM* 2011; 364:1272) (см. стр. 357).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность при приеме внутрь:** 64%; всасывание увеличивается при приеме с жирной пищей.
- **$T_{1/2}$:** 30 часов.
- **Выведение:** метаболизируется путем фосфорилирования и дерибозилирования; лекарственные взаимодействия, связанные с влиянием на изоферменты цитохрома P450, незначительны или отсутствуют. Метаболиты выводятся с мочой. Не следует применять препарат при тяжелой почечной недостаточности.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: пороки развития у плода, смерть плода, гемолитическая анемия.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Около 15–20% пациентов, получающих рибавирин и интерферон, прекращают терапию из-за возникновения побочных эффектов. Основные побочные эффекты — **анемия, кашель** и **диспепсия**. **Гемолитическая анемия** развивается в первые 1–2 недели лечения, к четвертой неделе обычно происходит стабилизация состояния. По данным клинических исследований у не ВИЧ-инфицированных пациентов среднее снижение уровня гемоглобина составляло 30 г/л, и у 10% больных содержание гемоглобина было <100 г/л. Пациентам, у которых уровень гемоглобина снизился до уровня <100 г/л и пациентам с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе, у которых уровень гемоглобина снизился на 20 г/л и более, следует уменьшить дозу рибавирина до 600 мг/сут. Прием препарата необходимо прекратить, если гемоглобин падает до ≤85 г/л или постоянно находится на уровне <120 г/л у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Обычно эффективен эритропоэтин (40 000 единиц подкожно каждую неделю) (*Am J Gastro* 2001; 96:2802). По возможности, следует избегать одновременного применения зидовудина. Рибавирин, являясь нуклеозидом, оказывает **токсическое действие на митохондрии**, особенно при одновременном приеме с другими НИОТ, вызывающими нарушение функции митохондрий, в особенности диданозином и ставудином; у 2 из 15 пациентов, получавших такую комбинацию, развился лактацидоз (*Lancet* 2001; 357:280). С приемом рибавирина связывают появление других побочных эффектов — **лейкопении, гипербилирубинемии, гиперурикемии** и **одышки**.

ПРИМЕЧАНИЕ: см. «Пегилированный интерферон» (стр. 321), где описаны все побочные эффекты данного препарата

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. При одновременном применении с **AZT** увеличивается риск анемии; необходимо тщательное наблюдение (*AAC* 1997; 41:1231; *AIDS* 1998; 14:1661). При одновременном приеме с **ddI** происходит усиление токсичности последнего ввиду ингибирования митохондриальной гамма-ДНК-полимеразы, что приводит к развитию панкреатита и лактацидоза (*AAC* 1987; 31:1613; *Lancet* 2001; 72:177), поэтому рибавирин по возможности не следует назначать одновременно с ddI. **ABC** может снижать эффект рибавирина (по возможности не назначать одновременно).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X. Сильное тератогенное действие. Следует назначать с осторожностью способным забеременеть женщинам детородного возраста и их половым партнерам мужского пола. Обязательно применение надежных средств контрацепции.

РИФАБУТИН (Rifabutin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Микобутин* (Pharmacia)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 150 мг — 13,70 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-242-7014

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: полусинтетическое производное рифампина B, полученное из *Streptomyces mediterranei.*

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Профилактика МАК-инфекции (вызываемой комплексом *M. avium*):** 300 мг внутрь 1 раз в сутки. Эффективность доказана (*NEJM* 1993; 329:828); обычно предпочтительнее применять азитромицин или кларитромицин (см. стр. 77).
- **Лечение МАК-инфекции:** см. стр. 421. Иногда комбинируют с кларитромицином или азитромицином и этамбутолом, используя дозу 300 мг/сут, за исключением пациентов, получающих ИП или ННИОТ, для которых рекомендуется изменить дозу (см. ниже).
- **Туберкулез:** см. стр. 423. Предпочтительнее рифампина при одновременном применении с большинством ИП или ННИОТ (*MMWR* 2004; 53:37). Для профилактики и лечения туберкулеза обычно используют дозу 300 мг/сут, однако при одновременном назначении с ИП и (или) с ННИОТ необходимо корректировать дозу рифабутина: см. таблицу 5.70. Метаанализ когортных исследований и метаанализ, проведенный с целью оценки применения рифамицинов в сочетании с антиретровирусными препаратами, выявили более высокую частоту рецидивов при применении рифамицинов в течение 2 месяцев по сравнению с применением рифамицинов в течение 8 месяцев (ОР 3,6; 95%-й ДИ= 1,1–11,7) (*CID* 2010; 50:1288).

АКТИВНОСТЬ: активен в отношении большинства штаммов комплекса *M. avium* и чувствительных к рифампину *M. tuberculosis*; часто наблюдается перекрестная резистентность *M. tuberculosis* и бактерий комплекса *M. avium* к рифампину и рифабутину.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Биодоступность: 12–20%.
- **$T_{1/2}$:** 30–60 часов.
- **Метаболизм:** метаболизируется изоферментом 3A4 системы цитохрома P450 до 25-O-деацетилрифабутина (10% от общего противомикробного действия).
- **Выведение:** метаболиты выводятся в основном с мочой и желчью.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Частые: **красно-оранжевая окраска** выделений (мочи (30%), слезной жидкости, слюны, пота, кала) и кожи (о чем необходимо предупреждать пациентов). Нечастые: **сыпь** (4%), **расстройства ЖКТ** (3%), **нейтропения** (2%). Редкие: гриппоподобная реакция, гепатит, гемолиз, головная боль, тромбоцитопения, миозит. Риск развития **увеита**, который проявляется покраснением и болезненностью глаз, нечеткостью зрения, светобоязнью или слезотечением, зависит от дозы; обычно наблюдается при применении доз, превышающих 450 мг/сут, или при приеме стандартной дозы (300 мг/сут), но в комбинации с препаратами, увеличивающими концентрации рифабутина: большинством ИП, кларитромицином и азолами, включая флуконазол (*NEJM* 1994; 330:868). Такие пациенты должны быть осмотрены офтальмологом. Увеит лечат кортикостероидами и мидриатиками местно.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Рифабутин индуцирует микросомальные ферменты печени (изофермент 3А4 системы цитохрома Р450), хотя в меньшей степени, чем рифампин. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов при одновременном применении с рифабутином приведены в таблице 5.70. При одновременном приеме с **эфавирензом** AUC рифабутина уменьшается в среднем на 37%, что требует увеличения дозы рифабутина до 450 мг/сут (*CID* 2005; 41:1343). При одновременном применении с рифабутином снижаются уровни **ампренавира** (на 14%), **варфарина, барбитуратов, бензодиазепинов, бета-блокаторов, хлорамфеникола, клофибрата, оральных контрацептивов, кортикостероидов, циклоспорина, диазепама, дапсона, препаратов дигиталиса, доксициклина, галоперидола, пероральных гипогликемических средств, вориконазола, позаконазола, кетоконазола, фенитоина, хинидина, теофиллина, триметоприма** и **верапамила**. Препараты, которые ингибируют ферменты системы цитохрома Р450 и увеличивают период полувыведения рифабутина: **ИП, эритромицин, кларитромицин** (увеличение на 56%) и **азолы** (флуконазол, итраконазол и кетоконазол). При одновременном применении рифабутина и флуконазола уровни рифабутина значительно возрастают, что увеличивает вероятность побочных реакций рифабутина (увеит, тошнота, нейтропения), а также увеличивает его эффективность (*CID* 1996; 23:685).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ:

- Рифампин и рифабутин близки по химической структуре, но активность *in vitro* и результаты клинических исследований свидетельствуют о преимуществе рифабутина при лечении МАК-инфекции, а рифампина — при лечении инфекции *M. tuberculosis*.
- Комбинация кларитромицина с этамбутолом без рифабутина может быть предпочтительна для лечения диссеминированной МАК-инфекции, в связи с наличием лекарственного взаимодействия между кларитромицином и рифабутином.
- Лекарственные взаимодействия рифабутина и рифампина с другими препаратами похожи, однако рифабутин в меньшей степени индуцирует микросомальные ферменты печени.
- При возникновении увеита следует немедленно прекратить прием препарата и направить пациента к офтальмологу.
- Для всех ИП и ННИОТ, за исключением NVP, требуется коррекция доз, если их назначают вместе с рифабутином (см. таблицу 5.70).

Таблица 5.70. Лекарственные взаимодействия рифабутина с антиретровирусными препаратами и коррекция режима дозирования рифабутина и антиретровирусных препаратов при одновременном применении (рекомендации NIH/CDC/IDSA 2008 года по лечению оппортунистических инфекций, клинические стандарты DHHS по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков и рекомендации CDC [пересмотренные 1 июля 2010 года])

Антиретровирусный препарат	Доза антиретровирусного препарата	Коррекция режима дозирования рифабутина**
EFV	Стандартная	450–600 мг/сут или 600 мг 2–3 раза в неделю ‡
NVP	Стандартная	300 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
ETR	Стандартная	300 мг/сут*
ИП/r (все)	Стандартная	150 мг через день или 3 раза в неделю
FPV†	Стандартная	150 мг/сут, или 300 мг 3 раза в неделю
ATV†	Стандартная	150 мг через день или 3 раза в неделю
NFV	Стандартная	150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
IDV†	1000 мг каждые 8 часов	150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
MVC	600 мг 2 раза в сутки	300 мг/сут

* При отсутствии одновременного применения с ИП/r; при одновременном применении ETR и рифабутина схема АРТ не должна включать DRV/r или SQV/r, поскольку эти препараты могут аддитивно снижать концентрации ETR.
** При лечении туберкулеза многие ведущие специалисты рекомендуют назначать рифабутин в дозе 150 мг/сут при одновременном применении с ИП/r. Желательно проводить МСК рифабутина.
‡ Некоторые специалисты рекомендуют назначать рифабутин в дозе 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю на фоне МСК.
† Без усиления ритонавиром.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. В экспериментах на кроликах и крысах тератогенный эффект не наблюдался. Данные по фармакокинетике препарата во время беременности и клинический опыт применения у беременных отсутствуют (клинические стандарты DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у беременных).

РИФАМАТ (Rifamate) — см. Изониазид (стр. 283) или Рифампин (далее)

РИФАМПИН (Rifampin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Рифадин* (Aventis) и непатентованные; комбинация с изониазидом: *Рифамат*; комбинация с изониазидом и пиразинамидом: *Рифатер* (Aventis)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Капсулы: 150 мг по 2,27 долл., 300 мг по 3,03 долл. *Рифамат*: капсулы, содержащие 150 мг изониазида + 300 мг рифампина — 4,19 долл. или 2,39 долл. за капсулу (непатентованный препарат). *Рифатер*: таблетки, содержащие 50 мг изониазида + 120 мг рифампина + 300 мг пиразинамида — 2,73 долл. за таблетку. Порошок для приготовления раствора для в/в введения во флаконах: 600 мг — 139 долл.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: туберкулез (с изониазидом, пиразинамидом и стрептомицином или этамбутолом).

- **Дозы:** 10 мг/кг/сут (максимальная доза 600 мг/сут). (См. стр. 427.)
- **Прием препаратов в присутствии медработника (DOT):** 600 мг 2–3 раза в неделю; ВИЧ-инфицированные пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$ должны получать рифампин в присутствии медработника 3 раза в неделю. Это связано с высокой частотой развития резистентности к рифамицинам в клинических исследованиях с участием больных туберкулезом ВИЧ-инфицированных пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$, которые принимали рифапентин 1 раз в неделю или рифабутин 2 раза в неделю, каждый препарат в комбинации с изониазидом (*Lancet* 1999; 343:1843; *MMWR* 2002; 51:214).
- **Профилактика** (монотерапия или в комбинации с пиразинамидом или этамбутолом): 10 мг/кг/сут (максимальная доза 600 мг/сут).
- **Лечение туберкулеза и антиретровирусная терапия:** см. таблицу 6.8. Рифамицины должны быть включены в любую схему лечения активного туберкулеза. Возможные комбинации с АРТ:
  - ◊ Рифампин (стандартная доза) + EFV. Рассмотреть возможность увеличения дозы эфавиренза до 800 мг/сут для пациентов с массой тела >60 кг.
  - ◊ Пациентам, получающим IDV, FPV, NFV, LPV/r, SQV, ATV, DRV или любой усиленный ритонавиром ИП, где доза ритонавира ≤200 мг 2 раза в сутки, следует назначать рифабутин (см. табл. 5.70).
  - ◊ Не откладывать начало антиретровирусной терапии при количестве лимфоцитов CD4<50 мкл$^{-1}$ См. стр. 426 и 480.

ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ: *M. tuberculosis, M. kansasii,* чувствительные к метициллину штаммы *S. aureus, H. influenzae, S. pneumoniae*, *Legionella* и многие анаэробы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 90–95%, снижается при приеме во время еды. Абсорбция у пациентов с симптоматической ВИЧ-инфекцией снижается на 30%; клиническая значимость этого не установлена (*Ann Intern Med* 1997; 127:289).
- **$T_{1/2}$:** 1,5–5,0 часов, в среднем 2 часа.
- **Выведение:** метаболизируется и выводится с мочой (33%).
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности**: не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Наиболее частые:** красно-оранжевое окрашивание мочи, кала, слез (контактных линз), пота, кожи (необходимо предупреждать об этом пациентов).
- **Менее частые:** расстройство ЖКТ; гепатит (у 2,7% получающих комбинацию изониазида с рифампином), обычно с явлениями холестаза, возникает в первый месяц лечения; желтуха (как правило, проходит при снижении дозы или при продолжении приема препарата); реакция гиперчувствительности, в частности, появление зуда ± сыпи (6%); гриппоподобная реакция у

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

0,4–0,7% пациентов при приеме рифампина 2 раза в неделю, проявляющаяся одышкой, стридорозным дыханием, геморрагической сыпью, лейкопенией.

- **Редкие:** тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, повышение уровня мочевой кислоты и азота мочевины крови. Побочные реакции, требующие отмены препарата, возникают в 3% случаев.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Вступает в лекарственные взаимодействия с множеством препаратов, поскольку является индуктором изоферментов системы цитохрома P450 (3A4, 2B6, 2C8, 2C9) (см. www.mmhiv.com/link/CDC-NCHHSTP). Рифампин не следует применять одновременно с любым препаратом из классов **ИП** и **ННИОТ**, за исключением **EFV**. EFV не оказывает существенного влияния на уровни рифампина, но рифампин снижает уровни EFV на 20–26%, поэтому некоторые специалисты рекомендуют увеличить суточную дозу EFV до 800 мг пациентам с массой тела >60 кг. На основании ограниченного опыта можно предположить, что **NVP** лучше не назначать одновременно с рифампином вследствие повышения частоты вирусологической неэффективности лечения, и в «*Руководстве CDC/IDSA/NIH 2009 года по лечению оппортунистических инфекций*» рекомендуется назначать EFV-содержащую схему АРТ при одновременном применении с рифампином (www.mmhiv.com/link/2009-OI-NIH-CDCIDSA). CDC раньше рекомендовал применять NVP в дозе 300 мг 2 р/сут, однако впоследствии было обнаружено, что это приводит к уменьшению частоты вирусологического ответа (*JAMA* 2008; 300:530), кроме того, увеличение дозы NVP до 300 мг 2 раза в сутки приводило к повышению частоты побочных реакций невирапина (*Antivir Ther* 2008; 13:529). Рифампин значимо снижает уровни **ETR** — по возможности, не назначать одновременно. Рифампин уменьшает AUC MVC на 64% — назначать **MVC** в дозе 600 мг 2 раза в сутки (клинический опыт ограничен). Лучше назначить рифабутин. Уровни **RAL** уменьшаются на 40–60% — по возможности, не назначать одновременно. При необходимости одновременного применения увеличить дозу RAL до 800 мг 2 раза в сутки (клинический опыт ограничен). Одновременно с RAL лучше назначать рифабутин (поскольку с этим препаратом нет лекарственных взаимодействий). **Кларитромицин, эритромицин** и **азолы (флуконазол, итраконазол** и **кетоконазол)** ингибируют ферменты системы цитохрома P450 и увеличивают период полувыведения рифампина. Рифампин снижает уровни **атоваквона, барбитуратов, оральных контрацептивов, кортикостероидов, циклоспорина, дапсона, флуконазола, кетоконазола, метадона, фенитоина, теофиллина, триметоприма, сиролимуса, такролимуса** и многих других препаратов, которые являются субстратами для изофермента 3A4 системы цитохрома P450. Не следует применять рифампин одновременно с **атоваквоном, кларитромицином, позаконазолом** и **вориконазолом**. При одновременном применении с **флуконазолом** или **итраконазолом** может потребоваться увеличение дозы азола. Уровень **дапсона** при одновременном применении с рифампином снижается в 7–10 раз — желательно назначить другой препарат.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В экспериментах на животных было выявлено дозозависимое повышение частоты рождения детей с пороками развития. Зарегистрированы отдельные случаи возникновения внутриутробных пороков развития плода у людей, но их частота не установлена. Масштабные ретроспективные исследования не выявили повышения риска развития внутриутробных пороков; сообщалось о дефектах развития нервной трубки и недоразвитии конечностей (*CID* 1995:21[suppl 1]: S24). При назначении в последние недели беременности препарат может вызвать постнатальное кровотечение у матери и новорожденного; для профилактики назначают витамин K в дозе 10 мг однократно новорожденному.

РИФАТЕР (Rifater) — см. Изониазид (стр. 283), или Рифампин (выше), или Пиразинамид (стр. 329) (*Ann Intern Med* 1995; 122:951)

РИЛПИВИРИН (Rilpivirine, RPV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Эдурант (Janssen Therapeutics)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ННИОТ

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ: RPV, таблетки по 25 мг. Цена: 1195 долл./месяц (СОЦ); комбинированный препарат *Комплера* (RPV/TDF/FTC), таблетки 25/300/200 мг, 2045,57 долл./месяц.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

СТАНДАРТНАЯ ДОЗА ДЛЯ ВЗРОСЛОГО: RPV 25 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки во время еды; RPV/TDF/FTC 1 таблетка 1 раз в сутки во время еды.

СОЧЕТАНИЕ С ДРУГИМИ АНТИРЕТРОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

- **Сочетание с другими антиретровирусными препаратами:** RPV в стандартной дозе рекомендуется назначать с ИП/r, MVC, RAL и НИОТ. Одновременное применение с ddI затруднительно, поскольку ddI необходимо принимать натощак, а RPV следует принимать во время еды.
- **Болезни печени:** при печеночной недостаточности легкой и умеренной степени тяжести (классов A и B по шкале Чайлда-Пью) назначать в стандартной дозе.
- **Почечная недостаточность:** у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности применять в стандартной дозе под тщательным медицинским наблюдением. Удаление RPV при гемодиализе и перитонеальном диализе маловероятно.
- **EFV:** RPV не следует назначать одновременно с EFV; длительный период полувыведения EFV и свойство индуцировать ферменты цитохрома P450 затрудняют замену EFV→RPV. У пациентов с подавленной вирусной нагрузкой замена EFV на RPV безопасна (Mills, конференция ICAAC 2011 г.; тезисы H2-974c).

ПРЕИМУЩЕСТВА: мощная противовирусная активность в отношении ВИЧ; хорошая переносимость, режим приема один раз в сутки; относительно небольшой спектр лекарственных взаимодействий; минимальное влияние на уровни липидов крови; можно назначать во время беременности; небольшое количество таблеток в сутки; активен в отношении штаммов с мутацией резистентности K103N; наличие комбинированного препарата с TDF/FTC для приема один раз в сутки (одобрен в августе 2011 года).

НЕДОСТАТКИ: относительно новый препарат, поэтому клинический опыт его применения ограничен, переход от EFV-содержащей АРТ на RPV-содержащую АРТ затруднителен по причине индукции метаболизма RPV; низкий генетический барьер к формированию резистентности; основная мутация резистентности (E138K) также обеспечивает резистентность к ETR; повышенная частота вирусологической неэффективности при исходной вирусной нагрузке >100 000 копий/мл и при недостаточном соблюдении режима лечения по сравнению с EFV; фармакологический барьер к формированию резистентности ниже, чем у EFV; необходимость приема во время еды; снижение биодоступности при потере кислотности желудочного сока; нельзя принимать одновременно с ингибиторами протонной помпы, при одновременном применении с H_2-блокаторами и антацидами следует выдерживать определенный интервал между приемами препаратов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: в регистрационных исследованиях **ECHO** и **THRIVE** сравнивались RPV и EFV у 1368 ранее не получавших АРТ пациентов. Пациенты были рандомизированы в группы приема RPV 25 мг или EFV 600 мг 1 раз в сутки либо в комбинации с TDF/FTC (**ECHO**), либо в комбинации с TDF/FTC, AZT/3TC или ABC/3TC (на выбор исследователя) (**THRIVE**). Критериями включения были исходная вирусная нагрузка ≥5000 копий/мл, чувствительность к НИОТ и отсутствие специфических мутаций резистентности к ННИОТ. Результаты анализа сводных данных этих двух исследований через 48 и 96 недель приведены в таблицах 5.71а и 5.71б.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.71а. Сводные данные исследований ECHO и THRIVE через 48 и 96 недель (аннотация, вкладываемая в упаковку препарата) (Drugs Today 2011; 47:5)

Показатели	RPV n=686	EFV n=682
Исходные показатели		
Возраст, медиана (кол-во лет)	36	36
Мужчины	76%	76%
Вирусная нагрузка (lg копий/мл) Вирусная нагрузка >100 000 копий/мл	5,0 46%	5,0 52%
Количество лимфоцитов CD4 (медиана, мкл$^{-1}$)	249	260
НИОТ: TDF/FTC	80%	80%
Результаты		
Вирусная нагрузка ВИЧ <50 копий/мл	83%	80%
Вирусологическая неэффективность терапии	13%	9%
Частота вирусологической неэффективности в зависимости от исходной вирусной нагрузки <100 000 копий/мл 100 000–500 000 копий/мл >500 000 копий/мл	 5% 20% 29%	 5% 11% 17%
Количество лимфоцитов CD4 (медиана, мкл$^{-1}$)	+192	+176
Отмена терапии по причине побочных эффектов	2%	7%
Нежелательные побочные реакции (2–4 степеней тяжести) Неврологические (головная боль, головокружение) Расстройства психики (депрессия, бессонница, патологические сновидения) Сыпь	 4% 8% 3%	 10% 10% 11%

Таблица 5-71б. Мутации резистентности у пациентов с вирусологической неэффективностью терапии – объединенные данные исследований ECHO и THRIVE за 96-недельный период наблюдения (Cohen CJ, конференция IAS, 2011 г., Рим; тезисы TULBPE032)

	RPV	EFV
Количество обследованных пациентов	86	42
Количество мутаций резистентности к ННИОТ	46 (53%)	20 (48%)
Преобладающая мутация резистентности	E138K 31 (36%)	K103N 14 (33%)
Количество мутаций резистентности к НИОТ	48 (56%)	11 (26%)
Преобладающая мутация резистентности	M184I 32 (37%)*	M184V 6 (14%)

* Замена M184I обнаруживалась намного чаще, чем M184V, поскольку в комбинации с M138K она улучшает репликационные способности вируса (Hu, конференция CROI 2011 г.; тезисы 594). Замена M184I обеспечивает резистентность к 3TC и FTC, а в сочетании с мутацией E138K повышает уровень резистентности вируса к RPV по сравнению с наличием только мутации E138K.

ВЫВОДЫ

- Показатели частоты вирусологической неэффективности у RPV и EFV- содержащих схем примерно одинаковы, однако при исходной вирусной нагрузке >100 000 копий/мл RPV-содержащие схемы намного чаще бывают неэффективными.
- При исходной вирусной нагрузке >100 000 копий/мл применять с осторожностью или выбрать альтернативный антиретровирусный препарат.
- RPV лучше переносится, реже вызывает неврологические и психические расстройства и кожные реакции.
- Как и ожидалось, вирусологическая неэффективность лечения связана с появлением мутаций резистентности к ННИОТ и НИОТ. Для RPV преобладающей мутацией резистентности оказалась E138K, тогда как для EFV основной мутацией резистентности служит K103N. Это различие определяет порядок применения ННИОТ, особенно ETR, который активен в отношении штаммов с мутацией 103N, но в сочетании с мутацией 138K его активность снижается (см. ниже).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Резистентность высокого уровня: 101P и 181LV.

- Мутации, которые появляются при вирусологической неэффективности RPV: V90I, K101E/P, E138K/G, V179I/L, Y181C, V189I, H221Y, F227C/L и M230L. Наиболее часто появляется мутация E138K, которая увеличивает резистентность вируса в 2,8 раза в отсутствие мутации M184I и в 6,7 раз в присутствии мутации M184I. При формировании резистентности к RPV перекрестная резистентность к ETR возникает в 89% случаев, а к NVP — в 63% случаев.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Прием во время еды (с обычной или жирной пищей) улучшает всасывание RPV. При приеме натощак или с напитком с высоким содержанием белка всасывание RPV снижается на 40–50%.
- Связывание с белками плазмы: 99,7%.
- RPV подвергается окислению с помощью фермента 3A4 системы цитохрома P450. Исходное вещество и метаболит преимущественно выводятся с калом (85%) и мочой (6,1%).
- Период полувыведения: 50 часов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Депрессивные расстройства**, в том числе подавленное настроение, большое депрессивное расстройство и суицидальные мысли. Во время исследований III фазы частота развития депрессии, независимо от причины, составляла 8%; в большинстве случаев депрессия была легкой или умеренной степени тяжести. Депрессия 3-й или 4-й степени тяжести развивалась в 1% случаев.
- **Перераспределение жировой ткани**, в том числе увеличение объема висцерального жира с центральным ожирением, увеличение прослойки дорсоцервикального жира, увеличение грудных желез и уменьшение подкожной жировой клетчатки на лице и конечностях. Патогенез этих изменений и роль в нем RPV не установлены.
- **Дозозависимое увеличение интервала QTc:** удлинение QTc на 4,8, 10,7, 23,3 миллисекунд при приеме 25 мг, 75 мг, 300 мг RPV соответственно.
- **Уровни липидов крови:** практически не оказывает влияния на уровни липидов крови.
- **Исследования ECHO и THRIVE:** результаты анализа сводных данных этих исследований, полученных через 96 недель (Cohen CJ и соавт., конференция IAS, 2011 г.; тезисы TULBPE032), позволили заключить, что RPV лучше переносится, чем EFV. Величины относительной частоты побочных эффектов 2–4 степени тяжести при приеме RPV и EFV (каждый препарат принимался в комбинации с TDF/FTC) приведены в таблице 5.71в.

Таблица 5.71в: Побочные эффекты* RPV и EFV, зарегистрированные в исследованиях ECHO и THRIVE

Результаты за 48-недельный период наблюдения (аннотация к препарату Комплера, вкладываемая в упаковку)	RPV n=550	EFV n=546
Клинические побочные эффекты		
Тошнота	1%	2%
Головная боль	2%	2%
Головокружение	1%	7%
Бессонница	2%	2%
Патологические сновидения	1%	3%
Депрессивные расстройства	1%	2%
Сыпь	1%	5%
Изменения лабораторных показателей		
Повышение креатинина >1,3хВГН	<1%	1%
Повышение активности АСТ >2,5хВГН	5–6%	10%
Повышение уровня ХС ЛПНП >160 мг/дл	6%	13%
Повышение уровня общего холестерина >240 мг/дл	4–5%	17%
Повышение уровня триглицеридов >500 мг/дл	1–2%	2%

* Побочные эффекты 2–4 степеней тяжести (по классификации DAIDS)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **RPV не следует назначать одновременно** с некоторыми **противосудорожными препаратами** (фенитоином, фенобарбиталом, окскарбазепином), **ингибиторами протонной помпы** (омепразолом, пантопразолом, рабепразолом, лансопразолом, эзомепразолом), с системным введением **дексаметазона** (более одной дозы), **препаратами зверобоя, рифампином, рифабутином и рифапентином**.
- По возможности, не назначать одновременно с другими **ННИОТ** (т. е., DLV, EFV, ETR, NVP).
- AUC **TDF** увеличивается на 23%; концентрации RPV не меняются.
- **ddI:** фармакокинетика ddI существенно не меняется, если ddI принимается за 2 часа до приема RPV; концентрации RPV не меняются.
- **DRV/r** и **LPV/r** увеличивают AUC RPV на 130% и 52% соответственно; применять стандартные дозы.
- **Рифампин и рифабутин** уменьшают AUC RPV на 80% и 46% соответственно. Другие индукторы изоферментов 3A4 системы цитохрома P450 могут также существенно снижать сывороточные концентрации RPV.
- **Омепразол** уменьшает AUC RPV на 40%. **Ингибиторы протонной помпы** (ИПП) существенно снижают всасывание RPV и потому противопоказаны для одновременного применения. При необходимости снижения кислотности желудочного сока можно назначить **H_2-блокаторы**; их следует принимать за 12 часов до или через 4 часа после приема RPV. Антациды также следует принимать либо не менее чем за 2 часа до приема RPV или через 4 часа после.
- **Кетоконазол** увеличивает AUC RPV на 49%; AUC кетоконазола уменьшается на 24%.
- **Другие азолы для лечения грибковых инфекций** (например, флуконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол) могут также повышать концентрации RPV. Отслеживать удлинение интервала QTc и эффективность противогрибкового лечения.
- **Макролидные антибиотики** (например, кларитромицин, тролеандомицин, эритромицин) могут повышать концентрации RPV. Отслеживать удлинение интервала QTc. Лучше назначать азитромицин.
- Не назначать RPV с препаратами, существенно удлиняющими интервал **QTc** (например, трициклическими антидепрессантами, галоперидолом, терфенадином, астемизолом, соталолом, прокаинамидом, амиодароном, пимозидом, дизопирамидом и высокими дозами метадона).
- **Метадон.** Концентрации RPV не меняются. AUC активного R-изомера метадона уменьшается на 16%. Некоторым пациентам может потребоваться коррекция дозы. Применять в стандартной дозе и отслеживать проявления синдрома отмены.
- AUC этинилэстрадиола увеличивается на 14%; AUC норэтиндрона уменьшается на 11%. Клиническая значимость не установлена. Концентрации RPV не меняются.
- Не вступает в значимые лекарственные взаимодействия с **силденафилом**.
- Концентрации гидроксиметаболитов **аторвастатина** увеличиваются на 23–39%. Клиническая значимость неизвестна. Применять аторвастатин в стандартных дозах.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. Нет данных о применении у людей. В экспериментах на животных тератогенный эффект и токсическое действие в отношении эмбрионов не выявлено.

РИТОНАВИР (Ritonavir)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ*: Норвир* (Abbott Laboratories)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: 100 мг в мягких желатиновых капсулах — 10,28 долл.; через программы Medicaid и ADAP — 2,14 долл. за капсулу 100 мг. Раствор для приема внутрь, 80 мг/мл — 1728 долл. за 240 мл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-659-9050 (пн–пт, 8:00–17:00 по центральному поясному времени)

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: капсулы можно хранить при комнатной температуре (до 25°C или 77°F) не более 30 дней. Раствор для приема внутрь нельзя замораживать. Таблетки следует хранить при комнатной температуре.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: практически всегда используется для усиления других ИП. Доза ≤400 мг/сут является субтерапевтической; применяемый в этой дозе ритонавир не рассматривается как антиретровирусный препарат, поэтому в схемах АРТ его обозначают маленькой буквой "/r." В случаях, когда ритонавир применяется в качестве полноценного ИП, его назначают в дозе 600 мг 2 раза в сутки, однако он плохо переносится и редко используется. Прием во время еды улучшает переносимость препарата, но не требуется для его всасывания.

- **Рекомендованные режимы дозирования усиленных ритонавиром ИП** приведены в таблице 5.72.

Таблица 5.72. Усиление ИП ритонавиром

ИП/r	Рекомендуемый режим дозирования для ранее не получавших АРТ	Рекомендуемый режим дозирования для ранее получавших АРТ	AUC ИП (кратность увеличения при усилении ритонавиром)*
ATV/r	300/100 мг 1 раз в сутки	300/100 мг 1 раз в сутки	2,4
DRV/r	800/100 мг 1 раз в сутки	600/100 мг 2 раза в сутки или 800/100 мг 1 раз в сутки при отсутствии мутаций к DRV	14
FPV/r	1400/100–200 мг 1 раз в сутки или 700/100 мг 2 раза в сутки	700/100 мг 2 раза в сутки	4
IDV/r	800/100 мг 2 раза в сутки		2–5
LPV/r	400/100 мг 2 раза в сутки 800/200 мг 1 раз в сутки	400/100 мг 2 раза в сутки	15–20
SQV/r	1000/100 мг 2 раза в сутки	1000/100 мг 2 раза в сутки	20
TPV/r		500/200 мг 2 раза в сутки	11

* Источники: Ogden RC and Flexner CW, eds, Protease Inhibitors in AIDS Therapy, стр. 166–171, 173 (NY: M Dekker, 2001); клинические стандарты DHHS 2011 года.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** точные данные отсутствуют. Прием во время еды увеличивает уровень биодоступности на 4–15% и более. Проникновение в ЦНС: препарат в СМЖ не определяется.
- **$T_{1/2}$:** 3–5 часов.
- **Выведение:** метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450 3A4>2D6. Ритонавир является мощным ингибитором изоферментов 3A4>2D6 и индуктором 3A4 и 1A2 при стабильной концентрации.
- **Коррекция режима дозирования при почечной или печеночной недостаточности:** при почечной недостаточности применять в стандартных дозах. При гемодиализе небольшое количество препарата удаляется — принимать после гемодиализа (*Nephron* 2001; 87:186). Данные по перитонеальному диализу отсутствуют, но, вероятнее всего, препарат не удаляется; его следует принимать после диализа. При тяжелых заболеваниях печени рекомендуется эмпирическое снижение дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. При приеме ритонавира в терапевтической дозе пациенты чаще всего жаловались на расстройства ЖКТ (тошноту, рвоту, диарею, анорексию, боли в животе, нарушения вкуса), парестезии вокруг рта и на конечностях, астению. Выраженность побочных эффектов со стороны ЖКТ зависит от дозы препарата; они могут быть тяжелыми (*JAIDS* 2000; 23:236), однако переносимость терапии может улучшиться через месяц или позже после начала приема препарата. Гепатотоксичность с повышением активности трансаминаз также является дозозависимым побочным эффектом; наличие вирусного гепатита B или C несколько увеличивает риск лекарственного поражения печени (*JAMA* 2000; 238:74; *JAIDS* 2000; 23:236; *CID* 2000; 31:1234). Лабораторные изменения включают повышение уровня триглицеридов, холестерина, мочевой кислоты, активности трансаминаз и креатинфосфокиназы. Кроме того, на фоне приема RTV в дозе 400 мг 2 раза в сутки наблюдается увеличение интервалов QTc и PR.

- **Побочные реакции, характерные для всех препаратов данной группы:** инсулинрезистентная гипергликемия, формирование жировых отложений, повышение уровней холестерина и триглицеридов, возможное усиление кровоточивости при гемофилии. Гиперхолестеринемия и тригли-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

церидемия могут встречаться чаще и протекать тяжелее при применении ритонавира в терапевтической дозе по сравнению с другими ИП (*JAIDS* 2000; 23:236; *JAIDS* 2000; 23:261). Хотя ритонавир, как и остальные ИП, влияет на уровни липидов в крови, все же изменения липидного баланса главным образом вызывает не ритонавир как таковой, а другой ИП, концентрации которого повышает ритонавир, или оба препарата в совокупности.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Ритонавир является мощным ингибитором изоферментов системы цитохрома P450, включая 3A4 и 2D6, и может вызывать значительное повышение концентрации в плазме препаратов, которые метаболизируются этим путем. Большинство приведенных ниже данных об обширных лекарственных взаимодействиях ритонавира основываются на данных, предоставленных в FDA для одобрения применения ритонавира в стандартной дозе 600 мг 2 раза в сутки (*CID* 1996; 23:685). Иногда неясно, в какой степени эти данные относятся к дозам ритонавира 100–400 мг/сут, которые применяются в настоящее время.

- Препараты, одновременное применение которых с ритонавиром противопоказано: **алфузозин, амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, флекаинид, ловастатин, мидазолам, производные алкалоидов спорыньи, пимозид, пропафенон, хинидин, симвастатин, терфенадин, триазолам, препараты зверобоя, рифапентин и вориконазол** (с ритонавиром в дозе ≥400 мг/сут), а также **силденафил** в высоких дозах.
- **Не назначать пациентам**, у которых на ЭКГ до начала лечения обнаруживается удлинение корригированного интервала QT (QTc), и вместе с препаратами, которые могут удлинять интервал QTc (**салметеролом, антиаритмическими препаратами I и II классов, эритромицином, питавастатином**).
- **Флутиказон:** ритонавир увеличивает AUC флутиказона в 350 раз, что приводит к уменьшению AUC кортизола в плазме на 86%. Сообщалось о случаях развития синдрома Кушинга с вторичной недостаточностью надпочечников. Предостережение FDA: применять эти препараты одновременно, только если ожидаемая польза перевешивает возможный риск. (Желательно назначить другой препарат, например, беклометазон.)
- **При одновременном применении необходимо корректировать дозы следующих препаратов. Кларитромицин:** AUC кларитромицина увеличивается на 77% (*CID* 1996; 23: 685); снизить дозу кларитромицина при почечной недостаточности. **Метадон:** уровни метадона снижаются на 36% при одновременном применении с RTV в высоких дозах; требуется настороженность в отношении признаков синдрома отмены. **Дезипрамин**: уровни дезипрамина увеличиваются на 145%; снизить дозу дезипрамина. **Лекарственные формы диданозина, содержащие буферные вещества**, снижают абсорбцию ритонавира; следует выдерживать не менее чем двухчасовой интервал между приемом препаратов либо принимать диданозин в кишечнорастворимых капсулах. **Кетоконазол**: концентрация кетоконазола повышается в 3 раза; не превышать дозу кетоконазола 200 мг в сутки. **Итраконазол:** нет данных, однако есть опасения в отношении применения итраконазола в дозах >400 мг/сут; отслеживать уровни итраконазола. **Рифампин** снижает концентрацию ритонавира на 35% (назначать стандартную высокую дозу ритонавира); о комбинированном применении этих препаратов данных мало; вызывает опасение возможное усиление гепатотоксичности. **Рифабутин:** концентрация рифабутина увеличивается в 4 раза; рифабутин назначают в дозе 150 мг/24-48 часов со стандартной дозой ритонавира для всех схем, включающих ИП/r. Желательно проводить МСК рифабутина при применении с любыми ИП/r. **Этинилэстрадиол:** концентрации этинилэстрадиола снижаются на 40%; перейти на другой метод контрацепции или использовать двойной метод предохранения от беременности. **Теофиллин:** уровни теофиллина снижаются на 47%; необходимо отслеживать уровни теофиллина. Предполагается взаимодействие с **фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином**; сообщалось о токсичности карбамазепина. Необходимо отслеживать концентрации противосудорожных препаратов в крови (мониторинг сывороточных концентраций). **Силденафил:** AUC силденафила увеличивается в 11 раз; не превышать дозу 25 мг/48 часов. **Варденафил:** уровни варденафила увеличиваются в 49 раз, не превышать дозу 2,5 мг/72 часа. **Тадалафил:** уровни тадалафила увеличиваются на 129%; не превышать дозу 10 мг/72 часа. **Тразодон:** ритонавир увеличивает AUC тразодона в 2,4 раза, что приводит к появлению тошноты, головокружений, снижению артериального давления и обморокам. Применять с осторожностью, по возможности снизить дозу тразодона. Сообщалось о побочной реакции с возможным летальным исходом при употреблении **МДМА (экстази)** (*Arch Intern Med* 1999; 159:2221). **Вориконазол**: AUC вориконазола снижается на 82% при одновременном применении с ритонавиром в дозе 400 мг 2 раза в сутки; AUC ритонавира не меняется.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Не применять вориконазол одновременно с ритонавиром в дозе ≥400 мг 2 раза в сутки. Ритонавир в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки) уменьшает AUC вориконазола на 39%. Применять только в условиях медицинского наблюдения; желательно проводить мониторинг сывороточных концентраций вориконазола. Лучше применять другой противогрибковый препарат. **Аторвастатин:** уровни аторвастатина увеличиваются на 450% при применении с RTV; использовать аторвастатин в самой низкой терапевтической дозе, либо назначить правастатин или розувастатин. **Правастатин:** при одновременном применении с RTV уровни правастатина снижаются на 50%; может потребоваться увеличение дозы правастатина в зависимости от характера изменений уровней липидов в крови в ответ на терапию. Применение **ловастатина** и **симвастатина** одновременно с ритонавиром противопоказано. Уровни блокаторов кальциевых каналов и бета-блокаторов могут повышаться. Применять при тщательном наблюдении за состоянием пациента. **Колхицин**: RTV повышает уровни колхицина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. В экспериментах на грызунах не было выявлено тератогенного эффекта; изучение проникновения через плаценту у грызунов показало соотношение концентраций в пуповинной крови и крови матери 1,15 в середине беременности и 0,15–0,64 на поздних сроках беременности. Схемы с LPV/r являются предпочтительными для применения во время беременности среди ИП-содержащих схем. По данным Регистра случаев приема АРВ препаратов во время беременности на 1 марта 2008 года, пороки развития были обнаружены у 10 из 476 новорожденных (2,1%), чьи матери получали ритонавир в первом триместре беременности. Этот показатель не превышает частоту пороков развития среди новорожденных, рождающихся у матерей, не получавших АРТ во время беременности.

САКВИНАВИР (Saquinavir, SQV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Инвираза* (твердые желатиновые капсулы) (Roche). Выпуск *Фортовазы* был прекращен в феврале 2006 г.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Формы выпуска:** *Инвираза*, твердые желатиновые капсулы 200 мг и покрытые оболочкой таблетки 500 мг.
- **Режимы дозирования:** назначать только с ритонавиром, 1000/100 мг 2 раза в сутки (экспериментальный режим дозирования: 2000/100 мг 1 раз в сутки). Режим приема 1 раз в сутки не получил одобрения FDA.
- **СОЦ:** 1057,13 долл. в месяц (в стоимость не входит ритонавир для усиления)

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать в течение двух часов после еды.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: назначать стандартные дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. При легкой степени тяжести назначать в стандартной дозе. О применении у пациентов с заболеваниями печени умеренной и тяжелой степени данных нет; применять с осторожностью.

ХРАНЕНИЕ: при комнатной температуре, 15–30°C.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-282-7780 (пн–пт, 8:00–18:00 по центральному поясному времени)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы. Следует отметить, что большинство клинических исследований проводилось с *Фортовазой*, которая больше не выпускается.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Сравнение двух лекарственных форм саквинавира — *Инвиразы* и *Фортовазы*.** Первым ингибитором протеазы, получившим одобрение FDA, была *Инвираза* — саквинавир в твердых желатиновых капсулах. Позже вместо этой формы стали в основном использовать *Фортовазу* (саквинавир в мягких желатиновых капсулах, больше не выпускается); по результатам клинического исследования **MaxCMin-1** эта лекарственная форма была эквивалентна по эффективности IDV/r при лечении пациентов, ранее не получавших АРТ (*JID* 2003; 188:635). В ходе клинического исследования **MaxCMin-2** проводилось сравнение SQV/r (Ф*ортовазы*) в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки и LPV/r в смешанных группах пациентов, как получавших, так и не получавших АРТ в

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

прошлом (*Antivir Ther* 2005; 10:735). Через 48 недель от начала терапии не было установлено статистически значимой разницы при сравнении вирусологических результатов, при этом в группе саквинавира показатели липидного профиля были лучше. Однако в группе, получавшей SQV/r, было значительно больше пациентов, прекративших терапию по причине расстройства ЖКТ.

Результаты исследования, в котором сравнивались *Инвираза* и *Фортоваза*, показали, что *Инвираза* лучше переносится, кроме того, при усилении ритонавиром у нее лучше фармакокинетический профиль (*HIV Med* 2003; 4:94). Выпуск *Фортовазы* был прекращен; для снижения количества принимаемых в сутки таблеток недавно стали выпускаться таблетки *Инвиразы*, содержащие 500 мг саквинавира.

- **GEMINI** — клиническое исследование III фазы, продолжавшееся в течение 48 недель. В нем участвовали 337 ранее не получавших АРТ пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <350 мкл$^{-1}$ и вирусной нагрузкой > 10 000 копий/мл, которые были рандомизированы в две группы. Первая группа получала SQV/r (*Инвиразу*), 1000/100 мг 2 раза в сутки + TDF/FTC; вторая группа получала LPV/r, 400/100 мг 2 раза в сутки + TDF/FTC. Результаты, полученные методом ITT-анализа данных 337 пациентов через 48 недель, приведены в таблице 5.73 (*JAIDS* 2009; 50:367).

Таблица 5.73. Сравнение эффективности Инвиразы и LPV/r при лечении пациентов, ранее не получавших АРТ (исследование GEMINI)

	LPV/r n = 170	SQV/r n = 167
Вирусная нагрузка <400 копий/мл	75%	73%
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	64%	65%
Средний прирост кол-ва лимфоцитов CD4	+178 мкл$^{-1}$	+204 мкл$^{-1}$
Прекращение терапии по причине побочных эффектов	12	5
Вирусологическая неэффективность терапии	3%	7%
Новые мутации резистентности к ИП	0	1
Повышение уровня холестерина ЛПНП	24%	34%
Повышение уровней липидов крови: назначение статинов	7	6

Полученные результаты подтвердили гипотезу о том, что схема SQV/r + TDF/FTC, по-видимому, эквивалентна по вирусологической эффективности схеме LPV/r + TDF/FTC, при этом, возможно, она реже вызывает расстройство ЖКТ и гиперлипидемию.

- **STACCATO** (*Lancet* 2006; 368:459). В ходе этого клинического исследования все участники получали схему SQV/r (1500–1600/100 мг 1 раз в сутки) + 2 НИОТ и были рандомизированы в группы прерывания терапии (ПТ) и непрерывной терапии (НТ) в соотношении 2:1 (ПТ:НТ). В исследование включались пациенты с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$ и вирусной нагрузкой <50 копий/мл. Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$, рандомизированным в группу прерывания терапии, прекращали АРТ. Средняя продолжительность исследования составила 21,9 месяца. В течение последних 12 недель исследования пациенты группы прерывания терапии непрерывно получали АРТ. Медиана количества лимфоцитов CD4 в группе прерывания терапии составила 459 мкл$^{-1}$ (n = 284), а в группе непрерывной терапии — 655 мкл$^{-1}$ (n = 148; p <0,05). Уровень вирусной нагрузки <50 копий/мл был достигнут у 7% и 8% пациентов соответственно. Основное различие между этим исследованием и исследованием SMART состояло в пороговом количестве лимфоцитов CD4, достаточном для прерывания АРТ: 350 мкл$^{-1}$ в исследовании STACCATO и 250 мкл$^{-1}$ в исследовании SMART.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. В экспериментах *in vitro* были выявлены две основные (большие) мутации резистентности: L90M (наиболее часто выявляемая мутация; 3-кратное увеличение IC_{50}) и G48V (менее часто выявляемая мутация, 8-кратное увеличение IC_{50}). У штаммов ВИЧ со сниженной чувствительностью к саквинавиру, выделенных от пациентов, получавших *Инвиразу*, обнаруживались мутации 48V и 90M, а также второстепенные (малые) мутации: 10I/R/V, 54V/L, 71V/T, 73S, 77I, 82A, 84V. У ранее не получавших АРТ пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на SQV/r мутации резистентности к ИП, как правило, не обнаруживались (*Antivir Ther* 2006; 11:631)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **EC_{50}:** 50 нг/мл. Cmin при приеме SQV/r в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки обычно превышает 500 нг/мл (*JAC* 2005; 56:908).
- **Биодоступность:** пища не влияет на абсорбцию саквинавира, если применять его вместе с ритонавиром. Проникновение в ЦНС ничтожно мало (соотношение концентраций в СМЖ и сыворотке крови составляет 0,02). По степени проникновения в ЦНС SQV относится к первой категории (препараты, в наименьшей степени проникающие в ЦНС) из четырех (*Neurology* 2011; 76:693). AUC и минимальные уровни саквинавира у женщин значительно больше, чем у мужчин (*JID* 2004; 189:1176).
- **Фармакокинетика:** текущие рекомендации по режимам дозирования основаны на результатах фармакокинетических исследований *Инвиразы* с участием добровольцев. В ходе этих исследований было установлено, что при приеме SQV/r 1000/100 мг 2 раза в сутки и 2000/100 мг 1 раз в сутки достигаются приемлемые значения C_{min} и AUC (*JAC* 2004; 54:785). Сравнение этих двух режимов дозирования показало, что при приеме 2000/100 мг 1 раз в сутки больше величина AUC (82 и 55 мг*час/л), но меньше C_{min} (0,28 и 1,02 мг/л), чем при приеме 1000/100 мг 2 раза в сутки (*JAC* 2004; 54:785).
- **$T_{1/2}$:** 1–2 часа.
- **Выведение:** метаболизируется при участии изоферментов 3A4 и 3A5 системы цитохрома P450 в печени и кишечнике (*Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:65). 96% выводится с желчью; 1% выводится с мочой.
- **Условия хранения:** при комнатной температуре.
- **Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности:** при почечной недостаточности используются стандартные дозы. Препарат не удаляется при гемодиализе (*Nephron* 2001; 87:186), и маловероятно, что он будет удаляться при перитонеальном диализе. При печеночной недостаточности рекомендуется эмпирическое снижение дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройства ЖКТ: тошнота, боли в животе, диарея у 5–15%; **головная боль, лекарственное поражение печени**; были сообщения о случаях **гипогликемии** у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (*Ann Intern Med* 1999; 131:980). **Побочные реакции препаратов данной группы** включают накопление жировой клетчатки, резистентность к инсулину и сахарный диабет 2-го типа. По-видимому, влияние SQV на уровни липидов крови сопоставимо с влиянием большинства ИП, за исключением ATV *(JID* 2004; 189:1056). В исследовании GEMINI изменения уровня общего холестерина были несколько более выраженными в группе LPV/r, а в группе SQV/r было более выражено повышение холестерина ЛПНП (*JAIDS* 2009; 50:367). **Дозозависимое удлинение интервалов QT** и **PR:** 23 февраля 2011 года FDA опубликовало «экстренное сообщение», в котором высказывались опасения по поводу того, что у здоровых добровольцев, принимавших SQV/r (1000/100 и 1500/100 мг), отмечалось дозозависимое удлинение интервалов QT и PR. Риск удлинения этих интервалов повышался на фоне приема других удлиняющих QT препаратов, особенно антиаритмических препаратов IA класса (например, хинидина) или III класса (например, амиодарона), а также у пациентов, у которых уже регистрировалось удлинение интервала QT.

Данные были получены из плацебо-контролируемого перекрестного исследования с участием 59 здоровых добровольцев, которые получали SQV/r в дозах 1000/100 мг и 1500/100 мг. Прирост корригированного интервала QT для этих двух режимов приема SQV/r составил 19 и 30 мс соответственно. Интервал PR удлинился до >200 мс у 40% и 47% участников исследования соответственно. Рекомендации FDA, касающиеся применения саквинавира:

- Перед назначением SQV необходимо снять ЭКГ.
- SQV назначать не рекомендуется, если: 1) длительность интервала QT до лечения составляет >450 мс, 2) у пациента гипокалиемия или гипомагниемия, не поддающиеся коррекции, 3) пациент уже принимает препараты, увеличивающие интервал QTc, 4) у пациента повышен риск развития АВ-блокады.
- Отменить SQV, если на ЭКГ, снятой на 3-4-й день лечения, интервал QT >450 мс или произошло увеличение интервала QT на >20 мс по сравнению с исходным.
- При решении вопроса об отмене препарата рекомендуется учесть мнение кардиолога.
- Пациентов следует предупреждать о необходимости немедленного обращения за помощью при появлении симптомов блокады.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- О побочных эффектах необходимо сообщать в Службу сбора информации и оповещения о побочных эффектах лекарственных препаратов «Medwatch» при FDA.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Препараты, одновременное применение которых с SQV/r противопоказано: терфенадин, астемизол, цизаприд, триазолам, мидазолам, рифампин, пимозид, производные алкалоидов спорыньи, симвастатин, ловастатин, препараты зверобоя, алфузозин, амиодарон, бепридил, флекаинид, пропафенон, хинидин, рифапентин, тразодон**.
- **Препараты, одновременное применение которых с SQV/r нежелательно: питавастатин, салметерол** и **флутиказон.**
- **При одновременном применении с SQV/r может потребоваться коррекция режима дозирования следующих препаратов.** **Омепразол** (40 мг/сут) при одновременном приеме с Инвиразой/r в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки увеличивает AUC саквинавира на 80% без увеличения AUC ритонавира (*AIDS* 2006; 20:1401). **Дексаметазон** может снижать концентрации саквинавира. **Фенобарбитал, фенитоин** и **карбамазепин** могут значительно снижать концентрации саквинавира; следить за уровнями противосудорожных средств (мониторинг сывороточных концентраций) или (желательно) сменить противосудорожный препарат. **Кетоконазол** повышает концентрации саквинавира в 3 раза; стандартные дозы. Необходима настороженность в отношении побочных эффектов саквинавира со стороны ЖКТ, если доза кетоконазола >200 мг/сут. **Итраконазол** вступает в двусторонние лекарственные взаимодействия с саквинавиром; возможно, потребуется снизить дозу итраконазола или отслеживать его концентрацию в сыворотке крови, также необходима настороженность в отношении побочных эффектов саквинавира. **Кларитромицин** повышает концентрации саквинавира на 177%, саквинавир повышает концентрации кларитромицина на 45%; при почечной недостаточности снизить дозы обоих препаратов. **Оральные контрацептивы**: уровни этинилэстрадиола могут снижаться. Рекомендуется перейти на другой метод контрацепции. AUC **силденафила** увеличивается в 2 раза — начинать с дозы 25 мг. **Тадалафил**: начать с дозы 5 мг; в дальнейшем принимать не более 10 мг/72 часа. **Варденафил**: начать с дозы 2,5 мг; в дальнейшем принимать не более 2,5 мг/72 часа. **Рифампин** снижает концентрации саквинавира на 80%. В исследовании с участием добровольцев было выявлено выраженное увеличение активности трансаминаз. Рифампин и SQV/r не следует применять одновременно (*AIDS* 2006; 20:302; письмо-обращение компании Roche к медицинским работникам от февраля 2005 г.). **Рифабутин** снижает концентрации саквинавира на 40%. С любой комбинацией, содержащей SQV/r, рифабутин следует назначать в дозе 150 мг через день или 150 мг 3 раза в неделю. Для лечения туберкулеза большинство специалистов рекомендуют в комбинации с ИП/r назначать рифабутин в дозе 150 мг 1 раз в сутки. Желательно проводить МСК рифабутина. **Вориконазол**: при одновременном применении с SQV/r в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки возможно снижение концентрации вориконазола. Отслеживать эффективность и токсические эффекты обоих препаратов. Концентрации **аторвастатина** при применении с SQV/r увеличиваются на 450%; использовать минимальную начальную дозу аторвастатина или назначить правастатин. Концентрации **правастатина** при одновременном применении с SQV/r снижаются на 50%; возможно, потребуется увеличить дозу правастатина. **Метадон**: при применении с *Фортовазой* отмечено снижение концентрации метадона на 10–20%; может наблюдаться удлинение QTc; по возможности, не назначать одновременно. **Колхицин**: SQV/r повышает уровни колхицина. **Пищевые добавки, содержащие экстракт чеснока**, снижают AUC саквинавира, а также его концентрации C_{max} и C_{min} приблизительно на 50% *(CID* 2002; 34:234). **Грейпфрутовый сок** повышает уровни саквинавира. **Другие препараты, повышающие активность изофермента 3A4 системы цитохрома P450** (фенобарбитал, фенитоин, невирапин, дексаметазон, карбамазепин, NVP) могут снижать концентрации саквинавира; следует по возможности избегать таких комбинаций. **Флутиказон:** по возможности не назначать одновременно в течение длительного времени. **Трициклические антидепрессанты**: может увеличиваться QTc; не применять одновременно.
- **Взаимодействия с другими антиретровирусными препаратами**: см. таблицу 5.74.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.74. Комбинированная терапия: Инвираза + второй ИП или ННИОТ

Препарат	AUC*	Режимы дозирования*
RTV	SQV ↑ в 20 раз, RTV — не изменяется	SQV/r 1000/100 мг 2 раза в сутки
IDV	IDV — не изменяется, SQV ↑ в 4–7 раз	Недостаточно данных. Антагонизм *in vitro*.
FPV	FPV ↓ на 32%, SQV ↓ на 19%	Недостаточно данных. Не применять одновременно.
EFV	EFV ↓ на 12%, SQV не изменяется	SQV/r 1000/100 мг 2 раза в сутки
NVP	NVP не изменяется, SQV ↓ на 25%	Возможно, назначить стандартную дозу NVP + SQV/r 1000/100 мг 2 раза в сутки
ETR	ETR ↓ на 33% SQV не изменяется	SQV/r 1000/100 мг 2 раза в сутки ETR в стандартной дозе
MVC	MVC ↑ в 10 раз	MVC 150 мг 2 раза в сутки
NFV	NFV ↑ на 20%, SQV ↑ в 3–5 раз	SQV 800 мг 3 раза в сутки или 1200 мг 2 раза в сутки + стандартная доза NFV. Режим дозирования комбинации NFV и INV не установлен.
LPV/r	SQV ↑ в 3–5 раз, LPV — не изменяется	SQV 1000 мг 2 раза в сутки + LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки
ATV	ATV — влияет ритонавир; SQV ↑ на 60%	ATV 300 мг + SQV/r 1600/100 мг 1 раз в сутки. Возможно ATV 300 мг + SQV/r 1500–2000/100 мг 1 раз в сутки. Данные ограничены.
DRV	DRV ↓ на 26%; SQV — не изменяется	Не применять одновременно.
TPV	SQV ↓ на 76%	Не применять одновременно.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. В экспериментах на крысах не было выявлено ни тератогенных, ни эмбриотоксических эффектов. Согласно фармакокинетическим данным, при приеме SQV/r 1000/100 мг 2 раза в сутки у беременных достигаются приемлемые уровни саквинавира в крови (*Antivir Ther* 2009; 14:443-50). В клинических стандартах DHHS 2010 года рекомендуется применять SQV/r в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки в качестве альтернативы LPV/r на основании результатов фармакокинетических исследований, подтверждающих, что при таком режиме приема препарата достигается достаточная степень воздействия SQV на организм беременной (*Antivir Ther* 2009; 14:443). Пока накоплено недостаточно данных, чтобы рекомендовать прием SQV/r в режиме один раз в сутки во время беременности.

СПОРАНОКС (Sporanox) — см. Итраконазол (стр. 285)

СТАВУДИН (Stavudine, d4T)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Зерит* (Bristol-Myers Squibb) и непатентованные

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: НИОТ

ФОРМЫ ВЫПУСКА, режимы дозирования И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** капсулы по 15, 20, 30 и 40 мг; раствор для приема внутрь, 1 мг/мл (флакон 200 мл)
- **Режимы дозирования:** пациентам, весящим >60 кг — 30–40 мг 2 раза в сутки; <60 кг — 30 мг 2 раза в сутки. *Примечание*: ВОЗ рекомендует считать 30 мг ставудина стандартной дозой и назначать ставудин в дозе 30 мг всем пациентам. В основу этой рекомендации легли опасения в отношении высокой частоты периферической нейропатии и лактацидоза в странах с ограниченными ресурсами. Анализ доступных на текущий момент данных подтверждает возможность применения ставудина в этой дозе (*Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:679), однако FDA не поддержало это предложение.
- **СОЦ:** 403 долл. в месяц (d4T 30 мг 2 раза в сутки)

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать независимо от приема пищи.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: см. таблицу 5.75.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.75. Дозы ставудина при почечной недостаточности

Масса тела	Клиренс креатинина (мл/мин)			
	>50	26–50	10–25	Диализ
>60 кг	40 мг 2 раза в сутки*	20 мг 2 раза в сутки	20 мг 1 раз в сутки	20 мг 1 раз в сутки
<60 кг	30 мг 2 раза в сутки	15 мг 2 раза в сутки	15 мг 1 раз в сутки	15 мг 1 раз в сутки

* Можно назначать 30 мг 2 раза в сутки

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации по режимам дозирования отсутствуют.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-272-4878

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Накоплен значительный опыт приема d4T в комбинации с 3TC и в комбинации с ddI. По результатам клинического исследования **ACTG 384** комбинация EFV+AZT/3TC обладает более высокой эффективностью и меньшей токсичностью по сравнению с комбинацией EFV+ddI/d4T (см. таблицу 5.75) *(NEJM* 2003; 349:2293). В исследовании **GS 903** сравнивалась эффективность d4T и TDF у 600 пациентов, ранее не получавших АРТ, причем каждый препарат назначался в комбинации с 3TC/EFV. Обе схемы сохраняли высокую эффективность через 3 года, но у получавших d4T чаще развивались нейропатия, гиперлипидемия и липодистрофия, чем у получавших TDF. В исследовании **CLASS** изучалось применение трех схем АРТ в течение более 96 недель. Все схемы терапии включали ABC/3TC в комбинации с d4T, EFV или FPV/r. Через 48 недель вирусологические результаты были значительно лучше в группе приема EFV+3TC/ABC, чем в группе приема d4T+ABC/3TC (*JAIDS* 2006; 43:284). В исследовании **301A** было показано, что FTC, принимаемый один раз в сутки, превосходит d4T (в комбинации с ddI+EFV). В исследовании **ACTG 384** было показано, что схема AZT/3TC+EFV превосходит другие схемы, включающие d4T+ddI. В исследовании **AI 454-152** было обнаружено, что схема d4T+ddI+NFV по эффективности эквивалентна схеме AZT/3TC+NFV. См. таблицу 5.76.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Резистентность вируса к ставудину *in vivo* обеспечивается в основном МРАТ (например, 41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E), и эти мутации закрепляются на фоне приема ставудина. Мутации 44D и 118I повышают резистентность к зидовудину и ставудину в присутствии МРАТ (*JID* 2002; 185:8998). Мутация M184V увеличивает чувствительность вируса не только к зидовудину, но и к ставудину. Мутации полирезистентности к нуклеозидам (комплекс Q151M и вставка T69) обеспечивают резистентность в том числе к ставудину. Иногда на фоне приема ставудина происходит закрепление мутации K65R, особенно у вирусов подтипа B, хотя эта мутация, по-видимому, незначительно влияет на чувствительность вируса к ставудину.

Таблица 5.76. Сравнительные исследования ставудина и других АРВ препаратов у пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка, копий/мл	
				<50 копий/мл	<200 или <500
START 1 (*AIDS* 2000; 14:1591)	d4T/3TC/IDV	101	48	49%	52%
	AZT/3TC/IDV	103		47%	52%
CLASS (*JAIDS* 2006; 43:284)	d4T/3TC/ABC	98	48	81%	81%
	FPV/r/3TC/ABC	96		80%	80%
	EFV/3TC/ABC	97		90%†	90%†
ACTG 384 (*NEJM* 2003; 349:2293)	d4T/ddI/EFV	155	48		62%
	d4T/ddI/NFV	155			63%
	AZT/3TC/EFV	155			89%†
	AZT/3TC/NFV	155			66%
FTC 301A (*JAMA* 2004; 292:180)	FTC/ddI/EFV	286	48	78%†	81%†
	d4T/ddI/EFV	285		59%	68%
GS 903 (*JAMA* 2004; 292:191)	TDF/3TC/EFV	299	144	68%‡	71%†
	d4T/3TC/ EFV	301		63%	68%
AI 454-152 (*JAIDS* 2002; 31:399)	d4T/ddI/NFV	258	48	33%	55%
	AZT/3TC/NFV	253		33%	56%

† Значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).
‡ Комбинация TDF/3TC оказалась существенно менее токсичной.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 86% независимо от приема пищи.
- **$T_{1/2}$:** из сыворотки крови — 1 час; из клетки — 3,5 часа.
- **Проникновение в ЦНС:** 30–40% (*JAIDS* 1998; 17:235) (соотношение СМЖ:плазма = 0,16–0,97). По степени проникновения в ЦНС относится ко второй категории из четырех (*Neurology* 2011; 76:693).
- **Выведение:** с мочой — 40%.
- **Коррекция дозы при тяжелых заболеваниях печени:** определенных рекомендаций нет; с осторожностью назначать стандартную дозу.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Токсическое действие на митохондрии:** ставудин относится к препаратам с высоким риском развития побочных реакций, обусловленных нарушением функции митохондрий, включая лактацидоз и жировую дистрофию печени, периферическую нейропатию и липоатрофию. Большинство исследований показали, что лактацидоз чаще всего развивается на фоне приема ставудина по сравнению с другими НИОТ. В 33 из 34 случаев лактацидоза, зарегистрированных в 2000 и 2001 годах, пациенты получали ставудин (*CID* 2002; 31:838). Недавние публикации также отражают ведущую роль ставудина в развитии случаев нарушения функции митохондрий, зарегистрированных в странах с ограниченными ресурсами (*AIDS* 2007; 21:2455; *CID* 2007; 45:254; *S Afr Med J* 2006; 96;722) (см. стр. 134). Частота побочных эффектов, обусловленных нарушением функции митохондрий, составляет 5–15%, а в некоторых ранних исследованиях этот показатель достигал 24%. Этот побочный эффект зависит от дозы и продолжительности приема препарата; по-видимому, в его основе лежит истощение митохондриальной ДНК (*NEJM* 2002; 346:811). Митохондриальная ДНК млекопитающих в 13–36 раз чаще связывается с ddI и d4T по сравнению с другими НИОТ (TDF, ABC, 3TC, FTC) (*J Biol Chem* 2001; 276:40847). Как и следовало ожидать, риск развития побочных эффектов значительно возрастает при комбинировании ставудина с диданозином (*AIDS* 2000; 14:273). Токсическое действие на митохондрии развивается обычно через 2–6 месяцев лечения и обычно проходит, если немедленно прекратить прием ставудина, хотя симптомы, как правило, исчезают медленно. Периферическая нейропатия, обусловленная ВИЧ-инфекцией или терапией другими препаратами (изониазидом, метронидазолом, витамином B6, винкристином, дапсоном, талидомидом) или ddI служит противопоказанием к применению d4T. Результаты систематического обзора 9 клинических и 6 когортных исследований свидетельствуют о допустимости применения 30 мг ставудина 2 раза в сутки в качестве стандартной дозы (*Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:679). Результаты пяти исследований указывают на сопоставимость антиретровирусного эффекта доз 30 мг 2 раза в сутки и 40 мг 2 раза в сутки; кроме того, были получены весомые доказательства уменьшения частоты периферической нейропатии при применении дозы 30 мг 2 раза в сутки. Также были получены данные, указывающие на менее выраженное влияние более низкой дозы d4T на уровни липидов и развитие липоатрофии, однако они были менее убедительны. В настоящее время ВОЗ рекомендует назначать 30 мг 2 раза в сутки всем пациентам, и эта рекомендация была утверждена PEPFAR (www.pepfar.gov), однако FDA не поддерживает эту рекомендацию. См. стр. 134.
- **Синдром нервно-мышечной слабости при ВИЧ-инфекции.** Для синдрома восходящей двигательной слабости характерны разные изменения, включая прогрессирующую сенсомоторную полинейропатию с арефлексией и восходящую нервно-мышечную слабость. При проведении ЭМГ и гистологических исследований обнаруживаются патологические изменения нервов и (или) мышц. Из 69 случаев в 61 причиной предположительно был ставудин, и во многих случаях (36%) симптомы появились после прекращения приема ставудина. Обычно наблюдались повышенные уровни лактата *(AIDS* 2004; 18:1403). Слабость сопровождалась лактацидозом, и предполагается, что она является клиническим проявлением нарушения функции митохондрий. См. стр. 490.
- **Липоатрофия и гиперлипидемия.** Прием ставудина может вызывать липоатрофию и гиперлипидемию (*CID* 2006; 43:645). См. стр. 131. Липоатрофия представляет собой косметический дефект, который наиболее заметен в скуловой области (на щеках), на конечностях и ягодицах. После отмены ставудина липоатрофия сохраняется в течение длительного периода времени, хотя в некоторых исследованиях было зарегистрировано медленное, но заметное увеличение количества жировой клетчатки в скуловой области и на конечностях через несколько месяцев после отмены препарата (*AIDS* 2006;20:243; *AIDS* 2004;18:1029). На фоне приема ставудина происходят изме-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

нения липидного баланса, при этом наиболее значимо повышаются уровень триглицеридов и уровень холестерина ЛПНП (*JAMA* 2004; 292:191). После замены ставудина на другой НИОТ, например, тенофовир или абакавир, наблюдается тенденция к возвращению уровней липидов к норме (*JAIDS* 2005; 38:263; *AIDS* 2005; 19:15; *AIDS* 2006; 20:2043). См. стр. 134.

- **Другие клинические побочные эффекты:** жалобы отмечаются редко и включают головную боль, расстройство ЖКТ с диареей, изъязвление пищевода.
- **Макроцитоз** со средним корпускулярным объемом эритроцита >100 фл — противоречивые данные (*J Infect* 2000; 40:160).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **НИОТ. AZT:** фармакологический антагонизм, не применять одновременно. **ddI:** увеличение риска развития панкреатита, лактацидоза и периферической нейропатии.
- **Препараты, вызывающие периферическую нейропатию,** необходимо применять с осторожностью или не применять совсем: диданозин, этионамид, этамбутол, изониазид, фенитоин, винкристин, глютетимид, препараты золота, гидралазин, талидомид и пролонгированные формы метронидазола.
- **Метадон** уменьшает AUC ставудина на 24%, но такое снижение, как полагают, не столь значительно, чтобы потребовалась коррекция дозы; ставудин не влияет на уровни метадона (*JAIDS* 2000; 24:241).
- Одновременно с **рибавирином** применять с осторожностью.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности на 1 февраля 2010 года, частота рождения детей с пороками развития у матерей, получавших ставудин в первом триместре беременности, составила 2,4% (19 случаев на 797 беременностей). Этот показатель не превышает частоту пороков развития среди новорожденных, рождающихся у матерей, не получающих АРТ во время беременности (2,7%) (по данным сайта www.apregistry.com на 1 февраля 2010 года). В клинических стандартах DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных ставудин указан как препарат, используемый в качестве альтернативы AZT. Результаты исследований применения ставудина у беременных свидетельствуют о хорошей переносимости и благоприятной фармакокинетике препарата *(JID* 2004; 190:2167). Беременным не следует назначать комбинацию ставудина и диданозина из-за высокого риска развития лактацидоза и жировой дистрофии печени *(Sex Trans Infect* 2002; 78:58); ставудин также нельзя назначать вместе с зидовудином по причине фармакологического антагонизма этих препаратов (**предостережение FDA в черной рамке**).

СТОКРИН (Stocrin) — см. Эфавиренз (стр. 234)

СУЛЬФАДИАЗИН (Sulfadiazine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 500 мг — 2,99 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетическое производное сульфаниламида, ингибирующее синтез фолиевой кислоты

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Токсоплазмоз:** начальная терапия: 1 г внутрь 4 раза в сутки (<65 кг) или 1,5 г внутрь 4 раза в сутки (>65 кг); поддерживающая терапия: 50% от начальной дозы (в комбинации с пириметамином и лейковорином) (см. стр. 444).
- **Нокардиоз:** 1 г внутрь 4 раза в сутки в течение ≥6 месяцев.
- **Инфекции мочевыводящих путей:** 0,5–1 г внутрь 2–4 раза в сутки в течение 3–14 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность**: >70%.
- **$T_{1/2}$:** 7–17 часов.
- **Выведение:** ацетилирование в печени; препарат выводится с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Проникновение в ЦНС:** 40–80% от уровней в сыворотке крови.
- **Уровни в сыворотке крови для системных инфекций**: целевой уровень 100–150 мкг/мл.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** клиренс креатинина >50 мл/мин — 0,5–1,5 г каждые 6 часов; клиренс креатинина 10–50 мл/мин — 0,5–1,5 г каждые 8–12 часов (половина дозы); клиренс креатинина <10 мл/мин — 0,5–1,5 г каждые 12–24 часа (треть дозы).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: реакция гиперчувствительности, проявляющаяся сыпью, лихорадкой, симптомами сывороточной болезни, крапивницей; интенсивность кристаллурии уменьшается при поддержании нормального объема мочи (≥1500 мл/сут) и щелочной реакции мочи — при почечной недостаточности применять осторожно; угнетение костного мозга — анемия, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия вследствие дефицита Г-6-ФД.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: снижение действия циклоспорина, дигоксина, усиление действия кумадина, пероральных гипогликемических средств, метотрексата и фенитоина. Применять одновременно с рибавирином с осторожностью (анемия).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Конкурирует с билирубином за альбумин, что приводит к билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухе); не назначать на поздних сроках беременности и кормящим матерям.

СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ-ТРИМЕТОПРИМ (Sulfamethoxazole-Trimethoprim) — см. Триметоприм-Сульфаметоксазол (стр. 380)

СУСТИВА (Sustiva) — см. Эфавиренз (стр. 234)

ТЕЛАПРЕВИР (Telaprevir, TVR)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Инсивек (Tibotec)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы NS3/4 вируса гепатита С

ФОРМА ВЫПУСКА: таблетки по 375 мг; СОЦ: 19 680 долл. за 168 таблеток (на 28 дней лечения).

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ (FDA): предназначен для лечения гепатита С (вызванного ВГС 1-го генотипа) в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином у пациентов с компенсированным течением болезни печени, в том числе с циррозом, которые или еще не получали противовирусное лечение гепатита С, или уже ранее получали лечение схемами на основе интерферона, при этом либо не было вирусологического ответа, либо вирусологический ответ был неполным, либо после лечения возник рецидив. См. стр. 467–472.

СТАНДАРТНЫЕ ДОЗЫ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ: 750 мг каждые 8 часов (допускаются интервалы 7–9 часов) с жирной пищей (содержащей не менее 20 г жира) в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином в первые 12 недель лечения.

- Рекомендуется продолжать лечение пегинтерфероном и рибавирином еще 12 недель, если через 4 и 12 недель концентрация РНК ВГС ниже уровня определения.
- Рекомендуется продолжать лечение пегинтерфероном и рибавирином еще 36 недель, если через 4 и (или) 12 недель концентрация РНК ВГС выше уровня определения, но <1000 МЕ/мл.
- Пациентам, которые ранее получали лечение пегинтерфероном и рибавирином, на которое не было вирусологического ответа или вирусологический ответ был неполным, лечение пегинтерфероном и рибавирином продолжают еще 36 недель.
- Если концентрация РНК ВГС >1000 МЕ/мл через 4 или 12 недель, лечение следует прекратить.
- **В комбинации с EFV:** 1125 мг (3 таблетки) с жирной пищей каждые 8 часов.
- **В комбинации с ATV/r:** 750 мг (2 таблетки) с жирной пищей каждые 8 часов.
- **В комбинации с DRV/r, FPV/r и LPV/r:** TVR применять не рекомендуется
- **Коррекция дозы при печеночной недостаточности:** применять в стандартной дозе при количестве баллов <7 по шкале Чайлда-Пью. Препарат противопоказан при количестве баллов по шкале Чайлда-Пью >7.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** данные ограничены. Рекомендуется применять стандартные дозы.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание** увеличивается на 237% при приеме с жирной пищей (533 ккал с 21 г жира). C_{max} 3510 нг/мл; C_{min} 2030 нг/мл; AUC 22 300 нг*час/мл. Распределение: широко распределяется; объем распределения (Vd) = 252 л. Связывание с белками: 59–76%.
- **Метаболизируется** изоферментом 3A4 системы цитохрома P450, а также путем, не затрагивающим систему цитохрома P450. Метаболиты выводятся преимущественно с калом (82%), выдыхаемым воздухом (9%) и мочой (1%). Период полувыведения: 9–11 часов после достижения стабильного состояния.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: добавление телапревира к схеме лечения пегинтерфероном с рибавирином повышает частоту возникновения сыпи, зуда и анемии (приведено сравнение частоты побочных эффектов на фоне лечения телапревиром, пегинтерфероном и рибавирином и только пегинтерфероном и рибавирином).

- **Сыпь** (56% и 34% соответственно); в 6% случаев сыпь служила основанием для отмены телапревира; **зуд** (37% и 23% соответственно).
- **Анемия** (36% и 17% соответственно); возникает в первые 4 недели; наиболее низкий уровень гемоглобина регистрировался через 12 недель.
- **Тошнота** (56% и 23% соответственно); **диарея** (33% и 28% соответственно).
- **Дискомфортные ощущения в аноректальной области, геморрой, ректальный зуд и жжение** (29% и 7% соответственно).
- **Лимфопения** менее 499 мкл$^{-1}$ (15% и 5% соответственно); **тромбоцитопения** (количество тромбоцитов <50 000 мкл$^{-1}$) (3% и 1% соответственно)
- **Повышение уровня билирубина** (4% и 2% соответственно); часто отмечается **повышение уровня мочевой кислоты,** но **подагра** развивается в менее чем 1% случаев.
- **Сообщалось о редких случаях развития тяжелой сыпи**, в том числе синдрома Стивенса–Джонсона и лекарственной сыпи с эозинофилией и общими симптомами (DRESS-синдрома).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ: у большинства пациентов, у которых не удается достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО), обнаруживаются мутации резистентности вируса к телапревиру. V36M/A/L, T54A/S, R155K/T и A156S/T снижают активность телапревира и обеспечивают перекрестную резистентность к боцепревиру.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: TVR является субстратом и ингибитором изофермента 3A4 системы цитохрома P450 и P-гликопротеина.

- Препараты, одновременное применение которых с TVR противопоказано: **алфузозин, рифампин, производные алкалоидов спорыньи, цизаприд, препараты зверобоя, аторвастатин, ловастатин, симвастатин, пимозид,** высокие дозы **силденафила** и **тадалафила, мидазолам и триазолам** для приема внутрь.
- **Кетоконазол:** AUC TVR увеличивается на 62%; AUC кетоконазола увеличивается на 46–125% (не превышать дозу >200 мг/сут). Концентрации **других азолов** (например, итраконазола, позаконазола, вориконазола) также могут повышаться. При одновременном применении отслеживать удлинение интервала QTc и концентрации азолов.
- **Рифампин:** AUC TVR уменьшается на 92%; оновременное применение противопоказано.
- **Рифабутин:** нет данных, однако возможно снижение уровней TVR и повышение уровней рифабутина; одновременное применение не рекомендуется.
- TVR повышает концентрации **алпразолама** (на 35%), **мидазолама при в/в введении** (на 240%; тщательное медицинское наблюдение), **мидазолама при приеме внутрь** (на 796%; одновременное применение противопоказано), **амлодипина** (на 179%; могут повышаться концентрации любого блокатора кальциевых каналов; возможно, потребуется снизить дозу под тщательным медицинским наблюдением), **аторвастатина** (на 688%; одновременное применение запрещено производителем), **циклоспорина** (на 364%), **дигоксина** (на 85%; отслеживать сывороточную концентрацию дигоксина и титровать дозу), **такролимуса** (в 70 раз; требуется существенное снижение дозы под контролем МСК).
- TVR снижает концентрации **этинилэстрадиола** (на 28%), **норэтиндрона** (на 11%), **эсциталопрама** (на 35%), **активного R-изомера метадона** (на 29%; отслеживать проявления синдрома

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

отмены), **золпидема** (на 47%; титровать до желаемого лечебного эффекта).

- TVR может повышать концентрации **антиаритмических препаратов** (например, лидокаина, амиодарона, бепридила, флекаинида, пропафенона и хинидина). Применять с осторожностью и под тщательным медицинским наблюдением.
- **Макролиды:** могут повышаться концентрации кларитромицина, эритромицина и телитромицина. Возможно повышение риска удлинения интервала QTc. Желательно назначать азитромицин.
- Концентрации **варфарина** могут повышаться или снижаться. При одновременном применении часто определять МНО.
- **Противосудорожные препараты:** карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин могут снижать концентрации TVR. Применять с осторожностью. Отслеживать лечебный эффект TVR и сывороточные концентрации противосудорожных препаратов.
- Сывороточные концентрации **дезипрамина** и **тразодона** могут повышаться. Назначать трициклические антидепрессанты в малых дозах и отслеживать симптомы ортостатической гипотензии/обморочных состояний.
- Сывороточные концентрации **колхицина** могут повышаться. При обострениях подагры назначать 0,6 мг однократно, затем через час 0,3 однократно (не возобновлять прием в следующие 3 дня).
- **Стероидные препараты:** концентрации преднизона, метилпреднизолона, флутиказона (применяемого в ингаляциях и каплях в нос) и будесонида могут повышаться. Не назначать одновременно. При необходимости системной кортикостероидной терапии возможно, потребуется снизить дозу кортикостероида.
- Концентрации **салметерола** могут повышаться; одновременное применение не рекомендуется вследствие риска удлинения интервала QT; желательно назначать формотерол.
- **Дексаметазон** (при неоднократном применении) может снижать концентрации TVR. Применять с осторожностью или назначить альтернативный препарат.
- Концентрации **бозентана** могут повышаться. Применять под тщательным медицинским наблюдением. Для лечения легочной гипертензии предпочтительнее применять амбризентан.
- Как сывороточные концентрации такролимуса, так и сывороточные концентрации **сиролимуса** и **циклоспорина** могут существенно повышаться. Требуется снижение доз этих препаратов под тщательным контролем МСК.
- Концентрации **силденафила, тадалафила, варденафила** могут повышаться. Максимальные дозы, рекомендуемые при одновременном применении с TVR: силденафил 25 мг/48 часов, варденафил 2,5 мг/72 часа; тадалафил 10 мг/72 часа. Применение ингибиторов ФДЭ-5 в высоких дозах для лечения легочной гипертензии одновременно с TVR не рекомендуется.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Исследования моноинфекции ВГС — PROVE-1.** Ранее не получавшие противовирусное лечение пациенты с гепатитом С были рандомизированы в группы лечения пегинтерфероном альфа-2а и рибавирином в течение 48 недель и лечения телапревиром в течение первых 12 недель в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а и рибавирином, после чего лечение пегинтерфероном и рибавирином либо заканчивали, либо продолжали до истечения 24 или 48 недель. Частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) была выше (61–67% и 41% соответственно) у пациентов, получавших TVR в течение первых 12 недель с пегинтерфероном альфа-2а и рибавирином, а затем продолжавших лечение пегинтерфероном альфа-2а и рибавирином до истечения 24 или 48 недель. У пациентов с быстрым вирусологическим ответом (БВО) длительность лечения можно сократить до 24 недель, если первые 12 недель они получали телапревир. Зуд, сыпь и анемия чаще развивались у пациентов, получавших телапревир (*NEJM* 2009; 360:1827).
- **PROVE-2 —** рандомизированное исследование эффективности применения TVR и пегинтерферона (как в сочетании с рибавирином, так и без него) для лечения хронического гепатита С. Оказалось, что рибавирин очень важный компонент лечения, поскольку он существенно увеличивает частоту устойчивого вирусологического ответа (69% и 36% соответственно), кроме того, включение рибавирина в схему терапии снижает частоту формирования резистентности ВГС к телапревиру.
- **Клинические исследования TVR у ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С** (Sulkowski M., конференция CROI 2011 г.; тезисы 146LP). В этом исследовании сравнивалась эф-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

фективность лечения гепатита С по схеме TVR+пегинтерферон альфа-2а+рибавирин у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРТ, получающих EFV+TDF/FTC и получающих ATV/r+TDF/FTC. У каждой группы была контрольная группа, получавшая только пегинтерферон альфа-2а с рибавирином. Все пациенты, получавшие TVR, получали телапревир+пегинтерферон альфа-2а 180 мкг/нед + рибавирин 800 мг в течение 12 недель, а затем только пегинтерферон альфа-2а с рибавирином в течение 36 недель. Телапревир при одновременном применении с EFV и ATV/r применялся в дозах, указанных в разделе «Стандартные дозы для взрослых» (см. выше); у всех трех групп лечения были контрольные группы, пациенты которых не получали телапревир. Результаты через 12 недель представлены в таблице ниже.

Промежуточные результаты РНК ВГС не определяется	**Не получающие АРТ**		**EFV/TDF/FTC**		**ATV/r+TDF/FTC**	
	TVR n=7	Контрольная группа n=6	TVR n=16	Контрольная группа n=8	TVR n=14	Контрольная группа n=8
Неделя 4	5 (71%)	0	12 (75%)	1 (12%)	9 (64%)	0
Неделя 12	5 (71%)	1 (17%)	12 (75%)	1 (12%)	8 (57%)	1 (12%)
Неделя 4 или 12	3 (43%)	0	10 (62%)	0	6 (43%)	0

Обшая частота вирусологического ответа при лечении телапревиром (снижение вирусной нагрузки РНК ВГС до неопределяемого уровня через 4 и 12 недель) составила 51% (у 19 из 37 пациентов) по сравнению с 0% (0 из 22 пациентов) в контрольных группах, получавших только пегинтерферон альфа-2а с рибавирином. Среди пациентов, получавших TVR, 2 пациента (3%) прекратили лечение из-за побочных реакций.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГЕПАТИТА С У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

- **Лечение пегинтерфероном и рибавирином** остается стандартом лечения гепатита С, вызванного вирусами **2-го, 3-го и 4-го генотипов**, а также в случаях, когда фармакокинетические взаимодействия между телапревиром (или боцепревиром) и другими необходимыми пациенту лекарственными препаратами не могут быть устранены или скорректированы (см. выше раздел «Фармакокинетика»). У кандидатов на лечение телапревиром не должно быть также противопоказаний к лечению пегинтерфероном и рибавирином.
- Пациентам с **хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа,** TVR или боцепревир следует всегда назначать в комбинации с пегинтерфероном. Монотерапия противопоказана, поскольку при приеме TVR или боцепревира без пегинтерферона и рибавирина быстро происходит формирование резистентных штаммов вируса. Поэтому пациентам, у которых есть противопоказания к лечению пегинтерфероном и рибавирином (например, беременность или прием диданозина), лечение телапревиром или боцепревиром также противопоказано. Пациентам, у которых обнаруживаются только антитела к ВГС, а РНК ВГС не определяется, лечение не показано.
- Преимущества лечения TVR (или боцепревиром) и пегинтерфероном и рибавирином, наболее вероятно, перевешивают риск для пациентов с выраженным **фиброзом печени** (фиброз 2–4 степени по шкале «Метавир»). Хотя у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С отмечается более быстрое прогрессирование заболевания по сравнению с не инфицированными ВИЧ и лечение гепатита С более эффективно на ранних стадиях, специалисты считают, что за многими пациентами, у которых нет фиброза или есть признаки начального фиброза, безопаснее наблюдать, отслеживая признаки прогрессирования заболевания, в ожидании дополнительных данных по эффективности и безопасности лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных, а также появления новых противовирусных препаратов.
- TVR (или боцепревир) и (или) пегинтерферон с рибавирином не следует назначать пациентам с **печеночной недостаточностью** (декомпенсированным циррозом печени) вне клинических исследований. Получены доказательства того, что лечение пегинтерфероном и рибавирином может ускорить прогрессирование заболевания печени после появления печеночной недостаточности, признаками которой служат энцефалопатия, асцит, кровотечения из варикозно расширенных узлов, а также изменения лабораторных показателей (МНО>1,3, уровень альбумина <3,4 мг/дл или уровень прямого (связанного) билирубина >1 мг/дл (за исключением повышения уровня непрямого (несвязанного) билирубина на фоне приема ATV).
- Перед началом лечения телапревиром (или боцепревиром) в комбинации с пегинтерфероном и

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

рибавирином необходимо установить контроль над **ВИЧ-инфекцией**, и телапревир (или боцепревир) не следует назначать одновременно с препаратами, которые вступают с ними в лекарственные взаимодействия, доказанные или предполагаемые (см. таблицу 5.77). Контроль над ВИЧ-инфекцией часто определяется как количество лимфоцитов CD4 >500 мкл$^{-1}$ и РНК ВИЧ <20 000 копий/мл в отсутствие АРТ или РНК ВИЧ <200 копий/мл на фоне АРТ.

Таблица 5.77. Лекарственные взаимодействия телапревира (TVR) и антиретровирусных препаратов

Антиретровирусный препарат (АРВ)	TVR AUCtau	TVR Cmin	АРВ AUCtau	АРВ Cmin	Примечания
TVR 750 мг каждые 8 часов одновременно с					
ATV/r 300/100 мг 1 раз в сутки	↓20%	↓15%	↑17% (незначимо)	↑85%	
DRV/r 600/100 мг 2 раза в сутки	↓35%	↓32%	↓40%	↓42%	Не назначать одновременно
FPV/r 700/100 мг 2 раза в сутки	↓32%	↓30%	↓47%	↓56%	Не назначать одновременно
LPV/r 600/100 мг 2 раза в сутки	↓54%	↓52%	↑6% (незначимо)	↑14% (незначимо)	Не назначать одновременно
TDF 300 мг 1 раз в сутки	Не меняется	↑3% (незначимо)	↑30%	↑41%	
RAL 400 мг 2 раза в сутки	↑7% (незначимо)	↑14%	↑31%	↑78%	
TVR 1125 мг каждые 8 часов одновременно с					
EFV 600 мг 1 раз в сутки (с TDF)	↓18%	↓25%	↓↓18%	↓10%	
TDF 300 мг 1 раз в сутки (с EFV)	↓18%	↓25%	↑ 10%	↑17%	

◊ **Одновременно с телапревиром можно назначать следующие схемы АРТ:**
- **ATV/r** 300/100 мг 1 раз в сутки + **TDF/FTC** 1 таблетка в сутки
- **EFV** 600 мг 1 раз в сутки + **TDF/FTC** 1 таблетка в сутки с повышением дозы телапревира до 1125 мг каждые 8 часов
- Хотя пока нет данных в отношении **RAL**, лекарственные взаимодействия между телапревиром и ралтегравиром маловероятны. Пациентам, которые не могут принимать схемы с ATV/r или EFV, можно назначить RAL-содержащую схему АРТ (при отсутствии противопоказаний).

◊ Боцепревир нельзя рекомендовать для лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных, пока не будут опубликованы данные фармакокинетических исследований.

- Для снижения риска образования штаммов, резистентных к телапревиру или боцепревиру, необходимо строгое соблюдение режима лечения, кроме того, если вирусная нагрузка (РНК ВГС) не снижается до неопределяемого уровня, лечение следует прекратить.
- Для того чтобы польза от проведенного лечения была максимальной (т. е. достигнутый вирусологический ответ сохранялся в течение длительного времени) и перевешивала риск, риск повторного инфицирования пациента должен быть минимальным.
- Ожидается, что лечение TVR (или боцепревиром) и пегинтерфероном с рибавирином будет менее эффективным у пациентов, которые ранее не ответили на лечение пегинтерфероном и рибавирином и (или) у пациентов с циррозом печени, неблагоприятным генотипом ИЛ-28b, а также у пациентов африканского происхождения. Данных о применении этих препаратов у пациентов, которые уже получали курс лечения гепатита С, пока нет. Однако частота вирусологического ответа на тройную терапию выше, чем частота ответа на терапию пегинтерфероном и рибавирином, и до получения дополнительных данных рекомендации по лечению таких пациентов не должны отличаться от рекомендаций по лечению пациентов, ранее не получавших терапию гепатита С.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. В экспериментах на животных тератогенный эффект не выявлен. Данных о применении во время беременности нет, но, поскольку TVR всегда назначается вместе с RBV (обладающим тератогенным действием), его применение во время беременности противопоказано. У крыс препарат обнаружен в грудном молоке.

ТЕЛЗИР (Telzir) — см. Фосампренавир (стр. 267)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ТЕНОФОВИР ДИЗОПРОКСИЛА ФУМАРАТ (Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Вирид* (Gilead Sciences). Комбинированный препарат с эмтрицитабином: *Трувада* (Gilead Sciences). Комбинированный препарат с эмтрицитабином и эфавирензом: *Атрипла* (Gilead Sciences и Bristol-Myers Squibb). Комбинированный препарат с эмтрицитабином и рилпивирином: *Комплера* (Gilead Sciences).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы (НтИОТ, НИОТ)

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-226-2056 (9:00–20:00 по восточному стандартному времени).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: тенофовир — таблетки 300 мг (1 таблетка 1 раз в сутки внутрь); *Трувада* (TDF/FTC) — таблетки 300/200 мг (1 таблетка 1 раз в сутки внутрь); *Атрипла* (EFV/TDF/FTC) — таблетки 600/300/200 мг (1 таблетка внутрь 1 раз в сутки); *Комплера* (RPV/TDF/FTC) — таблетки 25/300/200 мг (1 таблетка внутрь 1 раз в сутки во время еды).

СОЦ: *Вирид* — 832 долл. в месяц; *Трувада* — 1195 долл. в месяц; *Атрипла* — 1858 долл. в месяц; *Комплера* — 2045,57 долл. в месяц.

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ПИЩИ НА БИОДОСТУПНОСТЬ: клинически значимого влияния на всасывание TDF нет, но жирная пища увеличивает всасываемость эфавиренза на 40%, что необходимо учитывать при приеме комбинированного препарата *Атрипла*.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: см. таблицу 5.78.

Таблица 5.78. Коррекция дозы тенофовира при почечной недостаточности

Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м²	TDF	TDF/FTC (*Трувада*)
≥50	300 мг 1 раз в сутки	1 таблетка 1 раз в сутки
30–49*	300 мг с интервалом 48 часов	1 таблетка с интервалом 48 часов
10–29*	300 мг с интервалом 72–96 часов	Не рекомендуется
<10	Недостаточно данных; возможно, 300 мг 1 раз в неделю	Не рекомендуется
Гемодиализ	300 мг 1 раз в неделю или через 12 часов после гемодиализа	Не рекомендуется

Примечание: большинство ведущих специалистов не рекомендуют назначать TDF при клиренсе креатинина <50 мл/мин, поскольку неясно, в какой мере прием TDF способствует прогрессированию почечной недостаточности; исключение составляет терминальная стадия почечной недостаточности.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: нет необходимости в коррекции дозы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **GS-97-901:** медиана снижения вирусной нагрузки у ранее не получавших АРТ пациентов через 28 дней на фоне монотерапии тенофовиром в дозе 300 мг в сутки составила 1,2 lg копий/мл (*AAC* 2001; 45:2733).
- **GS-98-902 —** исследование токсических свойств препарата и определения оптимальной дозы; тенофовир в дозе 75, 150 и 300 мг добавляли к схеме лечения 189 ранее получавшим АРТ пациентам с вирусной нагрузкой 400–100 000 копий/мл. Через 48 недель у 54 пациентов, принимавших препарат в дозе 300 мг/сут, вирусная нагрузка снизилась на 0,62 lg копий/мл(*JAIDS* 2003; 33:15).
- **GS 907:** плацебо-контролируемое клиническое исследование с участием пациентов с вирусной нагрузкой 400–100 000 копий/мл, которым к схеме лечения добавляли либо тенофовир в дозе 300 мг в сутки, либо плацебо. Через 24 недели в исследуемой группе (n=550) среднее снижение вирусной нагрузки составило 0,61 lg копий/мл, а в группе, получавшей плацебо — 0,03 lg копий/мл.
- **GS 903:** рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для сравнения эффективности TDF и d4T (оба препарата применялись в комбинации с 3TC и EFV) в лечении пациентов,

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ранее не получавших АРТ *(JAMA* 2004; 292:191). Согласно ITT-анализу данных (отсутствие данных = неэффективность лечения), через 144 недели наблюдения вирусная нагрузка <50 копий/мл была у 73% пациентов в группе тенофовира и у 69% пациентов в группе ставудина (p = статистически незначимо) *(JAMA* 2004; 292:191). Доля выбывших участников была низкой, но у пациентов, получавших d4T, были выше частота периферической нейропатии и липоатрофии, выше частота обнаружения мутации резистентности 184V, а также чаще были повышены измеренные натощак показатели уровня холестерина (общего и ЛПНП) и триглицеридов.

- **ESS 30009.** В исследовании с участием 194 пациентов, ранее не получавших АРВ препараты, проводилось сравнение схемы из трех НИОТ TDF/ABC/3TC со схемой EFV/ABC/3TC; исследование было остановлено через 12 недель из-за высокой частоты вирусологической неэффективности в группе, получавшей три НИОТ (49% и 5% соответственно). Отмечалась высокая частота обнаружения мутаций M184V (100%) и K65R (64%) у штаммов вирусов, выделенных из крови 36 пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на терапию (*JID* 2005; 192:1821).
- **ACTG 5202:** 1858 ранее не получавших АРТ пациентов были рандомизированы в группы приема ABC/3TC и TDF/FTC в комбинации либо с EFV, либо с LPV/r (*NEJM* 2009; 361:2230). Примерно через 60 недель наблюдения с подгруппы пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл по указанию Независимого комитета по контролю за текущими данными по безопасности (DSMB) была снята маскировка по причине более высокой частоты вирусологической неэффективности при приеме схем с ABC/3TC, чем при приеме схем с TDF/FTC. Показатели частоты вирусологической неэффективности лечения среди пациентов с с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл составили 14% и 7% соответственно; ОР 2,33; 95%-й ДИ 1,46–3,72; *p* <0,001.
- **GS 934.** 517 пациентов, ранее не получавших АРТ, были рандомизированы в группы, получавшие комбинированные препараты AZT/3TC + EFV и TDF/FTC + EFV. Модифицированный ITT-анализ данных 487 участников исследования через 48 недель показал, что комбинация TDF/FTC статистически значимо превосходит комбинацию AZT/3TC по следующим параметрам: снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл (77% и 68% соответственно), средний прирост количества лимфоцитов CD4 (190 мкл$^{-1}$ и 171 мкл$^{-1}$ соответственно), меньший прирост уровня холестерина ЛПНП (13 мг/дл и 20 мг/дл соответственно), меньше потеря жировой ткани на конечностях, меньше частота обнаружения мутации резистентности 184V (2 и 9 пациентов соответственно) и меньше доля случаев досрочного прекращения терапии из-за побочных эффектов (4% и 9% соответственно) (*NEJM* 2006; 354:251; *JAIDS* 2006; 43:535). Эти различия объяснялись главным образом более высокой долей случаев досрочного прекращения терапии из-за побочных эффектов в группе AZT/3TC (9% по сравнению с 4%), чаще всего из-за развития анемии. Через 96 недель у пациентов, получавших TDF/FTC, объем жировой ткани на конечностях был значительно больше (8,9 кг и 6,9 кг соответственно), а частота обнаружения у вируса мутации резистентности M184V значительно меньше (2 и 7 пациентов соответственно), чем у пациентов, получавших AZT/3TC (*JAIDS* 2006; 43:535). Через 144 недели схема с TDF/FTC превосходила схему с AZT/3TC по показателям вирусологического ответа (71% и 58% соответственно) и по медиане общего количества жировой ткани на конечностях (7,9 кг и 5,4 кг соответственно) (*JAIDS* 2008; 47:74). Впоследствии было обнаружено, что TDF и AZT по-разному влияют на уровни маркеров воспаления, в частности, TDF вызывает выраженное снижение уровня ИЛ-10 (*JAIDS* 2011; 57:265).
- **Исследование ASSERT (сравнение TDF/FTC и ABC/3TC):** результаты сравнения этих двух комбинаций по вирусолологической эффективности и токсичности приведены в таблице 5.79. См. также стр. 179.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.79. Сравнение TDF/FTC и ABC/3TC

	ACTG 5202 (стр. 178 и 191) (*NEJM* 2009;361:2230)	HEAT (стр. 178) (*AIDS* 2009; 23:1547)	ASSERT (стр. 179) (*JAIDS* 2010; 55:49; *CID* 2010; 51:963)
Спонсор исследования	NIH	GSK	GSK
Количество участников	1858	688	385
Дизайн исследования	Двойное слепое	Двойное слепое	Рандомизированное
Основной показатель (длительность наблюдения)	Время до неэффективности лечения (60 недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл (48 недель)	Токсичность и вирусная нагрузка (48 недель)
Результат	При применении TDF частота вирусологического ответа у пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл выше (14% и 7% соответственно)	Показатели частоты вирусологического ответа практически не различались (67% и 68% соответственно)	• На фоне приема TDF чаще достигалось снижение ВН до уровня <50 копий/мл (71% и 59% соответственно) • Разницы в показателях рСКФ зарегистрировано не было, однако TDF чаще вызывал нарушение функции канальцев почек • На фоне приема TDF/FTC наблюдалось более выраженное снижение МПК, чем на фоне приема ABC/3TC

Сокращения: рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации; МПК = минеральная плотность костной ткани

- **TDF+ddI:** эту комбинацию НИОТ не следует назначать по следующим причинам: 1) повышение токсичности ddI по причине повышения его внутриклеточных концентраций (*J Clin Pharm* 205; 45:1360; *CID* 2003; 36:1082); 2) «стертый» прирост количества лимфоцитов CD4 (*AIDS* 2004; 18:459; *AIDS* 2005; 19:569; *CID* 2005; 41:901); 3) высокая частота вирусологической неэффективности (*AIDS* 2004; 13:180; *AIDS* 2005; 19:1183; *AIDS* 2005; 19:1695); 4) быстрое закрепление мутации резистентности K65R (*AIDS* 2005; 19:1695; *Antivir Ther* 2005; 10:171; *AIDS* 2005; 19:213).
- **Гепатит В.** Тенофовир активен в отношении вируса гепатита В, одобрен FDA для лечения гепатита В и наряду с FTC считается препаратом выбора, учитывая силу и стойкость его противовирусного действия (*CID* 2010; 51:1201). У ВИЧ-инфицированных пациентов с положительным результатом анализа на HBeAg включение тенофовира в схему терапии для лечения ВИЧ-инфекции приводило к снижению уровней ДНК вируса гепатита В на 4–5 lg копий/мл, в том числе у пациентов, у которых были штаммы ВГВ, резистентные к ламивудину *(AIDS* 2003; 17:F7; *JID* 2003; 186:1844; *JID* 2004; 189:1185; *CID* 2004; 38[suppl2]:S98; *CID* 2003; 37:1678; *JID* 2004; 189:1185). Систематический обзор литературы, в котором сравнивались 6 одобренных FDA препаратов для лечения гепатита В, показал, что TDF характеризуется наибольшей силой и стойкостью противовирусного действия (по снижению уровня ДНК ВГВ) и способствует улучшению гистологической картины (*CID* 2010; 51:1201). В исследовании с участием 426 пациентов с моноинфекцией ВГВ, которые получали TDF в течение 144 недель, не было выявлено формирования резистентности штаммов ВГВ к тенофовиру у 13 (3%) пациентов с неэффективностью лечения вследствие недостаточного соблюдения режима приема препарата (*Hepatology* 2010; 51:73). В одной публикации сообщалось о том, что при длительном приеме тенофовира ВИЧ-инфицированными пациентами с гепатитом В наблюдалось повышение частоты исчезновения HBeAg (*HIV Clin Trials* 2009; 10:3). Добавление в схему ламивудина не усиливает действие тенофовира против вируса гепатита В, но добавление тенофовира к ламивудину позволяет предотвратить развитие резистентности вируса гепатита В к ламивудину *(JID* 2004; 189:1185). Эмтрицитабин также активен в отношении ВГВ, поэтому с практической точки зрения при лечении пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ целесообразно применять комбинированный препарат TDF/FTC. См. стр. 462.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Чувствительность к тенофовиру снижена у пациентов с тремя и более МРАТ (мутациями резистентности к аналогам тимидина), включающими мутации 41L и 210W. Чувствительность сохраняется при других сочетаниях МРАТ и повышается при наличии мутации 184V. На

 2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

фоне приема TDF, ddI и ABC происходит закрепление мутации 65R, которая вызывает резистентность ко всем трем препаратам, а также к 3TC и FTC *(AAC* 2004; 48:1413). У штаммов вирусов, выделенных из крови 14 участников клинического исследования GS 903 с недостаточным вирусологическим ответом через 96 недель от начала терапии, не было выявлено мутации резистентности K65R. Вставка T69 вызывает значительную потерю чувствительности *(AAC* 2004; 48:992), однако чувствительность сохраняется при наличии комплекса Q151M. Частичная фенотипическая чувствительность может сохраняться несмотря на наличие мутации K65R, если присутствует также мутация M184V. У пациентов с неэффективностью схемы ddI+TDF+3TC в 50% случаев обнаруживались мутации K65R и 184V в пределах одного вирусного генома (*Antiviral Ther* 2010; 15:437)

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** от 25% (натощак) до 40% (во время еды); улучшается при приеме во время еды, особенно с высоким содержанием жира, однако при приеме натощак также достигаются приемлемые концентрации препарата. В ЦНС проникает плохо; по степени проникновения в ЦНС относится к первой категории из четырех (*Neurology* 2011; 76:693)
- **$T_{1/2}$:** 17 часов; период полувыведения из клетки — >60 часов.
- **Выведение:** почками путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Атазанавир:** AUC атазанавира снижается на 25%; применять стандартные дозы тенофовира + ATV/r (300/100 мг) 1 раз в сутки.
- **Диданозин (EC):** комбинацию TDF и ddI в целом применять не рекомендуется.
- **LPV/r:** при одновременном применении лопинавир повышает уровни тенофовира на 30%. По-видимому, это обусловлено снижением клиренса тенофовира, однако механизм и клиническая значимость не установлены (*Clin Pharm Ther* 2008; 83:265).
- **DRV:** концентрации и AUC тенофовира увеличиваются в среднем на 20–25% (клинические стандарты DHHS 2011 года). Применять в стандартных дозах, но при этом отслеживать проявления нефротоксического действия тенофовира. Результаты нескольких исследований показывают, что при применении ИП-содержащих схем с TDF отмечается более выраженное снижение функции почек, чем при применении ННИОТ-содержащих схем с TDF (*JID* 2008; 197:7; *AIDS* 2009; 23:1971-1975).
- **Прочие препараты: ганцикловир, валганцикловир, пробенецид и цидофовир** конкурируют с тенофовиром за активную секрецию канальцами почек, в результате чего повышается уровень тенофовира или одновременно применяемого лекарственного препарата; требуется настороженность в отношении возможных побочных эффектов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Расстройства ЖКТ:** сообщалось о нечастых случаях расстройства ЖКТ. У получавших тенофовир пациентов, чаще, чем в группе плацебо, наблюдался метеоризм.
- **Нефротоксичность.** Применение тенофовира и близких к нему препаратов (адефовира и цидофовира) может вызывать нарушение функции почек, в том числе синдром Фанкони, для которого характерны гипофосфатемия, гипоурикемия, протеинурия, нормогликемическая глюкозурия; у некоторых больных при этом развивается острая почечная недостаточность *(JAIDS* 2004; 35:269; *AIDS* 2004; 18:960; *CID* 2003; 37:e174). Механизм неясен, в одной публикации было сделано предположение о том, что это одно из проявлений токсического действия на митохондрии (*Kidney Int* 2010; 78:1060). На ранних стадиях течение может быть бессимптомным, либо сопровождаться миалгиями; в большинстве случаев симптомы исчезают при прекращении приема препарата *(JAIDS* 2004; 35:269). К факторам риска относятся низкая масса тела, наличие заболевания почек на момент начала терапии *(AAC* 2001; 45:2733) и сопутствующий прием нефротоксических препаратов. Предполагается наличие связи с величиной дозы или степенью воздействия (AUC) тенофовира, однако среди пациентов, получавших двойную дозу TDF, случаев нефротоксичности зарегистрировано не было (*J Med Virol* 2007; 79:105). При одновременном применении с ddI нефротоксическое действие может усиливаться за счет токсического действия на митохондрии и конкуренции за захват клетками эпителия проксимальных почечных канальцев (*Mayo Clin Proc* 2007; 82:1103). Частота поражения почек на фоне приема TDF изучалась во многих исследованиях. В крупном когортном исследовании было обнаружено минимальное, но все-таки статистически

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

значимое снижение клиренса креатинина и увеличение анионного промежутка (средняя длительность периода наблюдения составила 1,7 года), при этом не было выявлено достоверной зависимости от продолжительности приема препарата (*HIV Med* 2006; 7:105). В когортном исследовании EuroSIDA с участием 6842 пациентов риск хронической болезни почек (снижения клиренса креатинина на 25%) на фоне приема схем АРТ с TDF составил 2,4/100 пациенто-лет, в то время как у пациентов, получающих АРТ без TDF, этот риск составил 0,7/100 пациенто-лет. Факторы риска развития хронической болезни почек на фоне приема TDF включали пожилой возраст, гепатит B, гепатит C и низкое количество лимфоцитов CD4 (*AIDS* 2010; 24:1667). В других исследованиях показатели частоты были ниже. Анализ данных 600 участников исследования GS 903, у которых исходно расчетный показатель клиренса креатинина составлял >60 мл/мин, а уровень фосфора в сыворотке был не ниже 2,2 мг/дл, показал, что через 144 недели средние уровни креатинина и фосфора не отличались от исходных *(Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:743). Результаты наблюдения за участниками исследования GS 903, полученные через 7 лет, позволили выявить разницу между медианными значениями СКФ в группе TDF (112 мл/мин/1,73 м^2) и в контрольной группе (120 мл/мин/1,73 м^2) (17-я конференция IAC; тезисы TUPE0057). По результатам другого исследования с участием 1058 получавших тенофовир пациентов только у 9 (0,9%) пациентов было зарегистрировано повышение уровня сывороточного креатинина, которое нельзя было объяснить другими причинами, кроме побочного действия тенофовира (*JAIDS* 2004; 37:1489). В некоторых клинических когортных исследованиях было обнаружено небольшое снижение клиренса креатинина (*CID* 2005; 40:1194). В исследовании, проведенном в клинике Джонса Хопкинса, в котором сравнивались показатели СКФ у 201 пациента, получающего TDF, и у 231 пациента, получающего другие НИОТ (*AIDS* 2009; 23:197), было выявлено небольшое снижение рСКФ в первые 180 дней лечения, но в дальнейшем (с 180 до 720 дня лечения) показатель рСКФ не менялся. Изменение рСКФ чаще наблюдалось у пациентов, получавших TDF в сочетании с ИП, чем у пациентов, получавших TDF в сочетании с ННИОТ (снижение на 8 мл/мин и 4 мл/мин соответственно) (*CID* 2005; 40:1194). На основании всего вышеизложенного можно сделать вывод о том, что тенофовир может оказывать нефротоксическое действие, однако нечасто и, как правило, нетяжелой степени и обратимое, особенно у пациентов с исходно нормальной функцией почек и относительно высоким исходным количеством лимфоцитов CD4 (*AIDS* 2010; 24:223:2239). Тем не менее, сообщалось о случаях тяжелого лекарственного поражения почек, в том числе о случаях острой почечной недостаточности. См. стр. 518.

- **Наблюдение за функцией почек при приеме TDF**, согласно клиническим стандартам DHHS 2011 года, должно включать:
  - ◊ Анализ мочи и биохимический анализ крови перед началом лечения (определение исходных показателей).
  - ◊ Пациенты с клиренсом креатинина <50 мл/мин не должны получать TDF, поскольку невозможно определить, в какой степени прием TDF ускоряет прогрессирование имеющейся у пациента болезни почек; исключение может быть сделано для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.
  - ◊ Наблюдение за функцией почек во время лечения тенофовиром должно включать проведение анализа мочи и биохимического анализа крови (в том числе для определения уровня креатинина и клиренса креатинина). Биохимический анализ крови необходимо повторить через 2–8 недель, затем его выполняют каждые 3–6 месяцев. Анализ мочи во время приема тенофовира следует проводить каждые 6 месяцев. При наличии факторов риска болезни почек (диабета, артериальной гипертензии) анализы рекомендуется повторять чаще.

  Оценка нефротоксического действия тенофовира должна включать определение уровня сывороточного фосфата и определение в моче глюкозы и белка с помощью тест-полосок. Глюкозурия у пациента, не страдающего диабетом, у которого нормальный уровень глюкозы в сыворотке крови, свидетельствует о нарушении функции почечных канальцев, в то время как протеинурия может возникать по другим причинам. Гипофосфатемия не является специфическим признаком, если только не выявляется в нескольких анализах подряд; для оценки потери фосфата в канальцах почек лучше определить фракционную экскрецию фосфата; этот расчетный показатель следует определять у пациентов с признаками нарушения функции клубочков или канальцев почек.

- **Токсическое действие на костную ткань.** После начала приема многих схем АРТ отмечается небольшое непрогрессирующее снижение плотности костной ткани. У пациентов, получающих TDF, снижение плотности костной ткани в целом более выражено, чем у пациентов, получающих

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

другие НИОТ. Наиболее ценные результаты были получены в исследовании ACTG A5224 с длительным периодом наблюдения, проведенном в рамках исследования ACTG A5202, в котором 269 пациентам, рандомизированным в группы приема ABC/3TC или TDF/FTC, регулярно проводилась ДЭРА (костная денситометрия) (*JID* 2011; 203:1791). Анализ данных через 196 недель показал, что частота переломов составила 5,4% и была одинаковой в обеих группах лечения. Согласно данным, полученным с помощью ДЭРА, через 96 недель в группе, получавшей TDF/FTC, снижение МПК было больше на 1,4–2,0%, особенно у пациентов, получавших TDF/FTC в сочетании с ATV/r. Большинство изменений происходило в первые 6 месяцев лечения, затем показатели МПК стабилизировались и даже повысились через 1-2 года (*JID* 2011; 203:1705) (см. стр. 70, 504).

- **Другие побочные эффекты:** в контролируемых клинических исследованиях показатели частоты возникновения клинических побочных эффектов и изменений лабораторных показателей у получавших тенофовир пациентов не отличались от соответствующих показателей в группах, получавших плацебо.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. У потомства макак, получавших во время беременности высокие дозы тенофовира (дозы, обеспечивающие концентрации тенофовира, в 25 раз превышающих сывороточные концентрации у человека) отмечалось небольшое снижение пористости костной ткани и дефицит инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), регулирующего рост организма *(JAIDS* 2002; 29:207). Если это потомство продолжало получать тенофовир после рождения, то отмечалось дальнейшее снижение пористости костной ткани и существенное замедление роста. Исследования с участием детей (и взрослых) выявили деминерализацию костной ткани при длительном применении препарата; клиническая значимость этого явления не установлена (*Pediatrics* 2006; 118:e711; *AIDS* 2002; 16:1257). Фармакокинетическеие исследования выявили снижение AUC тенофовира во время беременности, но без изменения минимальных концентраций (Mirochnick M. *JAIDS* 2011; электронная допечатная публикация: PMCID PMC 3125419). Вследствие риска патологии костной ткани и ограниченного опыта применения в клинических стандартах DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов во время беременности рекомендуется назначать TDF во время беременности «только после тщательного рассмотрения альтернативных вариантов лечения». На фоне приема TDF необходимо следить за показателями функци почек. Если у беременной есть гепатит B, то отмена TDF может быть опасной. По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности на июль 2010 года, частота рождения детей с пороками развития у матерей, получавших тенофовир в первом триместре беременности, составила 2,5% (25 случаев на 981 беременность); этот показатель сопоставим с частотой рождения детей с пороками развития в общей популяции (2,7%).

ТЕСТОСТЕРОН (Testosterone)

ФОРМЫ ВЫПУСКА

- Тестостерона ципионат (различные производители непатентованных препаратов).
- Тестостерона энантат (различные производители непатентованных препаратов).
- Тестостероновый пластырь (*Андродерм*, Watson).
- Тестостероновый гель (*Андрогель*, Unimed, *Тестим*, Auxilium).
- *Тестим* — 1% гель
- Тестостерон в защечных (буккальных) таблетках *(Стриант*, Columbia Laboratories)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: ампулы по 100 и 200 мг/мл по 16,99 долл. за 200 мг.

- *Андродерм*, 24-часовой пластырь, по цене 5,43 долл. за 2,5 мг или 5,43 долл. за 5 мг
- *Андрогель* упаковка 5 г — 11,15 долл.
- *Стриант*, защечные таблетки, 30 мг за 4,26 долл.

ПОКАЗАНИЯ (только для мужчин, если не указано иное)**:**

- **Гипогонадизм**. В норме уровень тестостерона у взрослых мужчин в 8 часов утра находится в пределах 300–1000 нг/дл, что соответствует точке максимума на суточной кривой (см. стр. 71). В исследованиях, проведенных до начала эпохи ВААРТ, отмечался умеренный дефицит тестостерона (т. е. уровни тестостерона были немного ниже нижней границы нормы) у 45% больных

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

СПИДом и у 20–30% ВИЧ-инфицированных пациентов с другими стадиями ВИЧ-инфекции (*Am J Med* 1988; 84:611; *AIDS* 1994; 7:46; *J Clin Endocrinol* 1996; 81:4108). В то время частота развития гипогонадизма коррелировала с низкими показателями лимфоцитов CD4 и симптоматическим течением ВИЧ-инфекции (*Am J Med* 1988; 84:611). Сейчас пациенты живут дольше, поэтому осложняющим фактором служит возрастное снижение уровней тестостерона, которое в целом отодвигает влияние иммунодефицита на второй план. В исследовании CHAMPS (Cohort of HIV At-risk Aging: Men's Prospective Study — «Когортное исследование старения ВИЧ-инфицированных: проспективное исследование мужской популяции»), включающем мужчин >49 лет, как ВИЧ-инфицированных, так и не инфицированных ВИЧ, было обнаружено, что риск заболеть гипогонадизмом (<300 нг/мл) не зависит ни от серостатуса ВИЧ, ни от количества лимфоцитов CD4, но существенно выше при вирусной нагрузке >10 000 копий/мл (*CID* 2005; 41:1794). Показания к определению уровня тестостерона, методы измерения и интерпретация результатов изложены на стр. 71.

Общепринятые **показания к определению уровня тестостерона** у ВИЧ-инфицированных мужчин включают жалобы на снижение полового влечения, низкую плотность костной ткани и низкий индекс массы тела несмотря на эффективную АРТ. **Эндокринологическое общество** рекомендует проводить **заместительную терапию тестостероном** (*J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2536) «мужчинам с типичными клиническими проявлениями дефицита андрогенов с целью стимуляции появления и (или) сохранения вторичных половых признаков и улучшения половой функции, ощущения собственной полноценности и сохранения минеральной плотности костной ткани». **Противопоказания и меры предосторожности**: 1) рак предстательной или грудной железы; 2) исключить рак предстательной железы с помощью пальцевого обследования или измерения ПСА (в норме <4 нг/мл; у мужчин из групп высокого риска <3 нг/мл); 3) гематокрит >50%; 4) тяжелое симптоматическое заболевание нижних мочевыводящих путей; 5) нелеченные эпизоды апноэ во время сна тяжелой степени; 6) плохо контролируемая сердечная недостаточность; 7) желание обрести фертильность. **Цель лечения** состоит в том, чтобы нормализовать уровень свободного тестостерона, измеряемого в утренние часы. У мужчин ≥40 лет необходимо предварительно определить ПСА и провести пальцевое обследование предстательной железы, повторить через 3–6 месяцев на фоне лечения тестостероном, а затем проводить обследование в соответствии с клиническими стандартами. В маленьком плацебо-контролируемом исследовании применения геля с тестостероном и плацебо у мужчин >65 лет с уровнями общего тестостерона в сыворотке крови в диапазоне 100–350 нг/дл было обнаружено повышение частоты нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также кожных реакций на фоне применения тестостерона по сравнению с плацебо (*NEJM* 2010; 363:109). (К полезным эффектам относилось также увеличение физической силы). Систематический обзор 51 публикации (за 2003–2008 гг.) позволил сделать вывод, что единственными статистически значимыми побочными эффектами заместительной терапии тестостероном были повышение уровня гемоглобина и небольшое снижение уровня холестерина ЛПВП *(J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2560). Значимого влияния на показатели смертности, частоту сердечно-сосудистых осложнений и рака предстательной железы выявлено не было.

Клинические исследования эффективности заместительной терапии тестостероном ВИЧ-инфицированных мужчин с гипогонадизмом продемонстрировали значительное улучшение качества жизни с повышением полового влечения, снижением утомляемости и уменьшением депрессии (*Arch Gen Psych* 2000; 57:141; *HIV Clin Trials* 2007; 8:412). Назначение двойной физиологической дозы (200 мг еженедельно) ВИЧ-инфицированным мужчинам с нормальной функцией гонад также способствовало улучшению их состояния, но необходимо помнить о токсичности при длительном приеме (*Ann Intern Med* 2000; 133:348).

- **Истощение:** тестостерон — анаболический стероид, который способен восстанавливать азотный баланс и тощую массу тела у истощенных пациентов (*JAIDS* 1996; 11:510*; JAIDS* 1997; 16:254; *Ann Intern Med* 1998; 129:18). Плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовал 51 мужчина с гипогонадизмом и ВИЧ-кахексией, показало, что заместительная терапия тестостероном (тестостерона энантат, 300 мг в/м 1 раз в 3 недели) приводила к увеличению тощей массы тела в среднем на 2,6 кг через 6 месяцев *(Ann Intern Med* 1998; 129:18); при этом у пациентов, которые продолжали получать тестостерон уже в рамках открытого исследования еще в течение 6 месяцев, тощая масса тела продолжала увеличиваться *(CID* 1999; 31:1240). См. стр. 133.
- **Липодистрофия:** тестостерон может уменьшать количество висцеральных жировых отложений и снижать уровень холестерина; однако исследования показывают минимальное влияние такой

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

терапии на вес тела и мышечную массу *(J Clin Endocrinol Metals* 2005; 90:1531), к тому же терапия тестостероном повышает риск снижения холестерина ЛПВП, оказывает токсическое действие на печень и повышает риск развития рака предстательной железы (*CID* 2002; 34:248). См. стр. 130.

- **Применение тестостерона для лечения истощения у женщин.** В плацебо-контролируемом исследовании с участием ВИЧ-инфицированных женщин с дефицитом андрогенов (уровень свободного тестостерона ≤3 пг/мл) была доказана существенная польза от аппликаций тестостеронового пластыря 300 мкг 2 раза в неделю в течение ≥18 месяцев (*AIDS* 2009; 23:951). Лечение тестостероном хорошо переносилось. Улучшились показатели ИМТ, тощей массы тела, минеральной плотности костей, половая функция, а также уменьшились проявления депрессии.
- **Показания:** свободный тестостерон <3 пг/мл; вес <90% от идеального веса тела или потеря веса >10% от исходного.
- **Лечение:** пластырь *Андродерм* (пластырь 2,5 или 5 мг) 2 раза в неделю.

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ (ДЛЯ МУЖЧИН)

- **В/м:** 200–400 мг в/м каждые 2 недели. Может потребоваться индивидуальный подбор дозы и интервалов между введениями препарата; многие специалисты назначают 100–200 мг в/м каждую неделю для самостоятельного введения, чтобы избежать падения уровня тестостерона на второй неделе; при истощении часто назначают 300–400 мг тестостерона каждые две недели, постепенно уменьшая дозу до 200 мг по мере восстановления веса, или комбинируют препарат с другими анаболическими стероидами. Для заместительной терапии назначают 100 мг в неделю *(CID* 2003; 36:S73).
- **Трансдермальные терапевтические системы (ТТС).** Преимущества: препарат быстро всасывается, скорость его поступления в организм постоянна и легко контролируется, препарат не подвергается метаболизму при первом прохождении через печень, нет необходимости во внутримышечных инъекциях и, вероятно, при применении трансдермальных систем в меньшей степени происходит атрофия и сморщивание яичек. Разработано два вида трансдермальных систем: пластыри (*Андродерм*), содержащие 2,5 или 5 мг тестостерона, и гель для нанесения на кожу (*Андрогель*). Уровни тестостерона в сыворотке крови достигают пика за 3–8 часов. Через месяц нужно измерить уровень тестостерона в утренние часы. Пластырь *Андродерм* включает резервуар с жидкостью, содержащей 12,2 мг тестостерона (высвобождается 2,5 мг тестостерона в сутки), или резервуар, содержащий 24,3 мг тестостерона (высвобождается 5 мг тестостерона в сутки). Обычно применяют систему, высвобождающую 5 мг тестостерона в сутки. *Андрогель* или *Тестим* следует втирать в кожу, начиная с дозы 5 мг 1 раз в сутки; эти формы обладают тем важным преимуществом, что позволяют регулировать дозу в зависимости от уровней тестостерона в сыворотке крови.

ПРЕПАРАТ СТРОГОЙ ОТЧЕТНОСТИ: категория C(III) (См. стр. 176).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** плохое всасывание и быстрый метаболизм при приеме внутрь. Эфиры тестостерона для инъекций (ципионат и энантат тестостерона) медленно абсорбируются из мест в/м введения.
- **Выведение:** метаболизируется в печени до 17-кетостероидов, которые выделяются с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: андрогенные эффекты, в том числе акне, приливы, гинекомастия, повышение либидо, приапизм и отеки. Другие побочные явления включают увеличение частоты и длительности периодов апноэ во время сна, задержку натрия, повышение гематокрита, возможно повышение риска развития саркомы Капоши; тестостерон способствует развитию рака грудной железы или предстательной железы. У женщин возможна вирилизация с изменением тембра голоса, гирсутизмом и гипертрофией клитора. Андрогены могут вызывать холестатический гепатит. Пластыри могут вызывать местные реакции, особенно зуд; реже наблюдается появление волдырей, покраснения кожи или болей в месте аппликации пластыря.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: возможно усиление действия пероральных антикоагулянтов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X. Противопоказан.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ТАЛИДОМИД (Thalidomide)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Таломид* (Celgene)

ФОРМА ВЫПУСКА И ЦЕНА: капсулы по 50, 100 и 200 мг; 263,23 долл. за капсулу 100 мг.

ПРИОБРЕТЕНИЕ. Талидомид утвержден FDA для продвижения на рынке по программе ограниченного распространения под названием «Просветительская программа о талидомиде и соблюдении мер безопасности при его назначении» (STEPS). Программа направлена на полное устранение риска врожденных пороков развития при приеме талидомида. Проводится регистрация всех врачей, назначающих препарат, пациентов, которым этот препарат назначается, и фармацевтов, отпускающих его. Обязательны получение информированного согласия, тщательное консультирование, строгая отчетность, а также опросы пациентов. Талидомид могут назначать только врачи, зарегистрированные в STEPS. Для регистрации и получения необходимых бланков звоните по тел. 888-423-5436 (дополнительно нажать 1). **Требования для назначения препарата:** 1) согласие пациента на проведение консультирования, как указано в бланке информированного согласия; 2) заполнение пациентом бланка информированного согласия, одну копию которого необходимо отправлять в Бостонский Университет; 3) заполнение врачом контрольной анкеты. **Пациент регистрируется для участия в программе, если он:** 1) согласен использовать два надежных метода контрацепции; 2) регулярно проходит анализы на беременность (женщины); 3) использует латексные презервативы при половых контактах с женщинами (мужчины); 4) согласен участвовать в обязательном конфиденциальном анкетировании. **Аптеки для продажи талидомида должны зарегистрироваться, дав официальное согласие на:** 1) сбор и хранение форм информированного согласия; 2) регистрацию пациентов по телефону или факсу; 3) отпуск препарата в дозе, достаточной не более чем на 28 дней, и не позднее, чем через 7 дней после выдачи рецепта; 4) сверку с регистром пациентов при повторном отпуске препарата пациенту.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТам: 888-423-5436 (дополнительно нажать 2)

МАРКИРОВКА FDA: утвержден для лечения умеренной и тяжелой узловатой эритемы прокаженных (*erythema nodosum leprosum*) и множественной миеломы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ. Обычная доза составляет 50–200 мг/сут, чаще всего 100 мг/сут перед сном, чтобы уменьшить седативный побочный эффект. Часто начинают с дозы 100–200 мг/сут и постепенно ее снижают до 50 мг/сут или назначают прием препарата через день (*JID* 2001; 183:343). Дозы выше 200–300 мг/сут переносятся плохо (*NEJM* 1997; 336:1487; *CID* 1997; 24:1223).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Предполагаемый механизм действия при истощении (кахексии), обусловленной ВИЧ-инфекцией, состоит в снижении выработки ФНО-альфа (*J Exp Med* 1991; 173:699). Талидомид также обладает множеством других противовоспалительных и иммуномодуляторных свойств (*Int J Dermatol* 1974; 13:20; *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:5974; *Mol Med* 1995; 1:384; *J Exp Med* 1993; 177:1675; *JAIDS* 1997; 13:1047).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- **Афтозные язвы.** В плацебо-контролируемом исследовании эффективности талидомида (200 мг/сут) при лечении пациентов с афтозными язвами полости рта ответ на терапию наблюдался у 16 из 29 пациентов (53%) в группе, получавшей талидомид, и у 2 из 28 (7%) в группе, получавшей плацебо *(NEJM* 1997; 336:1489). В плацебо-контролируемом клиническом исследовании талидомида ACTG 251 участвовали 45 пациентов с афтозными язвами полости рта или пищевода. Начальная доза талидомида составила 200 мг/сут в течение 4 недель, затем пациентам, у которых наблюдалось клиническое улучшение, дозу снизили до 100 мг/сут, а тем, у кого улучшения не произошло — увеличили до 400 мг/сут. Среди 23 пациентов, получавших талидомид, у 14 (61%) уже через 4 недели была достигнута полная ремиссия, а в целом полная ремиссия или частичное улучшение состояния наблюдалось у 21 (91%) пациентов. В другом исследовании ACTG, включавшем пациентов с афтозными язвами пищевода, прием талидомида (200 мг/сут) в течение 4 недель привел к полному излечению 8 человек из 11 (73%) (*JID* 1999; 180:61). Язвы обычно заживают через 7–28 дней. Стандартная доза при афтозных язвах составляет 100–200 мг/сут, с увеличением дозы до 400–600 мг/сут при отсутствии реакции на лечение; после полного заживления следует прекратить прием или принимать профилактическую дозу 50 мг/сут (*J Am Acad Dermatol* 1993; 28:271; *Gen Dent* 2007; 55:537).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Истощение.** Два плацебо-контролируемых исследования и три открытых исследования показали, что прием талидомида (в суточной дозе 50–300 мг) на протяжении 2–12 недель сопровождался значимым увеличением веса. В наиболее крупном клиническом исследовании было обнаружено, что применение дозы 100 мг/сут в течение 8 недель приводило к приросту веса тела в среднем на 1,7 кг по сравнению с группой плацебо; половина прироста приходилась на тощую массу тела *(AIDS Res Hum Retro* 2000; 16:1345). Рекомендуется применять препарат в дозе 100 мг/сут, поскольку более высокие дозы не обеспечивают дополнительную прибавку веса, но усиливают побочные эффекты *(CID* 2003; 36[suppl 2]:S74).
- **Разные заболевания:** сообщалось об успешном ограниченном опыте применения этого препарата при лечении разных осложнений ВИЧ-инфекции, в том числе колита, рефрактерного к стандартному лечению (*CID* 2008; 47:133), болезни Кастлемана (*AIDS* 2008; 22:1232; *Am J Hematol* 2006; 81:303; *Clin Nephrol* 2004; 61:352) и ВСВИС (*Curr HIV/AIDS Rep* 2009; 6:162).

ФАРМАКОКИНЕТИКА (*AAC* 1997; 41:2797)

- **Биодоступность**: хорошо всасывается.
- **$T_{1/2}$:** 6–8 часов. Пиковый уровень для дозы 200 мг составляет 1,7 мкг/мл; для подавления синтеза ФНО-альфа необходим уровень >4 мкг/мл (*Proc Natl Acad Soc USA* 1993; 90:5974; *J Exp Med* 1993; 177:1675; *J Acad Dermatol* 1996; 35:969). Выделяется ли талидомид с семенной жидкостью, неизвестно.
- **Выведение:** механизмы, не связанные с почками, в первую очередь — неферментативный гидролиз в плазме до множественных метаболитов. Рекомендаций по изменению дозы препарата при нарушениях работы печени или почек нет.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Тератогенные эффекты:** наибольшую опасность представляет прием препарата беременными по причине чрезвычайно высокого риска врожденных пороков развития у плода, в том числе отсутствия или аномалий развития конечностей; расщелины губы и неба; отсутствия ушей; пороков развития сердца, почек и гениталий, а также других тяжелых пороков развития (*Nat Med* 1997; 3:8). Наибольший риск представляет прием препарата через 35–50 дней после последнего менструального цикла, когда даже однократный прием талидомида приводит к тяжелым порокам развития конечностей плода у большинства пациентов (*J Am Acad Dermatol* 1996; 35:969). Крайне важно, чтобы женщины детородного возраста не получали талидомид, если они не применяют надежный двойной метод контрацепции (оральные контрацептивы в сочетании с барьерными методами). Поскольку талидомид, возможно, проникает в семенную жидкость, мужчинам рекомендуется пользоваться презервативами. По отчетам фармацевтической компании, с января 2001 года курс лечения талидомидом прошли 26 968 пациентов, но не отмечено ни одного случая беременности во время приема талидомида. Было несколько случаев зачатия ребенка мужчинами после приема талидомида, но ни в одном из случаев не наблюдалось врожденных пороков развития.
- **Дозозависимые побочные реакции:** тератогенный эффект препарата проявляется даже после приема одной дозы препарата. Нейропатия, сыпь, запор, нейтропения, седативный эффект — частые дозозависимые побочные реакции, наблюдаемые у 50% больных СПИДом, они встречаются чаще при низком количестве лимфоцитов CD4 (*CID* 1997; 24:1223; *JID* 2002; 185:1359).
- **Сонливость:** наиболее распространенный побочный эффект — седативный, ради которого препарат создавался и был впервые выпущен на рынок. Принимать перед сном и снизить дозу для уменьшения побочных реакций. Возможна утренняя сонливость или «похмелье».
- **Сыпь:** обычно зудящая, эритематозная, в виде отдельных пятен на туловище, спине и проксимальных отделах конечностей. Сообщалось о случаях токсического эпидермального некролиза и синдрома Стивенса–Джонсона. Повторный прием талидомида после эритематозной сыпи приводил к тяжелой реакции гиперчувствительности, поэтому должен осуществляться с крайней осторожностью.
- **Нейропатия:** дозозависимые парестезии и (или) боль в конечностях, особенно при приеме препарата в высоких дозах или в течение длительного времени. Это осложнение может быть как обратимым, так и необратимым; неизвестно, повышается ли риск при диабете, алкоголизме или приеме нейротоксических препаратов, включая диданозин и ставудин. Симптомы могут начать

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

проявляться после прекращения приема препарата. Нейропатия является противопоказанием к приему препарата, всем пациентам необходимо регулярно проводить неврологический осмотр.

- **ВИЧ:** талидомид может вызывать незначительное повышение уровней РНК ВИЧ в плазме (0,4 lg копий/мл) (*NEJM* 1997; 336:1487).
- **Нейтропения:** прекратить прием талидомида при общем числе нейтрофилов <750 мкл$^{-1}$ при отсутствии других причин.
- **Запоры:** частая побочная реакция; использовать слабительные, магнезию, принимать достаточное количество жидкости и т.д.
- **Менее частые побочные явления включают** головокружение, изменения настроения, брадикардию, тахикардию, горький привкус во рту, головную боль, тошноту, зуд, сухость во рту, сухость кожи, артериальную гипотензию.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: наибольшие опасения вызывает применение препарата у женщин детородного возраста, которые одновременно получают препараты, влияющие на эффективность противозачаточных средств, такие как рифамицины и, возможно, ИП и ННИОТ. Крайне важно использовать барьерные методы контрацепции. Одновременное применение лекарственных средств, вызывающих побочный седативный эффект или периферическую нейропатию (например, ddI, d4T), может усилить частоту и тяжесть этих побочных эффектов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: Категория X (противопоказан).

ТИПРАНАВИР (Tipranavir, TPV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ*: Аптивус* (Boehringer Ingelheim)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 250 мг по 10,49 долл. за капсулу; 1259,57 долл. в месяц; раствор для приема внутрь 100 мг/мл во флаконах 95 мл (цены не включают стоимость ритонавира, необходимого для усиления фармакокинетики препарата).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-556-8317

СТАНДАРТНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: TPV/r, 500/200 мг 2 раза в сутки во время еды.

НЕ ПРИМЕНЯТЬ: при тяжелом заболевании печени (печеночной недостаточности классов B и C по шкале Чайлда-Пью) и **НЕ НАЗНАЧАТЬ** в комбинациях с другими ИП.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: капсулы типранавира можно хранить при комнатной температуре (до 25°C или 77°F) не более 60 дней. В холодильнике капсулы можно хранить до истечения срока годности.

ПРЕИМУЩЕСТВА. 1) Активен в отношении большинства штаммов ВИЧ, резистентных к ИП (*Curr HIV Res* 2010;8:347); 2) установлена эффективность препарата в составе схем спасения (*JAIDS* 2007; 45:401).

НЕДОСТАТКИ. 1) Вызывает повышение активности трансаминаз и гиперлипидемию; 2) снижение эффективности при наличии у вируса полирезистентности к ИП (см. «Резистентность»); 3) широкий спектр лекарственных взаимодействий и невозможность комбинирования с другими ИП и ETR; 4) необходимость добавления ритонавира в дозе 400 мг/сут для усиления; 5) более высокая частота развития лекарственного гепатита и гиперлипидемии по сравнению с другими ИП; 6) предостережение в черной рамке о наличии риска внутричерепного кровоизлияния и печеночной недостаточности; 7) режим приема 2 раза в сутки; 8) DRV/r лучше переносится и, как правило, активен против большинства штаммов ВИЧ, резистентных к ИП.

ПОКАЗАНИЯ. Препарат показан взрослым пациентам, уже получавшим несколько схем АРТ, у которых установлена полирезистентность вируса к ИП с сохранением чувствительности к типранавиру (преимущественно пациентам, у которых вирус более чувствителен к TPV, чем к DRV. Типранавир необходимо усиливать ритонавиром; было показано, что он наиболее эффективен в комбинации с энфувиртидом (T20) у пациентов, ранее не получавших энфувиртид.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **RESIST-1 и RESIST-2.** В этих клинических исследованиях III фазы участвовали пациенты, у которых были неэффективны по крайней мере 2 схемы на основе ИП, вирусная нагрузка превышала 1000 копий/мл и у ВИЧ была по крайней мере одна основная (большая) мутация резистентности к ИП, причем не более двух мутаций в кодонах 33, 82, 84 и 90. Исследование RESIST-1 включало 620 пациентов из США, Канады и Австралии; в исследовании RESIST-2 были обработаны данные 539 пациентов из Европы и Южной Америки. Участники были рандомизированы в группу приема TPV/r-содержащей схемы АРТ или в группу приема одной из 4 альтернативных схем АРТ на основе усиленного ИП: LPV/r, IDV/r, SQV/r или APV/r (*Lancet* 2006;368:466). У 1159 участников медиана исходной вирусной нагрузки составила 4,8 lg копий/мл, а медиана количества лимфоцитов CD4 — 155 мкл$^{-1}$. В среднем у каждого участника у ВИЧ было обнаружено 10 мутаций резистентности к ИП. Участники из контрольной группы, у которых не было ответа на терапию, имели возможность перейти в исследование TPV/r 1182.17. Базовая комбинация НИОТ подбиралась индивидуально. Результаты приведены в таблице 5.80. Частота вирусологического ответа зависела от включения в схему лечения энфувиртида, величины минимальной концентрации типранавира в крови, результатов фенотипического исследования чувствительности вируса к типранавиру до начала терапии, а также от количества «баллов резистентности к TPV», которое определялось как число мутаций резистентности к ИП из следующего списка: 10V, 13V, 20M/R, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D, 84V. Показатели вирусологического ответа в зависимости от этих факторов приведены в таблице 5.81.

Таблица 5.80. RESIST-1 и RESIST-2: результаты через 48 недель (*Lancet* 2006; 368:466)

	TPV/r n = 749	ИПС/r* n = 737
Исходные показатели†		
Вирусная нагрузка (lg копий/мл) (средний показатель)	4,7	4,7
Кол-во лимфоцитов CD4 (средний показатель, мкл$^{-1}$)	196	195
Кол-во мутаций резистентности к ИП (медиана)	10	10
Кол-во АРВ препаратов, которые пациент получал раньше (медиана)	12	12
Результаты через 48 недель		
Кол-во пациентов, продолжавших участие в исследовании через 48 недель	541 (73%)	230 (31%)‡
Вирусная нагрузка <400 копий/мл	30,4%	13,8%‡
с энфувиртидом	43%	19%‡
без энфувиртида	27%	13%‡
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	23%	10%‡
Снижение вирусной нагрузки (lg копий/мл) на фоне терапии с энфувиртидом	–1,14	–0,5
Прирост кол-ва лимфоцитов CD4	+48 мкл$^{-1}$	+21 мкл$^{-1}$‡
Кол-во случаев прекращения терапии из-за побочных эффектов (на 100 пациенто-лет терапии)	12,4	10,6
Кол-во случаев побочных эффектов 3–4 степени (на 100 пациенто-лет терапии)§	64	64
Результаты через 96 недель#		
Вирусная нагрузка <400 копий/мл	26,9%	10,9%
Вирусная нагрузка <50 копий/мл с энфувиртидом	20,4% 35%	9,1% 14%

* ИПС – ингибитор протеазы в группе сравнения: LPV/r, IDV/r, SQV/r или APV/r
† Все результаты представляют собой средние величины, если не указано иное.
‡ $p \leq 0{,}0001$
§ На фоне терапии TPV наблюдалось значительно больше случаев повышения уровня триглицеридов (31% и 23% соответственно) и активности АЛТ (10% и 3% соответственно), соответствующих 3–4 степени тяжести.
\# 8-й Международный конгресс по медикаментозной терапии ВИЧ-инфекции, Глазго, 2006 г., тезисы P23.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.81. RESIST-1 и RESIST-2: частота вирусологического ответа в зависимости от различных факторов

		Снижение вирусной нагрузки (lg копий/мл)
Количество баллов резистентности к TPV (6 мес)	0–1 мутация 2–3 мутации 4–7 мутаций 8–9 мутаций	–2,10 –0,89 –0,46 –0,08
Исходный фенотип (48 недель)	IC90 (увеличение в 0–3 раза) IC90 (увеличение в более чем в 3–10 раз)	–1,02 –0,27
Энфувиртид (48 недель)	С энфувиртидом Без энфувиртида	–1,67 –0,98

Источник: Lancet 2006; 368:466 и аннотация, вкладываемая в упаковку препарата (от 15 ноября 2006 г.)

- **BI 1182.52.** В этом исследовании по подбору дозы участвовали 216 пациентов, у которых были неэффективны по крайней мере 2 схемы на основе ИП (CROI 2003 г., тезисы 596). Исследование показало, что при наличии по крайней мере трех из 4 мутаций резистентности к ингибиторам протеазы (МРИП) — мутаций гена *Pro* в кодонах 33, 82, 84 и 90 — ответ на терапию снижается. Этим объясняется ограничение в ≤2 МРИП в качестве критерия включения в исследования RESIST.
- **BI 1182.51.** Это исследование было начато одновременно с исследованиями RESIST, но критерием включения было наличие 3 или 4 МРИП (*JAIDS* 2008; 47:429). Пациенты были рандомизированы в группы TPV/r (*n* = 61), LPV/r (*n* = 79), APV/r (*n* = 76) и SQV/r (*n* = 75). Через 14 дней TPV/r был добавлен к схемам лечения пациентов из трех других групп. У пациентов, получающих TPV/r, медиана снижения вирусной нагрузки составила 1,2 lg копий/мл, в каждой из остальных групп — <0,4 lg копий/мл; добавление TPV/r к схемам лечения привело к резкому падению вирусной нагрузки, и медиана общего снижения вирусной нагрузки через 4 недели терапии составила 1,2 lg копий/мл. Указанное снижение вирусной нагрузки не было устойчивым, что указывает на необходимость добавления в схемы лечения дополнительных препаратов, сохраняющих активность. Фармакокинетические исследования схемы, включающей два ИП с усилением ритонавиром, показали, что типранавир снижает C_{min} другого ИП на 55–81%, предположительно из-за индукции системы цитохрома P450 и P-гликопротеина. Поэтому применять схемы АРТ, включающие 2 ИП, усиленные ритонавиром, один из которых типранавир, не рекомендуется.
- **Сравнение TPV/r и LPV/r.** В исследовании RESIST-1 был проведен анализ подгрупп, в котором сравнивались результаты терапии через 24 недели у пациентов, рандомизированных в подгруппы TPV/r и LPV/r. Ответ на терапию был значительно лучше в группе TPV/r по таким показателям, как снижение вирусной нагрузки не менее чем на 1 lg копий/мл (40% по сравнению с 21%), доля пациентов с вирусной нагрузкой <400 копий/мл (34% по сравнению с 25%) и среднее изменение количества лимфоцитов CD4 (+31 мкл$^{-1}$ по сравнению с +6 мкл$^{-1}$) (*AIDS* 2007; 21:2734). В обеих группах вирусологический ответ был лучше при добавлении в схему энфувиртида: через 24 недели терапии снижение вирусной нагрузки более чем на 1 lg копий/мл наблюдалось у 58% из 293 пациентов, получавших TPV/r и энфувиртид, и у 26% из 290 пациентов, получавших LPV/r и энфувиртид.
- **Utilize:** обсервационное исследование, проведенное на базе 40 клиник США. В этом исследовании 236 пациентам с вирусологической неэффективностью ИП-содержащей схемы АРТ были проведены исследования резистентных свойств вируса. У139 (59%) пациентов были выявлены мутации резистентности вируса к ИП, у >50% пациентов вирус оставался чувствительным к DRV или TPV; чувствительность к остальным ИП сохранялась в менее чем 22% случаев (*Curr HIV Res* 2010; 8:347). Эти данные свидетельствуют о том, что у пациентов с множественной неэффективностью ИП-содержащих схем с наибольшей вероятностью будут эффективны DRV и TPV.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. К мутациям, участвующим в формировании резистентности, относятся 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 56E, 69K, 74P, 82L/T, 83D, 84V (*Topics HIV Med* 2008; 16:62; *J Virol* 2006; 80:10794). При накоплении этих мутаций вирусологический ответ уменьшается. Наилучший ответ на терапию наблюдается при наличии не более одной мутации резистентности к TPV. При наличии 2–7 мутаций наблюдается умеренный ответ на терапию, а если мутаций

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

8 или больше, то ответ на терапию минимален. Тем не менее, некоторые мутации более важны для формирования резистентности. Из перечисленных мутаций наибольший вклад в формирование резистентности вносят 74P, 47V, 58E и 82L/T (*AIDS Rev* 2008; 10:125). Нижнее* и верхнее** клинические пороговые значения резистентности ВИЧ к типранавиру для методов *PhenoSense* и *PhenoSense GT* — двукратное и восьмикратное увеличение концентраций IC_{50} соответственно. Для методики *VicoTYPE* пороговые значения составляют 1,2 и 5,4 соответственно. Мутации 30N, 50V и 88D обеспечивают гиперчувствительность к типранавиру *(HIV Clin Trials* 2004; 5:371; *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2005; 3:9; *Antivir Ther* 2010; 15:959).

* Нижнее клиническое пороговое значение — такое увеличение IC_{50} относительно IC_{50} для вируса дикого типа, при котором наблюдается неполный вирусологический ответ (резистентность низкого уровня). — *Прим. пер.*

** Верхнее клиническое пороговое значение — такое увеличение IC_{50} относительно IC_{50} для вируса дикого типа, при котором вирусологический ответ минимален или отсутствует (резистентность высокого уровня). — *Прим. пер.*

Предложена альтернативная взвешенная балльная шкала определения чувствительности вируса к типранавиру на основании мутаций, выявленных через 8 недель лечения *(Antiviral Ther* 2010; 15:1011). Распределение мутаций по количеству баллов:

4+: 74P, 82 L/T, 83D и 47V
3+: 58E и 84V
2+: 36I, 43T и 54A/M/V
1+: 10V, 33F и 46L
-2: 76V
-4: 50L/V
-6: 54L

Интерпретация общего количества баллов:
≤3 баллов — чувствителен;
4–9 баллов — частично чувствителен;
≥10 баллов — резистентен.

Наиболее часто встречающиеся мутации резистентности к TPV, возникающие на фоне вирусологической неэффективности TPV-содержащих схем — 10I, 13V, 33V/F, 36V/I/L, 82/T/L и 84V (*AIDS* 2007; 21:179). Обратите внимание, что при вирусологической неэффективности DRV-содержащих схем часто закрепляется мутация 54L котораяобеспечивает гиперчувствительность к TPV (*AAC* 2010; 54:3018). В других публикациях отмечается, что резистентность вируса одновременно к DRV и TPV встречается редко (*AAC* 2010; 54:2479).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность.** При приеме внутрь биодоступность существенно увеличивается, если принимать препарат с пищей с высоким содержанием жиров. При одновременном применении с ритонавиром концентрации типранавира повышаются в 29 раз; типранавир рекомендуется всегда назначать с ритонавиром. Препарат плохо проникает в ЦНС (*Neurology* 2011; 76:693)
- **$T_{1/2}$:** 6 часов.
- **Выведение:** большая часть типранавира выводится с калом; 5% выводится с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности**: не требуется.
- **Коррекция дозы при печеночной недостаточности:** не определена. Печеночная недостаточность умеренной и тяжелой степени (класса B или C по шкале Чайлда-Пью) служит противопоказанием к применению TPV/r.
- TPV является субстратом для изофермента 3A4 системы цитохрома P450 и P-гликопротеина. TPV/r ингибирует изофермент 3A4 и является сильным индуктором P-гликопротеина.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Ритонавир:** ритонавир в дозе 200 мг 2 раза в сутки увеличивает уровни типранавира в 29 раз; усиление ритонавиром необходимо для достижения терапевтических концентраций типранавира.
- **НИОТ:** необходимо принимать не менее чем за 2 часа до или через 2 часа после приема диданозина в кишечнорастворимых капсулах; AUC ddI уменьшается на 40% — клиническая значимость не установлена. Концентрации зидовудина и абакавира снижаются на 40–50%; режимы дозирования не определены (информация из аннотации к препарату, вкладываемой в упаковку). Не всту-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

пает в клинически значимые взаимодействия с ламивудином, ставудином и тенофовиром (клинические стандарты DHHS 2011 года).

- **MVC:** коррекция доз не требуется; применять стандартные дозы.
- **RAL:** C_{min} RAL уменьшается на 55%, однако AUC на изменяется; применять стандартные дозы.
- **ННИОТ:** не вступает в клинически значимые взаимодействия с эфавирензом и невирапином; при одновременном применении с этравирином AUC ETR уменьшается на 76% — не назначать одновременно.
- **ИП:** исследования комбинаций ИП с TPV/r показали, что препарат индуцирует систему цитохрома P450 и P-гликопротеин, что приводит к снижению минимальных уровней LPV, FPV, ATV и SQV на 50–80%. Поэтому эти ИП не следует применять вместе с типранавиром. Данные об одновременном применении типранавира с NFV, IDV и DRV отсутствуют, но предполагается, что характер лекарственных взаимодействий будет аналогичным.
- **Препараты, одновременное применение которых с типранавиром противопоказано**: **антиаритмические препараты (амиодарон, бепридил, флекаинид, пропафенон, хинидин), производные алкалоидов спорыньи, ловастатин, симвастатин, пимозид, рифампин, триазолам, мидазолам, препараты зверобоя, астемизол, терфенадин, цизаприд, ранолазин** и **алфузозин**.
- **Препараты, которые нежелательно назначать одновременно с типранавиром**: **салметерол, флутиказон** и **питавастатин**.
- **Другие препараты. Алпразолам:** уровни алпразолама увеличиваются; лучше назначить лоразепам, темазепам, оксазепам. **Антациды:** AUC типранавира снижается на 25–30%; принимать по крайней мере за 2 часа до или через 2 часа после приема типранавира. **Антитромбоцитарные препараты** (аспирин, НПВС, клопидогрел, тиклопидин): может повышаться риск кровотечений; по возможности, не назначать одновременно. **Аторвастатин:** AUC аторвастатина увеличивается в 9 раз; применять с осторожностью, начинать с минимальной дозы (10 мг) и, по возможности, не назначать высоких доз (>40 мг/сут), либо назначить розувастатин (AUC увеличивается на 37%; начинать с дозы 5 мг) или правастатин. **Бупренорфин**: AUC норбупренорфина увеличивается на 80%; минимальная концентрация TPV снижается на 19–40%. Желательно проводить МСК типранавира. **Бензодиазепины:** не назначать клоразепат, эстазолам, флуразепам; можно назначить лоразепам, оксазепам или темазепам. **Блокаторы кальциевых каналов:** возможно увеличение концентраций блокаторов кальциевых каналов; необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациента. **Карбамазепин:** AUC карбамазепина увеличивается на 26%; уровни TPV могут уменьшаться; рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты, ламотриджина, леветирацетама или топирамата. **Кларитромицин:** увеличение концентраций типранавира и кларитромицина; при нормальной функции почек коррекция доз не требуется; снизить дозу кларитромицина на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин и на 50% при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин. **Колхицин**: TPV/r повышает уровни колхицина. **Кортикостероиды (дексаметазон):** возможно снижение концентраций TPV; применять с осторожностью. **Циклоспорин:** возможно увеличение концентраций циклоспорина; отслеживать уровни препарата. **Диданозин EC:** принимать TPV и ddI EC с двухчасовым интервалом. **Дезипрамин:** возможно увеличение концентраций дезипрамина; снизить дозу дезипрамина и наблюдать за состоянием пациента. **Дисульфирам и метронидазол:** капсулы TPV содержат 76% алкоголя, поэтому возможно развитие дисульфирам-подобной реакции; не назначать одновременно. **Этинилэстрадиол:** AUC этинилэстрадиола уменьшается на 50%; применять другой метод контрацепции. **Флутиказон (***Флоназа***)**: возможно повышение концентраций стероидного гормона; не применять одновременно; желательно назначить беклометазон. **Флекаинид:** повышение концентраций флекаинида; не применять одновременно или отслеживать концентрации препарата (МСК). **Флуконазол:** AUC типранавира увеличивается на 56%; не назначать флуконазол в дозе >200 мг/сут; отслеживать показатели функции печени. Назначить другой ИП, если требуется назначить флуконазол в дозе >250 мг/сут (см. азолы на стр. 202). **Галофантрин** (не одобрен к применению в США)**, лумефантрин**: одновременное применение не рекомендуется; риск возникновения веретенообразной двунаправленной желудочковой тахикардии типа «пируэт». **Итраконазол** и **кетоконазол:** возможно увеличение концентраций азолов и TPV; рассмотреть возможность применения флуконазола. **Меперидин:** возможно снижение уровней меперидина и увеличение уровней его метаболита нормеперидина, который может вызывать судорожные припадки. **Метадон:** уменьшение AUC R-метадона на 50%; возможно, потребуется увеличение дозы метадона. **Метрони-**

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

дазол: возможно развитие дисульфирам-подобной реакции**. Нифедипин:** возможно повышение уровней нифедипина; не применять одновременно. **Паклитаксел:** возможно повышение уровней паклитаксела; необходимо тщательное наблюдение. **Фенобарбитал:** возможно снижение уровней TPV и повышение или снижение уровней фенобарбитала; рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты, ламотриджина, леветирацетама или топирамата. **Фенитоин:** то же, что и для фенобарбитала. **Рифампин:** снижение уровней TPV; не применять одновременно. **Рифабутин:** уровни рифабутина увеличиваются в 2,9 раза; применять рифабутин в дозе 150 мг/24-48 часов; желательно проводить МСК рифабутина. **Силденафил:** увеличение уровней силденафила; принимать не более 25 мг/48 часов. **Такролимус:** увеличение уровней такролимуса; дозу такролимуса следует уменьшить. **Тадалафил:** ≤10 мг с интервалом 72 часа; лечение легочной гипертензии начинать с дозы 20 мг/сут только после достижения стабильных концентраций TPV/r (через >7 дней). **Теофиллин:** возможно увеличение уровней теофиллина; рассмотреть возможность МСК. **Варденафил:** увеличение уровней варденафила; не принимать более 2,5 мг с интервалом 72 часа (при применении TPV/r). **Вориконазол:** возможно снижение уровней вориконазола и повышение уровней TPV; не применять одновременно (заменить на амфотерицин или каспофунгин) или тщательно отслеживать концентрации вориконазола (мониторинг сывороточных концентраций). См. стр. 383.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. За исключением повышенной частоты развития лекарственного гепатита и гиперлипидемии, профиль побочных эффектов типранавира не отличается от профиля побочных эффектов других ИП. Наиболее частыми побочными эффектами являются непереносимость со стороны ЖКТ, головная боль, гипертриглицеридемия, сыпь, повышенная утомляемость и повышение активности трансаминаз (у 8% пациентов — 3–4 степени тяжести). Сообщалось о случаях **симптоматического лекарственного гепатита**, в том числе с развитием печеночной недостаточности и летальным исходом. Гепатотоксические эффекты чаще развиваются у пациентов с вирусными гепатитами B и C. Вопрос о том, следует ли отменять типранавир при повышении активности трансаминаз до уровней, соответствующих 3–4 степени тяжести, остается открытым. **Непереносимость со стороны ЖКТ** проявляется тошнотой (5%) и диареей (4–10%). Реже возникают повышенная утомляемость, головная боль и боль в животе. **Сыпь** чаще развивается у женщин (13% и 8% соответственно). **Гиперлипидемия:** повышение уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов (повышение концентрации триглицеридов до уровня, соответствующего 3–4 степени тяжести, наблюдалось у 31% получавших TPV/r участников исследования RESIST; в контрольной группе — у 23% пациентов); необходимо регулярно определять уровни липидов в сыворотке крови. **Внутричерепное кровоизлияние:** сообщалось о случаях внутричерепных кровоизлияний, в том числе с летальным исходом, однако связь с нарушениями свертываемости крови не прослеживалась. В большинстве случаев у пациентов были факторы риска, в том числе недавнее нейрохирургическое вмешательство или травма головы. Компания Boehringer Ingelheim сообщила о 13 случаях развития внутричерепных кровоизлияний, из которых 8 случаев закончились летальным исходом, среди 6840 пациентов, получавших типранавир в клинических исследованиях (*J Infect* 2008; 57:85). Причина не установлена, однако, возможно, определенную роль играет подавление агрегации тромбоцитов.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: (1) внутричерепные кровоизлияния, в том числе с летальным исходом; (2) симптоматический лекарственный гепатит, в том числе с летальным исходом.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В клинических стандартах DHHS 2010 года по применению антиретровирусных препаратов во время беременности TPV отнесен к категории «препаратов, которые не рекомендуется применять во время беременности по причине отсутствия клинического опыта и фармакокинетических данных».

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ТРАЗОДОН (Trazodone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Дезирел* (Bristol-Myers Squibb) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 50 мг — 0,43 долл., 100 мг — 0,78 долл., 150 мг — 1,46 долл., 300 мг — 5,43 долл. за таблетку

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нетрициклический антидепрессант

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Депрессия,** особенно сопровождающаяся тревогой и бессонницей: 400–600 мг/сут перед сном. При бессоннице назначают 50–150 мг перед сном. Дозу повышают на 50 мг каждые 3–4 дня до максимальной суточной дозы 400 мг/сут для амбулаторных пациентов, и до 600 мг/сут — для стационарных больных.
- **Бессонница:** 50–150 мг ежедневно перед сном.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90%, улучшается при приеме во время еды.
- **$T_{1/2}$:** 6 часов.
- **Выведение:** метаболизируется в печени и выводится с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ зависят от дозы и продолжительности приема, обычно наблюдаются при приеме более 300 мг/сут; интенсивность побочных реакций может уменьшаться при продолжении приема, снижении дозы или смене режима приема.

- **Основные побочные реакции:** седативный эффект в 15–20% случаев; ортостатическая гипотензия (5%); нервозность; повышенная утомляемость; головокружение; тошнота; рвота; антихолинергические эффекты (сухость во рту, нечеткость зрения, запоры, задержка мочи). Редко — приапизм (1/6000); возбуждение; побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы; антихолинергические побочные явления встречаются реже и менее выражены, чем при приеме трициклических антидепрессантов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: LPV/r и RTV повышают концентрации тразодона. При одновременном применении с тразодоном возможно повышение уровней фенитоина и дигоксина; алкоголь и препараты, угнетающие ЦНС, усиливают седативные побочные реакции тразодона. Противопоказано одновременное применение с SQV/r.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (Tricyclic antidepressants) —
см. также Нортриптилин (стр. 318 и 507)

Трициклические антидепрессанты улучшают настроение, повышают физическую активность, улучшают аппетит и сон и уменьшают проявления ипохондрии у большинства пациентов с большим депрессивным расстройством.

ПОКАЗАНИЯ

- **Психические расстройства:** большое депрессивное расстройство — улучшение наблюдается у 60–70% пациентов. В небольших дозах часто применяются при расстройствах адаптации, включая депрессию и тревогу. Стандартные терапевтические дозы для лечения депрессии: 50–150 мг (принимать перед сном) для нортриптилина и 100–300 мг (принимать перед сном) для амитриптилина.
- **Периферическая нейропатия:** контролируемые клинические исследования не выявили пользы при лечении периферической нейропатии у больных СПИДом, но есть обширный клинический опыт применения этих препаратов для лечения диабетической нейропатии с хорошими результатами. Выбор препарата зависит от времени проявления симптомов (*JAMA* 1998; 280:1590). Ночные боли: амитриптилин (наиболее выраженный седативный эффект) 25 мг перед сном. Дневные боли: нортриптилин (у которого меньше выражены седативное и антихолинергическое действие) 25 мг перед сном. Некоторые специалисты считают необходимым проводить мониторинг сывороточных концентраций препаратов всем пациентам при лечении депрессии, однако на лечение периферической нейропатии эта рекомендация не распространяется.

Режим дозирования: начальный курс лечения депрессии продолжается 4–8 недель; этот период времени необходим для проявления лечебного эффекта. Начальную дозу препарата следует принимать

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

перед сном, особенно при ярко выраженной бессоннице или при нежелательном седативном побочном эффекте. Часто клиницисты назначают неоправданно большую начальную дозу препарата, в результате чего развиваются выраженные антихолинергические побочные реакции или избыточный седативный эффект. Дозу следует повышать каждые 3–4 дня, в зависимости от переносимости и выраженности лечебного эффекта. Лечение большого депрессивного расстройства обычно продолжается еще в течение 4–5 месяцев после наступления реакции на лечение. Пациентам с множественными рецидивами может потребоваться длительное лечение.

УРОВНИ в СЫВОРОТКе крови. Установлена зависимость выраженности антидепрессивного лечебного эффекта от уровня нортриптилина в сыворотке крови. Отслеживание уровней лекарственных веществ в сыворотке крови (мониторинг сывороточных концентраций) позволяет подобрать оптимальную дозу препарата. Уровень нортриптилина в сыворотке крови должен быть в пределах 70–125 нг/дл.

ФАРМАКОКИНЕТИКА: хорошо всасываются, интенсивно метаболизируются, длительный период полувыведения, подбирать дозу на основании уровня препарата в сыворотке крови.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: антихолинергические побочные реакции (сухость во рту, головокружение, нечеткость зрения, запоры, тахикардия, задержка мочеиспускания, седативный эффект), нарушение половой функции, ортостатическая гипотензия, прибавка веса тела, удлинение интервала QTc (одновременно с ИП применять с осторожностью).

Менее частые побочные Эффекты: мании, гипомании, аллергические кожные реакции, угнетение костного мозга, судороги, поздняя дискинезия, тремор, дизартрия, тревога, бессонница, болезнь Паркинсона, гипонатриемия; нарушения сердечного ритма и проводимости (наиболее часто тяжелые побочные реакции наблюдаются при передозировке препаратов).

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: нарушения сердечной проводимости (не назначать одновременно с ритонавиром в дозе > 400 мг 2 раза в сутки), гипертрофия предстательной железы, закрытоугольная глаукома.

ТРИМЕТОПРИМ (Trimethoprim)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 100 мг — 0,68 долл.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Пневмоцистная пневмония:** назначают в комбинации с сульфаметоксазолом (препарат ТМП-СМК) или с дапсоном: 5 мг/кг внутрь 3 раза в сутки (обычно 300 мг 3–4 раза в сутки) в течение 21 дня.
- **Инфекции мочевыводящих путей:** 100 мг внутрь 2 раза в сутки или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3–14 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность**: >90%.
- **$T_{1/2}$:** 9–11 часов
- **Выведение**: с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** клиренс креатинина >50 мл/мин — полная доза; 30–50 мл/мин — от половины до двух третей дозы; <30 мл/мин — от трети до половины дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: обычно хорошо переносится; наиболее частые побочные реакции — зуд и кожная сыпь; расстройства ЖКТ; угнетение кроветворения — анемия, нейтропения, тромбоцитопения; дефицит фолиевой кислоты — предотвращается при помощи лейковорина; обратимая гиперкалиемия у 20–50% больных СПИДом, получавших большие дозы (*Ann Intern Med* 1993; 119:291,296; *NEJM* 1993; 238:703).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: усиление действия фенитоина (отслеживать уровни препарата) и прокаинамида; при одновременном применении дапсона и триметоприма возрастают уровни обоих лекарственных веществ.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Выявлен тератогенный эффект у крыс при приеме больших доз; ограниченный опыт наблюдения за пациентами не выявил влияния на частоту врожденных пороков развития.

ТРИМЕТОПРИМ-СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ (Trimethoprim-Sulfamethoxazole, TMP-SMX) [котримоксазол (cotrimoxazole)]

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Бактрим* (Roche), *Септра* (Monarch) и непатентованные

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: триметоприм/сульфаметоксазол, таблетка 80/400 мг (SS) — 0,66 долл., 160/800 мг (DS) — 1,09 долл. Для в/в применения: ампулы 10 мл с 16/80 мг/мл — 10,98 долл./30 мл.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Профилактика пневмоцистной пневмонии:** 160/800 мг/сут или 80/400 мг/сут; либо 160/800 мг 3 раза в неделю. Прекращение профилактики ПП после восстановления иммунной системы на фоне АРТ безопасно и позволяет избежать выраженного токсического действия препарата (*CID* 2001; 33:1901; *MMWR* 2002; 51[RR-8]:4). Профилактика ПП при помощи ТМП-СМК снижает частоту бактериальной пневмонии и других бактериальных инфекций (*CID* 2006; 43:90) (см. стр. 73).
- **Постепенное наращивание дозы для уменьшения выраженности побочных реакций** (ACTG 268) (*JAIDS* 2000; 24:337)**:** раствор для приема внутрь (40 мг триметоприма и 200 мг сульфаметоксазола в 5 мл) — 1 мл/сут в течение 3 дней, потом 2 мл/сут в течение 3 дней, потом 5 мл/сут в течение 3 дней, потом 10 мл/сут в течение 3 дней, потом 20 мл/сут в течение 3 дней, потом 1 таблетку 160/800 мг в сутки.
- **Десенсибилизация**: см. таблицы 5.82 и 5.83.
- **Лечение пневмоцистной пневмонии:** 5 мг/кг (по триметоприму) внутрь или внутривенно каждые 8 часов в течение 21 дня; обычно 6 таблеток по 160/800 мг в сутки (разделить на 3 приема, принимать каждые 8 часов — для пациента с массой тела 70 кг). Анализ результатов лечения 1188 эпизодов пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных в Европе показал, что ТМП-СМК — наиболее часто назначаемый препарат первого ряда (81%), и его применение характеризуется наименьшей частотой замены терапии по причине неэффективности или токсичности (21%) и наилучшими показателями выживаемости (85%) (*JAC* 2009; 64:1282). См. стр. 436.
- **Профилактика токсоплазмоза**: 160/800 мг в сутки.
- **Лечение токсоплазмоза:** альтернатива сульфадиазину — острая стадия (>6 недель): ТМП-СМК, 5 мг/кг (по триметоприму) внутрь или в/в 2 раза в сутки ≥6 недель, затем поддерживающая терапия с использованием половинной дозы (*Eur JCM Infect Dis* 1992; 11:125; *AAC* 1998; 42:1346; *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19:CD005420).
- **Изоспороз:** 160/800 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней; может потребоваться поддерживающая терапия в дозе 160/800 мг 1–2 раза в сутки. Рекомендации IDSA: 160/800 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней, потом 160/800 мг 3 раза в неделю или 1 таблетка *Фанзидара* в неделю в течение неопределенного времени.
- **Сальмонеллез:** 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–7 дней; при рецидиве курс лечения >14 дней.
- **Нокардиоз:** 4–6 таблеток по 160/800 мг в сутки ≥6 месяцев.
- **Инфекции мочевыводящих путей:** 1–2 таблетки по 160/800 мг в сутки в течение 3–14 дней.
- **Профилактика цистита:** 1/2 таблетки по 80/400 мг 1 раз в сутки.
- **Профилактика малярии:** ТМП-СМК эффективен в отношении профилактики пневмоцистной пневмонии; также установлена его высокая эффективность в отношении профилактики малярии (*Lancet* 2006; 367:1256). Согласно начальным результатам исследований, проводящихся в эндемичных по малярии регионах, применение ТМП-СМК для профилактики ПП не приводит к увеличению частоты случаев малярии, резистентной к ТМП-СМК (*Ann J Trop Med Hyg* 2006; 75:375).

АКТИВНОСТЬ: ТМП-СМК эффективен для лечения и профилактики инфекций, вызываемых ***P. jiroveci***, большинством **чувствительных к метициллину *S. aureus***, большинством (>80%) **внебольничных штаммов резистентных к метициллину *S. aureus*** (300 штаммов, выделенных в США), ***Legionella, Listeria***, а также **распространенными возбудителями инфекций мочевыводящих путей**. ТМП-СМК применяется преимущественно в странах с ограниченными ресурсами для лечения **токсоплазменного энцефалита** с хорошими результатами (*Am J Trop Med Hyg* 2009; 80:583).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Некоторые исследования выявили рост частоты мутаций гена дигидроптероатсинтетазы у *P. jiroveci*, приводящих к повышению резистентности к сульфаниламидам и дапсону (*JID* 1999; 180:1969); метаанализ показал, что эти мутации связаны с длительным воздействием сульфаниламидов, но клиническая значимость этих мутаций с точки зрения ухудшения ответа на терапию неясна *(Emerg Infect Dis* 2004; 10:1760). В клинических исследованиях клинические результаты лечения ТМП-СМК при наличии мутации DHPS были не хуже (*Lancet* 2001; 358:545; *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1721; *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:655). На сегодняшний день около 15–30% штаммов *S. pneumoniae* резистентны к ТМП-СМК (*AAC* 2002; 46:2651; *NEJM* 2000; 343:1917), однако их значимость сомнительна (*Proc Am Thoracic Soc* 2006; 3:655). Результаты систематического обзора литературы позволили предположить, что профилактический прием ТМП-СМК не способствует развитию резистентности к другим антибиотикам (*CID* 2011; 52:1184)

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90% всасывается при пероральном приеме (оба препарата).
- **$T_{1/2}$:** триметоприм — 8–15 часов; сульфаметоксазол — 7–12 часов.
- **Выведение:** с мочой; период полувыведения при острых заболеваниях почек увеличивается до 24 часов для триметоприма и до 22–50 часов для сульфаметоксазола.
- **Почечная недостаточность:** клиренс креатинина >30 мл/мин — обычная доза; 10–30 мл/мин — от половины до двух третей дозы; <10 мл/мин — фирма-производитель не рекомендует применять препарат, однако для лечения ПП можно использовать от трети до половины дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: наблюдались у 10% пациентов без ВИЧ-инфекции и у 50% ВИЧ-инфицированных пациентов. Описанный выше метод постепенного повышения дозы ТМП-СМК позволяет снизить частоту и интенсивность побочных реакций на 50% (*JAIDS* 2000; 24:337), что указывает на то, что они не были истинными реакциями гиперчувствительности. Преобладает мнение, что при ВИЧ-инфекции нарушается метаболизм ТМП-СМК с образованием токсических метаболитов, которые и вызывают большинство побочных реакций. Предполагаемая польза от постепенного наращивания дозы препарата или десенсибилизации состоит в том, чтобы дать возможность ферментным системам, участвующим в метаболизме препарата, повысить свою активность. В Кокрановском систематическом обзоре публикаций (Cochrane Library review) изучалось три стратегии ведения пациентов с реакцией на ТМП-СМК: продолжение приема препарата, отмена препарата с последующим возобновлением его приема и десенсибилизация (*Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005646). Наилучшие результаты достигались с помощью десенсибилизации (см. таблицы 5.82 и 5.83).

- **Наиболее частые:** тошнота, рвота, зуд, сыпь, жар, нейтропения, повышение активности трансаминаз. Многие ВИЧ-инфицированные пациенты могут продолжать прием препарата, несмотря на побочные реакции (расстройства ЖКТ и сыпь), если симптомы не заставляют отказываться от обычного образа жизни; при проведении профилактики пневмоцистной пневмонии можно уменьшить дозу, обычно после перерыва в приеме лекарства (на 1–2 недели), и (или) провести десенсибилизацию (см. ниже). Механизм большинства сульфаниламидных реакций неясен; также неясна причина повышенной частоты побочных реакций у ВИЧ-инфицированных.
- **Сыпь:** наиболее часто эритематозная, макулопапулезная, кореподобная и (или) зудящая сыпь, обычно возникает на 7–14 день после начала терапии. Реже наблюдаются многоформная эритема, эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, крапивница и пурпура Шенляйна-Геноха.
- **Расстройства ЖКТ** обычно проявляются тошнотой, рвотой, потерей аппетита и болями в животе; редко в качестве побочных реакций развиваются вызванная *C. difficile* диарея (колит) и панкреатит.
- **Гематологические побочные реакции** включают нейтропению, анемию и (или) тромбоцитопению. Частота анемии повышается у пациентов с ВИЧ-инфекцией и с дефицитом фолиевой кислоты. У некоторых больных эффективен лейковорин (5–15 мг/сут), однако лейковорин не рекомендуется назначать всем больным с анемией.
- Проявления **токсического действия на нервную систему:** тремор, атаксия, апатия, асептический менингит и клонус стоп (*Am J Med Sci* 1996; 312:27).
- Был описан **гепатит** с холестатической желтухой и некрозом печени.
- **Гиперкалиемия** у 20–50% пациентов, получавших триметоприм в дозах >15 мг/кг/сут (*NEJM* 1993; 328:703). Риск возрастает при одновременном приеме бета-блокаторов.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Интерстициальный нефрит:** чаще наблюдается псевдоповышение уровня сывороточного креатинина (на 17,6% и более) без нарушения скорости клубочковой фильтрации (*Chemotherapy* 1981; 27:229).
- **Нарушение нормальной микрофлоры:** на фоне длительного приема ТМП-СМК может увеличиваться частота формирования резистентности к этому и другим антибиотикам у представителей нормальной бактериальной флоры, в том числе у *E. coli* и *S. pneumoniae* (*JAIDS* 2008; 47:585; *J Infect* 2008; 56:171).

ПРОТОКОЛ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИИ ИЛИ «ДЕТОКСИФИКАЦИИ» (таблицы 5.82 и 5.83)

- **Быстрая десенсибилизация** (*CID* 1995; 20:849)**:** последовательные 10-кратные разведения суспензии для приема внутрь (40 мг триметоприма, 200 мг сульфаметоксазола в 5 мл), принимать каждый час в течение 4 часов (см. таблицу 5.82).
- **Примечание:** проспективное исследование не выявило различий в результатах лечения у пациентов, которым перед повторным назначением препарата проводили десенсибилизацию, и у пациентов, которым ее не проводили (*Biomed Pharmacother* 2000; 54:45).

Таблица 5.82. Режим быстрой десенсибилизации

Время (часы)	Доза (ТМП-СМК)	Раствор
0	0,004/0,02 мг	1:10 000 (5 мл)
1	0,04/0,2 мг	1:1000 (5 мл)
2	0,4/2,0 мг	1:100 (5 мл)
3	4/20 мг	1:10 (5 мл)
4	40/200 мг	5 мл
5	160/800 мг	Таблетка

- **8-дневный протокол:** прием последовательных разведений суспензии для приема внутрь (40 мг триметоприма, 200 мг сульфаметоксазола в 5 мл); разведения готовятся в аптеке. Препарат следует принимать 4 раза в сутки в дозах 1 мл, 2 мл, 4 мл и 8 мл в указанных ниже концентрациях на протяжении 7 дней.

Таблица 5.78. 8-дневный протокол десенсибилизации

День	Раствор
1	1:1 000 000
2	1:100 000
3	1:10 000
4	1:1000
5	1:100
6	1:10
7	1:1
8	Стандартная суспензия — 1 мл (40 мг СМК и 8 мг ТМП)
9	1 таблетка 160/800 мг в сутки

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: повышение уровня пероральных антикоагулянтов, фенитоина и прокаинамида. Риск развития мегалобластной анемии при приеме метотрексата.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Существует две проблемы: формирование пороков развития при применении препарата в первом триместре и гипербилирубинемия с ядерной желтухой при применении незадолго до срока родов. Согласно результатам выполненного CDC систематического обзора печатных работ, опубликованных на июль 2005 года, прием ТМП-СМК в конце беременности сопровождается минимальным риском ядерной желтухи; при применении ТМП-СМК в первом триместре были обнаружены «разные доказательства того, что прием ТМП-СМК в первом триместре повышает риск рождения детей с расщелиной губы, дефектами нервной трубки, врожденными пороками сердца и сосудов, а также пороками развития мочевыводящих путей» (*AIDS Rev* 2006; 8:24). Был сделан вывод о том, что риск для плода при приеме ТМП-СМК невелик. Согласно текущим рекомендациям ВОЗ, ТМП-СМК в настоящее время считается безопасным препаратом для применения у беременных в развивающихся странах. В США ТМП-СМК рекомендуется применять с осторожностью из-за

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

риска развития билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи), хотя не было ни одного сообщения о ее возникновении (*CID* 1995; 21[suppl 1]:S24). В клинических стандартах DHHS 2008 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций рекомендуется применять ТМП-СМК во время беременности при наличии соответствующих показаний, при этом отмечается небольшое увеличение риска формирования врожденных пороков при применении препарата в первом триместре беременности. Во время приема ТМП-СМК следует назначить фолиевую кислоту в стандартной дозе 0,4 мг/сут; усиливается ли профилактический эффект при применении более высоких доз фолиевой кислоты, неизвестно. Рекомендуется выполнить ультразвуковое исследование в 18–20 полных недель беременности.

ТРИЗИВИР (Trizivir) —
см. Зидовудин (стр. 385), Ламивудин (стр. 288) и Абакавир (стр. 176) (GlaxoSmithKline)

трувада (Truvada) — см. Тенофовир (стр. 362) и Эмтрицитабин (стр. 244)

ВАЛАЦИКЛОВИР (Valacyclovir) — см. Ацикловир (стр. 182)

ВАЛГАНЦИКЛОВИР (Valganciclovir) — см. Ганцикловир (стр. 274)

ВАЛЬЦИТ (Valcyte) — см. Ганцикловир (стр. 274)

ВИБРАМИЦИН (Vibramycin) — см. Доксициклин (стр. 232)

ВИДЕКС (Videx) — см. Диданозин (стр. 227)

ВИРАСЕПТ (Viracept) — см. Нелфинавир (стр. 309)

ВИРАМУН (Viramune) — см. Невирапин (стр. 311)

ВИТРАСЕРТ (Vitrasert) — см. Ганцикловир (стр. 274)

ВОРИКОНАЗОЛ (Voriconazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Вифенд* (Pfizer)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 50 мг — 13,04 долл, 200 мг — 52,17 долл.; порошок для приготовления раствора для в/в введения во флаконах: 200 мг — 153,54 долл. Суспензия для приема внутрь (200 мг/5 мл) — 895,84 долл. за флакон 75 мл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: противогрибковый триазол

РЕЖИМЫ

- **Для приема внутрь:** 300 мг (6 мг/кг) внутрь 2 раза в сутки (нагрузочная доза) — в первые сутки, затем 4 мг/кг (200–300 мг) внутрь 2 раза в сутки натощак. Воздерживаться от употребления жирной пищи. Стандартная доза при аспергиллезе или тяжелых грибковых инфекциях — 300 мг 2 раза в сутки; пациентам весом <40 кг назначают 100–150 мг 2 раза в сутки. Следует отметить высокую степень вариабельности уровней вориконазола, обусловленную разным уровнем метаболизма, который зависит от возраста, функции печени, варианта генетического полиморфизма и лекарственных взаимодействий, особенно с омепразолом (*CID* 2008; 46:201).
- **Внутривенно:** 6 мг/кг в/в 2 раза с интервалом 12 часов (нагрузочная доза), затем 3–4 мг/кг в/в каждые 12 часов.
- **Печеночная недостаточность:** 6 мг/кг в/в 2 раза с интервалом 12 часов, затем 2 мг/кг каждые 12 часов.
- **Почечная недостаточность:** применять внутрь в стандартной дозе.

АКТИВНОСТЬ *IN VITRO*. Активен в отношении большинства видов ***Candida***, включая многие штаммы, устойчивые к флуконазолу. Вориконазол в 16–32 раза превосходит флуконазол по активности в отношении *Candida* (*JCM* 2007; 45:70). Активен в отношении >98% штаммов *C. albicans, C. krusei, C. tropicalis* и *C. parapsilosis* (*AAC* 2002; 46:1032; *J Med Microbiol* 2002; 51:479; *JCM* 2002; 40:852). Высокоактивен в отношении большинства видов ***Aspergillus***; более активен *in vitro*, чем итраконазол (*J Infect Chemother* 2000; 6:101; *CID* 2002; 34:563; *Clin Micro* 2002; 40:2648; *AAC* 2002; 46:1032). В недавно опубликованных статьях говорится о том, что препарат сохраняет свою активность в отношении этих возбудителей (*Med Mycol* 2008; 12:1). **Зигомицеты** (мукоровые грибки) менее чувствительны к вориконазолу; желательно применять позаконазол (*AAC* 2002; 46:2708; *AAC* 2002; 46:1581; *AAC* 2002; 46:1032). Активность в отношении *Scedosporium apiospermum* (*Pseudoal-*

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

lescheria boydii) варьирует (*AAC* 2002; 46:62). Большинство дерматофитов чувствительны к препарату (*AAC* 2001; 45:2524). Штаммы *C. neoformans* обычно высокочувствительны к вориконазолу *in vitro*; препарат более активен в отношении этого возбудителя *in vitro*, чем итраконазол и флуконазол, однако клинический опыт минимален (*Eur JCM* 2000; 19:317; *AAC* 1999; 43:1463; *AAC* 1999; 43:169). Также активен *in vitro* в отношении *H. capsulatum*, *B. dermatitidis* и *Penicillium marneffei*.

ОДОБРЕНИЕ FDA. Вориконазол одобрен FDA для лечения: 1) инвазивного аспергиллеза; 2) тяжелых инфекций, вызываемых *Scedosporium apiospermum* и *Fusarium* spp; 3) кандидозного эзофагита; 4) кандидозного сепсиса у пациентов без нейтропении.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: в опорном клиническом исследовании сравнивали эффективность вориконазола (6 мг/кг в/в 2 раза с интервалом 12 часов, затем 4 мг/кг в/в каждые 12 часов ≥7 дней, затем внутрь 200 мг 2 раза в сутки) и амфотерицина B (1,0–1,5 мг/кг/сут в/в) у 277 пациентов с инвазивным аспергиллезом. В группе вориконазола значительно чаще наблюдался ответ на терапию (53% и 32% соответственно), были лучше показатели выживаемости больных за период наблюдения 12 недель (71% и 58% соответственно) и реже возникали побочные эффекты, обусловленные токсичностью препарата (*NEJM* 2002; 347:408).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность при приеме внутрь:** 96%; снижение AUC на 24% при приеме с пищей с повышенным содержанием жиров.
- **Проникновение в ткани:** исследования аутопсийного материала показали, что препарат хорошо проникает в легкие, мозг, печень, почки, селезенку и миокард (*AAC* 2011; 55:925). Предварительные данные показывают, что в СМЖ достигается эффективный уровень препарата (*Br J Haematol* 1997; 97:663).
- **Нагрузочная доза:** первые сутки; без нагрузочной дозы, при введении только поддерживающих доз требуется 6 дней для достижения стабильной концентрации препарата в крови.
- **Метаболизм:** метаболизируется в основном изоферментами 2C19>>2C9>>3A4 системы цитохрома P450. Более 94% продуктов метаболизма выделяется с мочой; метаболиты обладают незначительной активностью или совсем неактивны против грибков; <2% вещества, вводимого парентерально, выделяется с мочой. Анализ 181 измерения концентрации препарата в крови выявил большую вариабельность от <1 мг/л у 25% пациентов до >5,5 мг/л у 31% пациентов (*CID* 2008; 46:201). Высокие уровни препарата в крови обнаруживались при одновременном применении с омепразолом и в/в введении; при высоких уровнях препарата в крови наблюдалось токсическое действие препарата на ЦНС, проявления которого исчезали после отмены препарата.
- **Печеночная недостаточность:** повышение AUC в 2,3 раза — назначать 100 мг 2 раза в сутки. $T_{1/2}$ = 6–24 часа.
- **Уровни в сыворотке крови:** целевой уровень C_{min} >2,05 мкг/мл (*Antimicrob Ag Chem* 2006; 50:1570) и C_{trough}<5,5 мкг/мл (*CID* 2008; 46:212).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: Ингибирует изоферменты системы цитохрома P450, преимущественно 2C19 и, в меньшей степени, 2C9 и 3A4 (*AAC* 2002; 46:3091). Выраженные лекарственные взаимодействия с усиленными ритонавиром ИП, ННИОТ и MVC (*Ann Pharm* 2008; 42:698). См. стр. 202.

- **Препараты, одновременный прием которых с вориконазолом противопоказан (**из-за снижения уровней вориконазола**):** рифампин, рифабутин, карбамазепин, эфавиренз, ритонавир (≥400 мг 2 раза в сутки) и фенобарбитал; вориконазол повышает уровни следующих препаратов: сиролимуса, терфенадина, астемизола, цизаприда, пимозида, хинидина, производных алкалоидов спорыньи.
- **Коррекция доз препаратов при одновременном приеме с вориконазолом. Циклоспорин:** вориконазол повышает уровни циклоспорина; применять циклоспорин в половинной дозе и отслеживать его уровни в сыворотке крови (МСК). **Такролимус:** вориконазол повышает уровни такролимуса в 3 раза; назначать треть стандартной дозы такролимуса; отслеживать уровни в сыворотке крови (МСК). **Варфарин:** может увеличивать протромбиновое время, требуется тщательное наблюдение. **Статины:** повышает уровни симвастатина, ловастатина; рассмотреть возможность применения правастатина, розувастатина или аторвастатина. **Бензодиазепины:** ожидается повышение уровней мидазолама, триазолама и алпразолама; снизить дозу бензодиазепина. **Блокаторы кальциевых каналов:** ожидается повышение уровней нифедипина и фелодипина, возможно, потребуется уменьшить дозу этих препаратов. **Метадон:** AUC фармакологически активного R-энантиомера метадона увеличивается в среднем на 47%; среди

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

16 пациентов, получавших одновременно метадон и вориконазол в дозе 200 мг/сут, не было зарегистрировано ни проявлений синдрома отмены, ни передозировки метадоном (*AAC* 2007; 51:110). Необходимо применять с осторожностью, поскольку может потребоваться снижение дозы метадона. **Препараты сульфонилмочевины:** ожидается повышение уровней толбутамида, глипизида и глибурида; следить за уровнем глюкозы в крови. **Алкалоиды барвинка:** ожидается повышение уровней винкристина и винбластина; возможно, потребуется уменьшить дозу для снижения нейротоксичности. **Фенитоин:** уровни вориконазола снижаются на 70%, уровни фенитоина повышаются на 80%. Рекомендуется применять вориконазол в дозе 400 мг внутрь каждые 12 часов или 5 мг/кг каждые 12 часов. Отслеживать уровни фенитоина. **Омепразол:** AUC омепразола увеличивается в 4 раза; C_{max} и AUC вориконазола увеличиваются на 15% и 40% соответственно. Снизить дозу омепразола вдвое (*Br J Clin Pharm* 2003; 56 Suppl1:56). **Оральные контрацептивы:** AUC этинилэстрадиола увеличивается на 61%, AUC норэтиндрона увеличивается на 53%; рекомендуется тщательное наблюдение, поскольку повышается риск развития побочных эффектов этих контрацептивов. **Клопидогрел**: может снижаться эффективность клопидогрела; по возможности, не назначать одновременно. **Колхицин**: вориконазол может увеличивать концентрации колхицина; желательно снизить дозу колхицина.

- **Антиретровирусные препараты**: см. стр. 202.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Со стороны органов зрения:** развиваются наиболее часто; 30% в клинических исследованиях; включают нарушении зрительного восприятия, изменение цветового зрения, нечеткость зрения и (или) светобоязнь. Изменения дозозависимы, обратимы и редко требуют прекращения терапии, но пациенты должны быть предупреждены о них.
- **Сыпь** в 6% случаев, включая редкие случаи синдрома Стивенса–Джонсона, многоформной эритемы и токсического эпидермального некролиза.
- **Гепатотоксичность:** повышение активности трансаминаз в 13% случаев; обычно проходит при продолжении приема препарата. Тяжелые нарушения функции печени встречаются редко, но фирма-производитель препарата рекомендует регулярно определять активность ферментов печени.
- Сообщалось о развитии **токсической энцефалопатии** при высоких значениях AUC вориконазола (*AAC* 2007; 51:137; *CID* 2008; 46:212). При отмене препарата наблюдается быстрое и полное исчезновение симптомов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. В экспериментах на грызунах выявлено тератогенное действие; вызывает также пороки развития у кроликов.

КСАНАКС (Xanax) — см. Алпразолам (стр. 204)

ЗАЛЬЦИТАБИН (Zalcitabine, ddC)

Выпуск этого препарата прекращен.

ЗЕРИТ (Zerit) — см. Ставудин (стр. 353)

ЗИАГЕН (Ziagen) — см. Абакавир (стр. 176)

ЗИДОВУДИН (Zidovudine, AZT, ZDV)

ТОРГОВые НАЗВАНИя: *Ретровир, Комбивир* (зидовудин + ламивудин), *Тризивир* (зидовудин + ламивудин + абакавир) (ViiV Healthcare/GlaxoSmithKline) и непатентованные

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог, ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ)

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- Формы выпуска
  - ◊ AZT: таблетки по 100 мг и 300 мг; раствор для в/в введения 10 мг/мл; раствор для приема внутрь 10 мг/мл
  - ◊ AZT/3TC: таблетки 300/150 мг (*Комбивир*)
  - ◊ AZT/3TC/ABC: таблетки 300/150/300 мг (*Тризивир*)
- **Режимы дозирования:** AZT — 300 мг 2 раза в сутки или 200 мг 3 раза в сутки; AZT/3TC или AZT/3TC/ABC — 1 таблетка 2 раза в сутки.
- **СОЦ:** AZT — 297 долл. в месяц; AZT/3TC — 993 долл. в месяц; AZT/3TC/ABC — 1608,36 долл.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

в месяц. Сейчас есть в продаже непатентованный препарат зидовудина по цене 0,50 долл. за таблетку 300 мг (*Roxane*); стоимость лечения в месяц составляет 30 долл.

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ПИЩИ НА БИОДОСТУПНОСТЬ: отсутствует.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: клиренс креатинина <15 мл/мин — 100 мг 3 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки. Комбинированные препараты AZT/3TC (*Комбивир*) и AZT/3TC/ABC (*Тризивир*) не рекомендуется применять при клиренсе креатинина <50 мл/мин.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: AZT, *Комбивир* — стандартные дозы; *Тризивир* противопоказан при заболеваниях печени тяжелой степени.

НЕ НАЗНАЧАТЬ В КОМБИНАЦИИ: AZT/d4T

КОМБИНАЦИИ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

- AZT с ганцикловиром или валганцикловиром: угнетение кроветворения.
- AZT с рибавирином: усугубление анемии — может потребоваться назначение эритропоэтина.
- AZT с эритропоэтином: отменить эритропоэтин при уровне гемоглобина >130 г/л (см. «Эритропоэтин»).
- AZT с противоопухолевыми препаратами: угнетение кроветворения.

ПРОТОКОЛ ACTG 076: в родах сначала вводят 2 мг/кг в/в в течение часа, затем продолжают введение зидовудина со скоростью 1 мг/кг/час до рождения ребенка.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Зидовудин одобрен FDA в 1987 году на основании контролируемого клинического исследования, в котором было установлено значительное краткосрочное преимущество в предотвращении оппортунистических инфекций, приводящих к СПИДу и летальному исходу (*NEJM* 1987; 317:185). Ранние исследования (ACTG 019, 076, 175, Concord и др.) ознаменовали начало эпохи антиретровирусной терапии. Несмотря на 25 лет использования, резистентность к зидовудину среди штаммов, передающихся в последнее время, составляет всего около 2–10% (*NEJM* 2002; 347:385). Зидовудин часто применяется в комбинации с ламивудином (*Комбивир*), а также в комбинации с абакавиром и ламивудином (*Тризивир*) в качестве нуклеозидного компонента схем АРТ. Эффективность таких схем доказана в полной мере.

- В ходе клинического исследования **ACTG 384** было доказано превосходство схемы AZT/3TC/EFV над схемой ddI/d4T/EFV (*NEJM* 2003; 349:2293), однако в исследовании **GS-934** было показано превосходство схемы TDF/FTC/EFV на схемой AZT/3TC/EFV по таким параметрам, как снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл (80% и 70% соответственно), частоте токсических эффектов, приросту количества лимфоцитов CD4 через 48 недель (+90 мкл$^{-1}$ и +58 мкл$^{-1}$), а также частоте прекращения терапии из-за побочных эффектов (4% и 9% соответственно; *NEJM* 2006; 354:251). Обследование участников исследования через 96 недель выявило более выраженную потерю жировой клетчатки на конечностях и большую частоту обнаружения мутации M184V у пациентов в группе AZT/3TC (*JAIDS* 2006; 43:535). В Кокрановском обзоре, в котором сравнивались схемы АРТ с AZT и TDF, был сделан вывод о том, что тенофовир превосходит зидовудин по иммунологическому ответу (приросту количества лимфоцитов CD4), переносимости, степени соблюдения режима терапии, кроме того, к тенофовиру реже возникает резистентность (*Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6:CD008740).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Мутации резистентности к тимидину (МРАТ) — 41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E. При наличии 3–6 мутаций возникает снижение чувствительности в 100 раз. У 5–10% получавших зидовудин + диданозин в качестве схемы терапии из 2 НИОТ закреплялся комплекс мутаций Q151M, у еще большего количества пациентов у вируса закреплялась инсерция (вставка) T69S; обе эти мутации вызывают резистентность высокого уровня к зидовудину, диданозину, зальцитабину, ставудину, ламивудину и абакавиру. Мутация M184V, вызывающая резистентность высокого уровня к ламивудину, замедляет развитие резистентности или повышает чувствительность к зидовудину при отсутствии других МРАТ. Она может также предотвратить появление МРАН, которые в настоящее время встречаются очень редко. Исследования групп пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции показывают, что у 2–10% выделенных изолятов есть генотипические мутации, приводящие к снижению чувствительности к зидовудину (*NEJM* 2002; 347:385).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 60%; пища с высоким содержанием жиров может снизить всасывание. Уровень в СМЖ: 60% от уровня в сыворотке крови (соотношение СМЖ:плазма = 0,3–1,35) (*Lancet* 1998; 351:1547). В другом исследовании медианная концентрация в СМЖ составлила 6% от уровня в

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

сыворотке крови, что в 4,3 раза превышает IC_{50} для вируса дикого типа (*Arch Neurol* 2008; 65:65: *AIDS* 2009; 23:1359). По степени проникновения в ЦНС относится к наивысшей, четвертой, категории (*Neurology* 2011; 76:693).

- **$T_{1/2}$:** 1,1 часа; при нарушении работы почек — 1,4 часа; период полувыведения из клетки: 3 часа.
- **Выведение:** метаболизируется печенью до глюкуронида зидовудина, который выводится с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности:** выводится с мочой в виде активного вещества (14–18%) и метаболита — глюкуронида зидовудина (60–74%). При острой почечной недостаточности (клиренс креатинина <18 мл/мин) период полувыведения зидовудина увеличивается с 1,1 до 1,4 часа, а период полувыведения глюкуронида зидовудина — с 0,9 до 8,0 часов. Рекомендуемые дозы: при СКФ >15 мл/мин — 300 мг 2 раза в сутки; при СКФ <15 мл/мин — 300 мг в сутки; при гемодиализе и перитонеальном диализе — 300 мг/сут. При заболеваниях печени коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Субъективные:** расстройства ЖКТ, изменение вкусовых ощущений, бессонница, миалгия, астения, недомогание и (или) головная боль встречаются часто и дозозависимы (*Ann Intern Med* 1993; 118:913). Большинству пациентов помогает симптоматическое лечение.
- **Угнетение кроветворения:** зависит от состояния костного мозга, применяемых доз и продолжительности лечения, а также стадии ВИЧ-инфекции (*J Viral Hepatol* 2006; 13:683; *HIV Med* 2007; 8:483). Возможно развитие **анемии** в первые 4–6 недель приема препарата, нейтропения обычно возникает после 12–24 недель. При обследовании костного мозга у пациентов с анемией, вызванной приемом зидовудина, изменения могут отсутствовать, или может выявляться снижение количества предшественников эритроцитов. При анемии тяжелой степени прекращают прием зидовудина или назначают одновременный прием эритропоэтина (см. стр. 252 и 474). При нейтропении (общее количество нейтрофилов <750 мкл$^{-1}$) прекращают прием зидовудина или назначают одновременный прием Г-КСФ (см. стр. 277). У большинства пациентов с исходной ВИЧ-ассоциированной анемией на фоне АРТ, включающей AZT, уровень гемоглобина повышается, однако не так интенсивно, как при применении других НИОТ (*JAIDS* 2008; 48:163).
- **Миопатия:** редкое дозозависимое осложнение, возможная причина которого — токсическое действие зидовудина на митохондрии. Клиническими признаками служат слабость и (или) боль в мышцах ног и ягодиц, повышение активности ЛДГ и КФК; при биопсии мышц выявляются изменения мышечных волокон в виде феномена «рваных красных волокон», аномальные митохондрии (*NEJM* 1990; 322:1098); реакция на прекращение приема зидовудина происходит в течение 2–4 недель. Механизм не установлен (*Pharmacology* 2008; 82:83).
- **Макроцитоз:** возникает практически у всех пациентов в течение первых четырех недель приема зидовудина; служит грубым подтверждением соблюдения режима терапии.
- **Побочные эффекты, характерные для всей группы препаратов:** считается, что все НИОТ вызывают лактацидоз, часто с жировой дистрофией печени, но в большей степени этот побочный эффект характерен для ставудина и в меньшей степени — для диданозина и зидовудина. Это осложнение необходимо заподозрить у пациентов с повышенной утомляемостью, болями в животе, тошнотой, рвотой и одышкой. Лабораторные анализы показывают повышение уровня лактата в сыворотке крови, повышение активности КФК, АЛТ и (или) ЛДГ, снижение уровня бикарбонатов в сыворотке крови ± увеличение анионной разницы. КТ брюшной полости или биопсия печени могут выявить признаки жировой дистрофии печени. Это осложнение представляет угрозу для жизни. Беременные и женщины, страдающие ожирением, принадлежат к группе повышенного риска. Необходимо прекратить прием НИОТ или заменить препарат на другой НИОТ, с малой вероятностью нарушающий функцию митохондрий — тенофовир или абакавир. Липоатрофия, часто возникающая на фоне терапии ставудином или комбинацией ставудина и диданозина, также развивается при терапии зидовудином. В исследовании ACTG 384 липоатрофия наблюдалась как в группе ddI + d4T, так и в группе AZT + 3TC, но у пациентов, получавших AZT + 3TC, она развивалась медленнее. По некоторым данным, липоатрофия, вызванная зидовудином, в меньшей степени обратима, чем липоатрофия, вызванная ставудином.
- **Изменение цвета ногтей:** иссиня-черная полоска у основания ногтей появляется через 2–6 недель терапии.
- **Канцерогенность:** продолжительное введение высоких доз препарата мышам приводило к возникновению опухолей влагалища; канцерогенный эффект при применении у людей неизвестен.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Одновременно с **рибавирином** назначать с осторожностью (анемия). Аддитивный или синергический эффект против ВИЧ при одновременном приме-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

нении с диданозином, абакавиром, альфа-интерфероном и фоскарнетом *in vitro*; антагонизм с **ганцикловиром** и **ставудином**. Зидовудин и ставудин не должны применяться одновременно из-за антагонизма (конкуренция за фосфорилирование) *in vitro* и *in vivo* (*JID* 2000; 182:321). Клиническая значимость взаимодействия с ганцикловиром (*in vitro*) не установлена. **Метадон** повышает уровни зидовудина на 30–40%; зидовудин не влияет на уровни метадона (*JAIDS* 1998; 18:435). Зидовудин обычно не рекомендуется применять одновременно с ганцикловиром из-за выраженного угнетения кроветворения. Следует осторожно применять одновременно с зидовудином другие препараты, подавляющие костный мозг: **ТМП-СМК, дапсон, пириметамин, флуцитозин, интерферон, адриамицин, винбластин, сульфадиазин, винкристин, амфотерицин В** и **гидроксимочевину**. **Пробенецид** повышает уровни зидовудина, но при одновременном приеме наблюдается высокая частота кожных реакций на пробенецид.

- **Флуконазол, атоваквон, вальпроевая кислота могут повышать уровни зидовудина**.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Рекомендуется назначать всем ВИЧ-инфицированным беременным в качестве препарата выбора (в комбинации с 3ТС и «третьим препаратом») после первого триместра для профилактики перинатальной передачи ВИЧ и поддержания здоровья матери, при отсутствии непереносимости зидовудина или резистентности вируса к нему *in vitro* (см. стр. 159, 164). Данные об эффективности применения AZT для профилактики перинатальной передачи ВИЧ были установлены в исследовании ACTG 076 (*NEJM* 1994; 331:1173). Профилактика передачи ВИЧ преимущественно обусловлена снижением вирусной нагрузки у матери, а также другими механизмами, которые еще не до конца изучены (*NEJM* 1996; 335:484). Более современные исследования показывают, что показатели перинатальной передачи значительно ниже при АРТ, чем при монотерапии зидовудином (0–2% и 8,8% соответственно) (*JAIDS* 2002; 29:484). Интенсивные исследования фармакокинетики показали, что уровни зидовудина во время беременности существенно не меняются, поэтому рекомендуется назначать стандартные дозы препарата (*NEJM* 1994; 331:1173).

Применение зидовудина у беременных вызывает опасения в отношении увеличения риска рождения детей с гипоспадиями, опухолями влагалища и другими злокачественными новообразованиями, а также в отношении токсического действия на митохондрии у плода и новорожденного. В одном исследовании было показано, что применение зидовудина в первом триместре беременности может увеличить риск гипоспадии у новорожденного (7/752 и 2/895 соответственно; $p = 0{,}007$) (*JAIDS* 2007; 44:299), но этот риск не был выявлен в других исследованиях, а также не подтверждается данными Регистра приема антиретровирусных препаратов во время беременности, в котором зарегистрировано более 3500 случаев приема зидовудина во время беременности. В двух исследованиях канцерогенности препарата при внутриутробном воздействии на мышах было выявлено увеличение частоты развития опухолей, особенно рака влагалища (*J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1602; *Fundam Appl Toxicol* 1997; 38:195). Применимость результатов этих исследований к людям сомнительна, поскольку степень воздействия зидовудина на организм мышей была значительно больше, чем степень воздействия, достигаемая при применении стандартных доз у людей, близость применявшихся животных моделей канцерогенеза к патогенезу опухолей у человека не установлена, кроме того, связь между применением зидовудина и развитием таких опухолей не подтверждается данными Регистра приема антиретровирусных препаратов во время беременности, в котором зарегистрировано более 3500 случаев приема зидовудина во время беременности. По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности на 31 июля 2010 года, частота пороков развития среди новорожденных, чьи матери получали зидовудин во время первого триместра беременности, составила 3,2% (113 случаев пороков развития на 3534 случая приема зидовудина в первом триместре беременности).

Ранее французские исследователи выявили признаки митохондриальной токсичности с неврологическими последствиями у 12 младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию зидовудина (*Lancet* 1999; 354:1084). Анализ данных новорожденных из исследования ACTG 076 и анализ нескольких когорт с данными о 20 000 новорожденных, подвергавшихся воздействию зидовудина, не выявили никаких неврологических, иммунологических, онкологических или кардиологических осложнений (*NEJM* 2000; 343:759; *NEJM* 2000; 343:805; *AIDS* 1998; 12:1805; *JAMA* 1999; 281:151; *JAIDS* 1999; 20:464). Экспертная комиссия Национальных институтов здоровья (США) пришла к выводу о том, что риск перинатальной передачи перевешивает гипотетический риск канцерогенного действия препарата при внутриутробном воздействии, тем более что наличие этого риска не подтверждается данными Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности.

ЗИТРОМАКС (Zithromax) — см. Азитромицин (стр. 200)

ЗОВИРАКС (Zovirax) — см. Ацикловир (стр. 182)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

6. ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
(возбудители заболеваний указаны в алфавитном порядке по латинским названиям)

Основными источниками рекомендаций, приведенных в данной главе, служат составленное Benson C. и соавт. «*Руководство NIH/CDC/IDSA 2009 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у взрослых и подростков, инфицированных вирусом иммунодефицита человека*» [Benson C., et al., 2009 NIH/CDC/IDSA Guidelines for Prevention and

Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents], которое размещено на веб-странице www.mmhiv.com/link/2009-OI-NIH-CDC-IDSA и клинические стандарты Американского торакального общества (ATS) (*Am J Resp Crit Care Med*; 2011; 183:96–128)

Aspergillus spp. (аспергиллез)

Инвазивный аспергиллез легких и диссеминированный (генерализованный) аспергиллез

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.Факторы риска включают нейтропению, длительную кортикостероидную терапию, лечение антибиотиками широкого спектра действия и наличие в анамнезе заболевания легких. Специфические факторы риска для ВИЧ-инфицированных включают количество лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$, наличие в анамнезе СПИД-индикаторного заболевания и отсутствие АРТ (*Chest* 1998; 114:131; *CID* 2000; 31:1253; *Chest* 1998; 114:251). У больных СПИДом выделяют две клинические формы заболевания:

1) Пневмония или трахеобронхит: при пневмонии образуются инфильтраты — диффузные, очаговые или с кавернами; разрежение ткани вокруг инфильтратов в легких (просветление в виде «венчика» или «полумесяца»), обнаруживаемое на компьютерных томограммах, позволяет предположить этот диагноз (*Lancet* 2000; 355:423). Клинические симптомы включают лихорадку, кашель, одышку, плеврит, кровохарканье и (или) гипоксемию. При трахеобронхите на бронхоскопии обнаруживается картина язвенного или экссудативного воспаления с образованием пленчатых налетов на стенках трахеи (*CID* 1993; 17:344). Симптомы включают кашель, лихорадку, одышку, хрипы, обструкцию дыхательных путей (стридор).

2) Внелегочная форма: аспергиллезные менингоэнцефалит, остеомиелит, синусит и поражение кожи и мягких тканей.

ДИАГНОСТИКА. Обычно диагноз ставится при неоднократном выделении возбудителя в посевах биоматериала из предполагаемого клинически очага поражения, либо при обнаружении в мокроте грибов с типичным для аспергилл дихотомическим ветвлением гиф при наличии клинических симптомов, либо на основании результатов гистологического исследования. Наиболее часто выявляется *A. fumigatus*; кроме того, сообщалось о случаях аспергиллеза у больных СПИДом, вызванных *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus* (60–65%) (*CID* 2001;33:1824). Анализы сыворотки крови и бронхоальвеолярных смывов на галактоманнан рекомендуется выполнять в основном реципиентам стволовых клеток; целесообразность проведения этого анализа у больных СПИДом не доказана (*Med Mycol* 2008; 14:1; *AIDS* 2007; 21:1990). Галактоманнан также обнаруживается у ВИЧ-инфицированных при легочных инфекциях, вызванных *Penicillium marneffei* (*BMC Infect Dis* 2010; 10:44).

Согласно **диагностическим критериям** аспергиллеза Национальной группы по изучению микозов (National Mycosis Study Group), точный диагноз ставится при обнаружении элементов грибов в биоптате и выделении культуры гриба или при выделении культуры гриба из биологической жидкости или ткани, которые в норме должны быть стерильными. Предположительный диагноз ставится при двукратном выделении культуры гриба из мокроты или на основании данных бронхоскопии у пациента с иммунодефицитом (СПИД, глюкокортикостероидная терапия, абсолютное количество нейтрофилов <500 мкл$^{-1}$) (*CID* 2001; 33:1824). Разрежение ткани вокруг инфильтратов в легких (просветление в виде «венчика» или «полумесяца»), обнаруживаемое на компьютерных томограммах, является высокоспецифичным симптомом аспергиллеза (*Lancet* 2000; 355:423).

ЛЕЧЕНИЕ (*AM J RESP CRIT CARE MED* 2011; 183:96)

- **Схема выбора** (инвазивный аспергиллез): вориконазол или липосомальный амфотерицин (см. схемы лечения ниже) до клинического улучшения и возрастания количества лимфоцитов CD4 до уровня >200 мкл$^{-1}$(*NEJM* 2002; 347:408). Необходимо учитывать лекарственные взаимодействия

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

вориконазола с ННИОТ и ИП (см. стр. 202). Возможные варианты: 1) мониторинг сывороточных концентраций лекарственных препаратов; 2) применение альтернативных препаратов, например, амфотерицина, каспофунгина или позаконазола; 3) комбинированная терапия амфотерицином B + азол или эхинокандин или азолом + эхинокандином; 4) вориконазол + амфотерицин или каспофунгин; 5) вориконазол + RAL-содержащая схема АРТ; 6) применение повышенных доз вориконазола.

- **Схемы терапии***
  - ◊ Основная: Вориконазол 6 мг/кг в/в 2 раза с 12-часовым интервалом, затем 4 мг/кг в/в каждые 12 часов до клинического улучшения, затем 200 мг 2 раза в сутки внутрь† до разрешения или стабилизации симптомов. См. стр. 383.
  - ◊ Альтернативные: липосомальный амфотерицин B 3–5 мг/кг/сут до клинического улучшения, затем вориконазол 200 мг каждые 12 часов или итраконазол 400–600 мг 1 раз в сутки до разрешения или стабилизации симптомов.
  - ◊ Схема спасения: Каспофунгин 70 мг в/в однократно, затем 50 мг/сут в/в или позаконазол 400 мг 2 раза в сутки внутрь
  - ◊ Хронический некротизирующий легочный аспергиллез: вориконазол 200 мг 2 раза в сутки внутрь или итраконазол 400–600 мг 1 раз в сутки до разрешения или стабилизации симптомов.†

* **Продолжительность терапии:** до стойкого клинического ответа и повышения количества лимфоцитов CD4 до уровня >200 мкл-1.

† Отслеживать сывороточные концентрации (азолов).

Дополнительные сведения

- ◊ Амфотерицин больше не считается препаратом выбора для лечения инвазивного аспергиллеза у пациентов, не больных СПИДом (на основании результатов крупного рандомизированного исследования, в котором было доказано превосходство вориконазола) (*NEJM* 2002; 347:408). Даже применение высоких доз липосомального амфотерицина (10 мг/кг/сут по сравнению с 3–5 мг/сут) не улучшало исход заболевания (*Med Mycol* 2006; 44:S357). Препаратами выбора считается вориконазол. При лечении ВИЧ-инфицированных вызывают опасения лекарственные взаимодействия вориконазола с ИП и ННИОТ (см. стр. 383).
- ◊ Вориконазол. В рандомизированном исследовании с участием 277 пациентов с инвазивной формой аспергиллеза было показано, что терапия вориконазолом превосходит терапию амфотерицином (1–1,5 мг/кг/сут) по частоте ответа на лечение (53% и 32% соответственно) и сопровождается меньшей частотой побочных эффектов, за исключением нарушений зрения у 45% пациентов (*NEJM* 2002; 347:408). Результаты этого исследования послужили убедительным доказательством того, что вориконазол является препаратом выбора (*Am J Resp Crit Care* 2011; 183:96).
- ◊ Эффективность каспофунгина изучалась в группе из 83 пациентов с инвазивной формой аспергиллеза, при этом у 71 (86%) пациента аспергиллез не поддавался лечению другими препаратами. Благоприятные результаты лечения были получены у 37 (45%) пациентов, в том числе у 32/64 (50%) пациентов с легочным аспергиллезом и у 3/13 (23%) с диссеминированным аспергиллезом. В обсервационном исследовании был выявлен благоприятный ответ на лечение у 57 из 101 (56%) пациентов (*BMC Inf Dis* 2010; 10:182). В клинических стандартах Американского торакального общества 2011 года каспофунгин не рекомендуется применять для лечения аспергиллеза по причине «отсутствия доказательных данных» (*Am J Respir Crit Care Med* 2011; 83:96).
- ◊ В исследованиях *in vitro* позаконазол и равуконазол показали крайне высокую активность в отношении *Aspergillus* (*AAC* 2005; 49:5136; *J Clin Microbiol* 2006; 44:1782). Из 107 пациентов, получавших позаконазол (800 мг/сут) в качестве терапии «спасения», «общий ответ» на терапию был зарегистрирован у 42% пациентов (*CID* 2007; 44:2). При ретроспективном анализе данных 79 пациентов, получавших позаконазол (400 мг 2 раза в сутки) по поводу хронического легочного аспергиллеза, частота ответа на лечение составила 61% через 6 месяцев и 46% через 12 месяцев (*CID* 2010; 51:1383). См. стр. 202.
- ◊ Хронический некротизирующий аспергиллез или «полуинвазивный аспергиллез». Рандомизированные исследования не проводились, однако результаты анализа серий случаев указывает на преимущество перорального лечения вориконазолом и итраконазолом (*Am J Resp Crit Care Med* 2011; 93:96). По возможности, следует провести начальное лечение амфотерицином или вориконазолом внутривенно.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Продолжительность терапии: оптимальная продолжительность терапии не установлена. Рекомендуется продолжать терапию до «исчезновения или стабилизации клинической симптоматики» и до стабильного повышения количества лимфоцитов CD4 до уровня >200 мкл$^{-1}$.

Прогноз ЛЕЧЕНИЯ. При отсутствии восстановления иммунной системы прогноз при инвазивном легочном аспергиллезе плохой (*CID* 1992; 14:141; *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:310). В исследованиях, о которых говорилось выше, частота ответа на лечение при применении рекомендуемых схем составляла 20–50%. При ретроспективном анализе случаев аспергиллеза у 110 пациентов со СПИДом было обнаружено, что медиана продолжительности жизни этих пациентов составила всего 3 месяца (*CID* 2000; 31:1253). Ретроспективный анализ 33 случаев аспергиллеза с поражением ЦНС у больных СПИДом выявил, что все они привели к смерти пациентов; амфотерицин при этой форме заболевания был абсолютно неэффективен (*Medicine* 2000; 79:269). Пациентам, не отвечающим на лечение амфотерицином, следует назначать вориконазол или позаконазол, и наоборот. Сообщалось о случае тяжелого поражения слизистых дыхательных путей на фоне восстановления иммунной системы у больного с легочным аспергиллезом (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:628).

Bartonella henselae и quintana

Бациллярный ангиоматоз, окопная (траншейная) лихорадка и бациллярный пурпурный (пелиозный) гепатит

ФАКТОРЫ РИСКА. Род *Bartonella* включает 21 видов, из которых 5 видов вызывают болезни у человека, однако у ВИЧ-инфицированных заболевания вызывают только *B. quintana* и *B. henselae*. Заражение *B. henselae* происходит при контакте с кошками через кошачьих блох, которые служат переносчиками возбудителя. Переносчиками *B. quintana* служат платяные вши, которые встречаются в основном у бездомных. Меры инфекционного контроля включают профилактику заражения кошек и избегание кошачьих царапин (*B. henselae*) и профилактику и лечение платяного педикулеза (*B. quintana*).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.*B. henselae* и *B. quintana* вызывают бартонеллез. При бартонеллезе может наблюдаться поражение любого органа. Наиболее часто бациллярный ангиоматоз развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$, у которых появляются красные папулезные высыпания на коже, напоминающие элементы саркомы Капоши, (*CID* 2005; 40:1545; *Dermatology* 2000; 21:326). При бациллярном пелиозе появляются ангиоматозные образования во внутренних органах, чаще всего в печени (пелиозный гепатит) (*B. henselae*), реже возникает эндокардит, поражение глаз, поперечный миелит, поражение ЦНС и бактериемия, проявлением которой служит лихорадка неясной этиологии, как правило, у бездомных ВИЧ-инфицированных с низким количеством лимфоцитов CD4 (*CID* 2003; 37:559). У большинства больных бартонеллезом ВИЧ-инфицированных отмечается хроническая инфекция *Bartonella* продолжительностью в несколько месяцев или лет с проявлениями бациллярного ангиоматоза и интермиттирующей бактериемией.

ДИАГНОЗ устанавливается на основании результатов гистологического исследования, включающего обработку микропрепаратов соединениями серебра (окраска по Вартину-Старри) для выявления скоплений микроорганизмов. В лабораториях CDC проводится серологическое исследование на бартонеллез (иммунофлюоресцентный анализ), однако до 25% результатов являются ложноотрицательными, поскольку возможны перекрестные реакции с другими бактериями и у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции антитела могут не вырабатываться (*CID* 2003; 37:559; *Lancet* 1992; 339:1443). Наибольшей чувствительностью обладает ПЦР; такой анализ проводится в некоторых коммерческих лабораториях (*CID* 2010; 51:131; *JCM* 1999; 37:4045). Для обнаружения возбудителя в образцах тканей предпочтительнее проводить гистологическое исследование в сочетании с ПЦР (*JCM* 1999; 37:993; *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 53:75). Вырастить культуру этих микроорганизмов очень сложно; однако иногда удается, когда кровь в пробирках с ЭДТА подвергают центрифугированию для разрушения клеток и затем инкубируют >6 недель (*CID* 2003; 37:559; *NEJM* 1992; 327:1625).

ЛЕЧЕНИЕ: см. *MMWR* 2009; 58 RR11; 1–166.

- Поражение кожи, пелиозный гепатит, бактериемия и остеомиелит: эритромицин 500 мг внутрь или в/в 4 раза в сутки или доксициклин 100 мг внутрь или в/в 2 раза в сутки более 3 месяцев. Продолжительность лечения бациллярного ангиоматоза составляет 3 месяца. Альтернативные схемы: азитромицин 500 мг внутрь 1 раз в сутки или кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки внутрь

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

(*CID* 1993; 17:264; *Pediatr Inf Dis* 1998; 17:447). Активность хинолонов, беталактамов и ТМП-СМК против бартонелл варьирует в широких пределах, поэтому эти препараты применять не рекомендуется.

- Поражение ЦНС и тяжелые инфекции**:** доксициклин 100 мг внутрь или в/в 2 раза в сутки или эритромицин (можно назначать также кларитромицин или азитромицин) ± рифампин 300 мг внутрь или в/в каждые 12 часов (при отсутствии противопоказаний) в течение ≥4 месяцев.
- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Профилактика: макролиды для профилактики МАК-инфекции.
  - ◊ Возможно развития тяжелой реакции Яриша-Герксгеймера в первые 48 часов.
  - ◊ Длительность терапии: до повышения количества лимфоцитов CD4 до уровня >200 мкл$^{-1}$.
  - ◊ На основании результатов исследования чувствительности к препаратам *in vitro* не всегда можно точно предсказать ответ на терапию. Очаги поражения могут возникать на фоне приема ТМП-СМК, фторхинолонов, беталактамов. Эти препараты не должны применяться несмотря на установленную активность *in vitro*.

Прогноз ЛЕЧЕНИЯ. При кожном бациллярном ангиоматозе обычно отмечается быстрый ответ на лечение с полным исчезновением кожных элементов через месяц от начала лечения. При висцеральном бациллярном ангиоматозе клиническое улучшение наступает медленнее. При отсутствии ответа на лечение или при рецидивах заболевания желательно назначать альтернативные препараты. На фоне восстановления иммунной системы наблюдались редкие случаи лимфаденита и спленита (*Medicine* 2002; 81:213; *AIDS* 2002; 16:1429).

Candida spp.

Кандидозный стоматит и фарингит (молочница)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.Наиболее часто развивается псевдомембранозный стоматит (фарингит): белые безболезненные налеты на слизистой щек, глотки или на поверхности языка, которые легко счищаются; обычно это происходит при наличии хотя бы одного из факторов риска: количества лимфоцитов CD4 <250 мкл$^{-1}$, приема антибиотиков, постоянного приема кортикостероидных препаратов и пр. Диагноз обычно ставится на основании внешнего вида налетов. Кандидозные налеты легко счищаются; это позволяет отличить их от волосатой лейкоплакии полости рта, бляшки которой обычно располагаются на боковых поверхностях языка. При необходимости подтверждения диагноза лабораторными методами проводится микроскопическое исследование мазков, обработанных КОН. Посевы выполняются для определения вида возбудителя и исследования на чувствительность к препаратам у пациентов с плохо поддающейся лечению инфекцией (*Medicine* 2003:82:39), но не для установления диагноза, поскольку этот микроорганизм относится к числу условно-патогенных и для него характерна высокая частота бессимптомного носительства.

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схемы выбора:**
  - ◊ Флуконазол 100 мг/сут внутрь в течение 7–14 дней. Препарат выбора ввиду лучшей переносимости и большего удобства применения по сравнению с препаратами местного действия (*CID* 2004; 35:144).
  - ◊ Клотримазол в форме сосательных таблеток 10 мг 5 раз в сутки (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47) до исчезновения очагов поражения, обычно 7–14 дней.
  - ◊ Нистатин 500 000 ЕД (4–6 мл) полоскать рот 4–5 раз в сутки, или 1–2 ароматизированные пастилки 4–5 раз в сутки в течение 7–14 дней.
  - ◊ Миконазол в форме мукоадгезивных таблеток 1 таблетка в сутки (*JAIDS* 2004; 35:144; *HIV Clin Trials* 2010; 11:186).
- **Схемы для лечения рецидивирующей или плохо поддающейся терапии кандидозной инфекции:**
  - ◊ При неэффективности лечения препаратами местного действия: флуконазол 100–200 мг внутрь 1 раз в сутки.
  - ◊ При неэффективности лечения флуконазолом: 1) позаконазол в виде суспензии для приема внутрь 100 мг 2 раза в сутки однократно, затем 100 мг/сут (*CID* 2007; 44:607); 2) итраконазол в форме раствора для приема внутрь 200 мг внутрь ежедневно; 3) вориконазол 200 мг внутрь

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

или в/в 2 раза в сутки; 4) каспофунгин 50 мг/сут в/в; 5) амфотерицин В 0,3 мг/кг/сут; 6) микафунгин 150 мг/сут в/в. См. стр. 202.

◊ Рецидивирующее течение: флуконазол 100 мг 3 раза в неделю до повышения количества лимфоцитов CD4 до уровня >200 мкл$^{-1}$ или позаконазол в форме раствора для приема внутрь 100 мг 2 раза в сутки внутрь однократно, затем 100 мг 1 раз в сутки.

- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Флуконазол для перорального приема считается препаратом выбора, поскольку несколько исследований доказали его превосходство над препаратами местного действия, кроме того, он лучше переносится и удобнее для применения (*CID* 2004; 38:161; *Cochrane Database* 2010; CD003940)
  - ◊ Позаконазол столь же эффективен, как флуконазол, характеризуется более устойчивым лечебным эффектом (*CID* 2006; 42:1179) и эффективен в 75% случаях рефрактерности к флуконазолу (*CID* 2007; 44:607). Лечение дорогостоящее — 1500 долл. за 10-дневный курс.
  - ◊ Итраконазол столь же эффективен, как флуконазол, однако хуже переносится.
  - ◊ Кетоконазол, как правило, не рекомендуется для лечения кандидозных инфекций, поскольку флуконазол и позаконазол лучше переносятся, обладают более предсказуемой биодоступностью при приеме внутрь и меньшим спектром лекарственных взаимодействий (*JAC* 2006; 57:384)
  - ◊ Восстановление иммунной системы высокоэффективно в отношении профилактики развития кандидозного стоматита и фарингита.
  - ◊ Частота резистентности к препаратам группы азолов *in vitro* выше всего у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, когда количество лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$, длительно принимающих азолы (*CID* 2000; 30:749). Это объясняется нарастанием резистентности к препаратам единственного вида *C. albicans* (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:601), а также высокой распространенностью видов не-*albicans* (*Lancet* 2002; 359:1135; *HIV Clin Trials* 2000; 1:47; *Clin Rev Microbiol* 2000; 26:59). Из видов не-*albicans* наиболее распространены *C. glabrata* and *C. tropicalis* (*Indian J Dermatol* 2009; 54:385). В некоторых исследованиях отмечена высокая (в 48 случаях из 50) эффективность флуконазола, несмотря на наличие резистентности *in vitro* (*JID* 1996; 174:821).
  - ◊ Лекарственные взаимодействия препаратов группы азолов: флуконазол можно назначать в комбинации с ИП, усиленными ритонавиром ИП за исключением TPV/r, а также EFV в стандартных дозах; AUC NVP при одновременном приеме с флуконазолом увеличивается в 2 раза, тем самым повышается риск гепатотоксичности (см. стр. 202). AUC вориконазола уменьшается на 39% при одновременном приеме с RTV в дозе 200 мг/сут, и AUC ИП может повышаться — не назначать одновременно или отслеживать токсические эффекты. Уровни вориконазола уменьшаются на 77% при одновременном приеме с EFV и увеличиваются при одновременном приеме с ETR; назначать EFV в дозе 300 мг/сут + вориконазол 400 мг 2 раза в сутки (отслеживать сывороточные уровни вориконазола).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение обычно наступает в течение 7–14 дней, за исключением пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$, которые ранее принимали различные препараты группы азолов (*CID* 2000; 30:749; *CID* 1997; 24:28). При неэффективности флуконазола: 1) назначить эмпирическое лечение (см. выше) или 2) выделить культуру гриба для определения резистентности *in vitro*; в качестве эмпирического лечения назначать позаконазол или итраконазол в форме раствора для приема внутрь — эти препараты в руководстве NIH/CDC/IDSA 2008 года отнесены к категории предпочтительных препаратов второго ряда. В течение 3 месяцев после окончания лечения очень часто возникают рецидивы заболевания, поэтому необходимо назначать повторные курсы, поддерживающую терапию или добиться восстановления иммунной системы.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: Наилучшая профилактика рецидивов кандидозной инфекции — восстановление иммунной системы и отсутствие приема кортикостероидных и антибактериальных препаратов. Для профилактики пневмоцистной пневмонии можно назначить дапсон вместо ТМП-СМК, поскольку антибактериальный эффект ТМП-СМК провоцирует рост *Candida*. Для профилактики тяжелых или частых рецидивов рекомендуется постоянная поддерживающая пероральная терапия флуконазолом или, возможно, итраконазолом (*NEJM* 1995; 332:700; *Ann Intern Med* 1997; 126:689; *CID* 1998; 27:1369). При непрерывном приеме противогрибковых препаратов частота возникновения резистентности не выше, чем при эпизодическом лечении (*CID* 2005; 41:1473), однако при длительном лечении выше риск возникновения резистентности возбудителя.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Схемы выбора**
  - ◊ Флуконазол 100 мг внутрь ежедневно или 200 мг 3 раза в неделю.
  - ◊ Итраконазол в растворе для приема внутрь 100–200 мг/сут натощак.
- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Восстановление иммунной системы крайне эффективно для профилактики возникновения кандидозной инфекции (*AIDS* 2000; 14:979).
  - ◊ Формирование резистентности. К недостаткам постоянного или частого эпизодического приема флуконазола относятся риск формирования резистентности к азолам, взаимодействие с другими лекарственными препаратами, высокая стоимость лечения. К факторам риска инфекции резистентными к азолам штаммами *Candida* относятся длительная терапия азолами (хотя это не удалось доказать в ходе исследования ACTG 323), прием ТМП-СМК для профилактики пневмоцистной пневмонии, а также низкий уровень лимфоцитов CD4 (*JID* 1996; 173:219). Некоторые специалисты призывают назначать непрерывную терапию флуконазолом только в случаях крайней необходимости по причине риска формирования резистентности, однако полученные данные по терапии флуконазолом противоречивы, и результаты самого крупного контролируемого исследования не подтвердили справедливость этой точки зрения (результаты исследования ACTG 323 см. ниже).

Кандидозный эзофагит (см. стр. 458-459)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.Симптомы эзофагита: разлитые боли за грудиной, дисфагия, боли при глотании (одинофагия); лихорадка не характерна. Обычно сочетается с кандидозным стоматитом (фарингитом). Количество лимфоцитов CD4, как правило, меньше 100 мкл$^{-1}$. При наличии типичных симптомов обычно назначают эмпирическое лечение; быстрый ответ на стандартную терапию служит подтверждением правильности поставленного диагноза. При эндоскопии (если есть возможность ее проведения) обнаруживаются белые бляшки на слизистой пищевода; при гистологическом исследовании и в посевах обнаруживаются грибы *Candida*. В отчете 2010 года о результатах фиброэзофагогастроскопии у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечалось ожидаемое выраженное повышение частоты выявления кандидозного эзофагита, но вместе с тем существенное повышение частоты обнаружения *H. pylori* и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (*HIV Med* 2010; 11:412).

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схема выбора:** флуконазол, 100–400 мг/сут внутрь или в/в в течение 14–21 дня.
- **Альтернативные схемы:** см. в главе 5 информацию о лекарственных взаимодействиях антиретровирусных и противогрибковых препаратов, в том числе из группы азолов (стр. 202).
- **Эзофагит, рефрактерный к флуконазолу**
  - ◊ Позаконазол 400 мг 2 раза в сутки внутрь
  - ◊ Итраконазол в форме раствора для приема внутрь 200 мг/сут
  - ◊ Вориконазол 200 мг внутрь или в/в 2 раза в сутки
  - ◊ Каспофунгин 50 мг/сут в/в 1 раз в сутки
  - ◊ Микафунгин 150 мг/сут в/в 1 раз в сутки
  - ◊ Анидулафунгин 100 мг в/в однократно, затем 50 мг/сут в/в
  - ◊ Амфотерицин В 0,6 мг/кг/сут в/в

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: только при рецидивирующем течении заболевания

- **Схема выбора:** флуконазол, 100–200 мг/сут внутрь
- **Дополнительные сведения:**
  - ◊ Решение о проведении поддерживающей терапии пациентам с рецидивирующим эзофагитом следует принимать индивидуально. Поддерживающая терапия, возможно, повышает вероятность формирования резистентности возбудителя к препаратам (*JID* 1996; 173:219), однако в ходе крупного сравнительного исследования ACTG 323 не было выявлено разницы в показателях частоты возникновения устойчивой к лечению кандидозной инфекции при сравнении групп, получавших флуконазол постоянно или эпизодически (*CID* 2006; 41:1473). Наилучший эффект дает восстановление иммунной системы (*JID* 1998; 27:1291; *AIDS* 2000; 14:23).
  - ◊ В отсутствие восстановления иммунной системы наблюдается высокая частота рецидивов (*JID* 1998; 27:1291; *AIDS* 2000; 14:23).
  - ◊ Флуконазол предпочтительнее кетоконазола и итраконазола по причине более предсказуемой биодоступности при приеме внутрь. Он предпочтительнее вориконазола и эхинокандинов вследствие большего опыта применения у ВИЧ-инфицированных.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- ◊ Каспофунгин превзошел по эффективности амфотерицин (0,5 мг/кг/сут) в одном сравнительном исследовании (*AAC* 2002; 46:451), а в другом сравнительном исследовании был сопоставим по эффективности с флуконазолом (*CID* 2001; 33:1529).
- ◊ Вориконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки по эффективности сопоставим с флуконазолом для применения в качестве начальной терапии (*CID* 2001; 33:1447), однако он вступает в лекарственные взаимодействия с EFV и ИП.
- ◊ Позаконазол (200 мг однократно, затем 100 мг/сут) был также сопоставим с флуконазолом по эффективности лечения молочницы и кандидозного эзофагита у ВИЧ-инфицированных (*CID* 2006; 42:1179). Ни в одном исследовании не было выявлено превосходство этого нового противогрибкового препарата над флуконазолом ни по показателям улучшения клинического состояния, ни по показателям противогрибкового действия; однако его применение может быть целесообразно для лечения кандидозной инфекции, резистентной к флуконазолу. EFV уменьшает AUC позаконазола на 50%; по возможности, не следует назначать эту комбинацию. Позаконазол увеличивает AUC ATV/r на 150% и AUC ATV на 268%; отслеживать побочные эффекты ATV.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У большинства (85–90%) пациентов улучшение наступает через 7–14 дней (*CID* 2004; 39:842). При отсутствии ответа на терапию: 1) выполнить эзофагоскопию для уточнения диагноза ± выделить культуру *Candida* для определения чувствительности к препаратам *in vitro* или 2) изменить схему лечения: увеличить дозу флуконазола, назначить другой препарат группы азолов (вориконазол или итраконазол) или перейти на в/в терапию (каспофунгин, амфотерицин или флуконазол). При эзофагите, вызванном резистентными к флуконазолу штаммами *Candida*, часто наблюдается по крайней мере временное улучшение на фоне лечения итраконазолом. У большинства пациентов после прекращения лечения возникает рецидив заболевания, поэтому требуется проведение поддерживающей терапии или восстановление иммунной системы.

Кандидозный вагинит (*MMWR* 2006; 55:21)

ДИАГНОСТИКА. Типичными симптомами служат жжение и зуд слизистой влагалища и желтовато-белые выделения густой консистенции. При гинекологическом осмотре обнаруживаются эритема и желтовато-белые налеты на стенках влагалища; в мазках, окрашенных по Граму или обработанных 10% КОН, обнаруживаются дрожжевые клетки или псевдогифы. Большинство случаев диагностируется у женщин с сохраненным иммунитетом. Необходимость в выделении культуры *Candida* возникает редко; посевы нужны для идентификации видов не-*albicans* (редко) или выявления резистентности к флуконазолу (также редко).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:** азолы интравагинально, обычно в течение 3–7 дней.
  - ◊ Безрецептурные препараты для интравагинального применения: бутоконазол, клотримазол, миконазол и тиоконазол. Эти препараты выпускаются в виде кремов и мазей для введения внутрь влагалища с разными концентрациями лекарственных препаратов, рассчитанных на проведение курсов лечения разной длительности. Следуйте рекомендациям компаний-изготовителей, изложенным во вкладываемых в упаковку аннотациях.
  - ◊ Препараты, отпускаемые по рецептам:
    - — Флуконазол 150 мг внутрь (1 таблетка) однократно
    - — Бутоконазол 2% 5 г интравагинально однократно
    - — Нистатин (вагинальные таблетки) 100 000 Ед, 1 раз в сутки в течение 14 дней
    - — Терконазол (крем 0,4%) 5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней
    - — Терконазол (крем 0,8%) 5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 3 дней
    - — Терконазол (вагинальные свечи) 80 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней
- **Азолы для системной терапии (препараты выбора)**
  - — Флуконазол 150 мг внутрь (1 таблетка) однократно
  - — Итраконазол, раствор для приема внутрь, 200 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 3–7 дней
- **Осложненное или рецидивирующее течение кандидозного вагинита**
  - ◊ Препарат азола местного действия ежедневно в течение 7 дней
  - ◊ Флуконазол 150 мг внутрь 1 раз в неделю

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Схемы лечения не зависят от наличия у женщины ВИЧ-инфекции.
  - ◊ Клотримазол, тиоконазол и миконазол можно приобрести без рецепта. Самолечение допустимо только при появлении типичных симптомов и только в том случае, если ранее уже был поставлен диагноз вагинита.
  - ◊ Штаммы *Candida*, устойчивые к азолам, редко вызывают вагиниты.
  - ◊ При тяжелой форме заболевания показано местное применение азолов в течение 7–14 дней или двукратный прием 150 мг флуконазола внутрь с интервалом 72 часа.
  - ◊ При беременности азолы применяют только местно.
  - ◊ Данные об эффективности пробиотических препаратов с лактобациллами, применяемых для профилактики кандидозного вагинита, неубедительны (*J Antimicrob Chemother* 2006; 58:266).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. При неосложненном вагините (90% случаев) на фоне терапии быстро наступает улучшение. Осложненные случаи составляют 10% случаев, для них характерно затяжное течение или рефрактерность к проводимой терапии; длительность курса лечения осложненных вагинитов >7 дней.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (в случае 4 и более рецидивов в течение года)**:** клотримазол 500 мг (вагинальная таблетка) 1 раз в неделю, или флуконазол 100–150 мг внутрь 1 раз в неделю, или кетоконазол 200 мг внутрь 1 раз в неделю, или итраконазол 400 мг 1 раз в месяц или 100 мг 1 раз в неделю; все вышеперечисленные препараты принимать в течение 6 месяцев (согласно клиническим стандартам лечения женщин, не инфицированных ВИЧ).

Clostridium difficile (клостридиальная инфекция)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ. Анализ данных 44 778 ВИЧ-инфицированных пациентов, период наблюдения за которыми в среднем составил 2,6 года, показал, что среди вызывающих диарею бактерий *C. difficile* занимает бесспорное первое место: *C. difficile* была обнаружена в 607 (54%) из 1150 случаев диареи с установленным бактериальным возбудителем (*CID* 2005; 41:1621). Неясно, то ли ВИЧ-инфекция и иммунодефицит служат предрасполагающими факторами к развитию клостридиальной инфекции, то ли повышение заболеваемости этой инфекцией является следствием частых госпитализаций и лечения антибиотиками (*TOP HIV Med* 2007; 15:94; *AIDS* 1994; 8:557; *AIDS* 1993; 17:109). Анализ данных 3245 ВИЧ-инфицированных пациентов, выписавшихся из четырех больниц Нью-Йорка за период с 1997 по 2001 год, показал, что диарея отмечалась у 1120 (35%) пациентов, но только у 23 (0,7%) пациентов была клостридиальная инфекция (*JAIDS* 2001; 31:542).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: водянистый стул, часто с характерным запахом; обычно развиваются лихорадка, гипоальбуминемия и лейкоцитоз. Практически все заболевшие недавно (в течение двух недель, предшествующих первым симптомам заболевания) получали антибактериальные препараты, особенно фторхинолоны, цефалоспорины широкого спектра действия или клиндамицин; реже — ТМП-СМК, беталактамы узкого спектра действия или рифампин. Диарея, вызванная *C. difficile*, не связана с приемом антиретровирусных, противовирусных, противогрибковых препаратов, дапсона и изониазида. К основным факторам риска относятся пожилой возраст, лечение антибиотиками, пребывание в стационаре или социальном учреждении постоянного проживания. ВИЧ-инфекция как таковая не является установленным фактором риска.

Таблица.6.1 Методы обследования на инфекцию, вызванную C. difficile (результаты готовы через 1–2 часа)

Методика анализа	Что обнаруживает	Комментарии
Иммуноферментный анализ (ИФА)	Токсин А или токсины А и В	Чувствительность: 70–80% Специфичность: >98% Основное опасение вызывают ложноотрицательные результаты
ПЦР на ген токсина В	Токсигенные штаммы *C. difficile*	Чувствительность: >99% Специфичность может быть низкой у госпитализированных пациентов вследствие высокой частоты носительства токсигенных штаммов *C. difficile*. Необходима корреляция с клиническими данными
Комбинация (ИФА на токсины и ИФА на *C. difficile*)	Токсин *C. difficile* и *C. difficile*	Два метода Токсин *C. difficile* (+) / *C. difficile* (+) = клостридиальная инфекция Токсин *C. difficile* (-) / *C. difficile*(-) = нет клостридиальной инфекции Токсин *C. difficile* (-) / *C. difficile* (+) = возможен ложноотрицательный результат анализа на токсин; необходимо провести анализ на токсин другим методом

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Особенности, касающиеся проведения анализов кала на клостридиальную инфекцию.

- Отправляйте на анализ только кал, взятый во время диареи.
- Повторяйте анализы кала не чаще, чем через 4–7 дней, поскольку повторные анализы с использованием одного и того же метода не повышают вероятность обнаружения возбудителя (ели только не используется другой метод лабораторной диагностики).
- Очень важно сопоставление результатов лабораторных анализов с клиническими данными.
- Интерпретация результатов анализа зависит от того, какая методика применялась:
  - ◊ исследования на токсины: могут быть ложноотрицательные результаты;
  - ◊ ПЦР: могут быть ложноположительные результаты;
  - ◊ комбинированные анализы: если результат анализа на антиген клостридий положителен, а результат анализа на токсин отрицательный, то следует заподозрить ложноотрицательный результат анализа на токсин и выполнить анализ на токсин другим методом.

ШТАММ NAP-1. В 2003 году появились сообщения о случаях инфекции, вызванной *C. difficile*, которые отличаются более высокими показателями заболеваемости, более тяжелым течением и хуже поддаются стандартному лечению (*NEJM* 2005; 353:2442; *NEJM* 2005; 353:2433; *NEJM* 2005; 353:2503). Клинические проявления такой инфекции включают лейкемоидные реакции, токсический мегаколон, шок и почечную недостаточность. В настоящее время выяснилось, что во многих случаях возбудителем является уникальный штамм *C. difficile*, который получил название NAP-1. Этот штамм продуцирует большое количество токсина А и токсина В, что, возможно, объясняет необычно тяжелое течение болезни (*Lancet* 2005; 366:1079); в отличие от подавляющего большинства ранее выделенных штаммов *C. difficile*, этот штамм резистентен к фторхинолонам *in vitro*. Возможно, это объясняется высокой частотой применения этих препаратов в настоящее время (*CID* 2005; 41:1254; *Topics HIV Med* 2007; 15:94). Вопрос о том, чаще или реже этот штамм встречается у ВИЧ-инфицированных, остается открытым. Проведенный в США анализ историй болезни за 2000–2005 гг. (коды МКБ-9) выявил увеличение количества госпитализаций по поводу инфекции, вызванной *C. difficile*, с 5,5/10 000 в 2000 году до 11,2/10 000 в 2005 году, при этом смертность увеличилась с 1,2% до 2,2% (*Emerg Infect Dis* 2008; 14:929).

ДИАГНОСТИКА. Современные методы лабораторной диагностики включают ИФА на токсины А и В *C. difficile* (чувствительность 70–80%), ПЦР на ген токсина В (высокочувствительный, но низкоспецифичный метод) и комбинированный анализ, одновременно выявляющий возбудителя и токсин (*Ann Intern Med* 2009; 151:176; *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:S35; *JCM* 2010; 48:603) (см. таблицу 6.1).

ЛЕЧЕНИЕ. Рекомендации основаны на клинических стандартах IDSA/SHEA 2010 года (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:431). Всем пациентам рекомендуется прекратить лечение антибиотиком, вызвавшим диарею, не назначать антиперистальтические средства (лоперамид или наркотики) и не назначать препараты из «большой тройки» (фторхинолоны, клиндамицин и беталактамы широкого спектра действия).

- Легкое и среднетяжелое течение: (лейкоциты <15 000 мл$^{-1}$ и повышение креатинина менее чем в 1,5 раза от исходного значения): метронидазол внутрь 500 мг 3 раза в сутки в течение 10–14 дней.
- Тяжелое течение (лейкоциты ≥ 15 000 мл$^{-1}$ или повышение креатинина более чем в 1,5 раза от исходного значения): ванкомицин внутрь 125 мг 4 раза в сутки в течение 10–14 дней (*Current Infect Dis Rep* 2009; 11:21; *CID* 2008; 47:56).
- Тяжелое и осложненное течение (инфекция *C. difficile*, осложненная кишечной непроходимостью, артериальной гипотензией, токсическим мегаколоном, лейкемоидной реакцией, почечной недостаточностью, а также при наличии показаний к госпитализации в отделение интенсивной терапии): ванкомицин 500 мг 4 раза в сутки внутрь, при кишечной непроходимости вводить через назогастральный зонд или в прямую кишку с помощью клизмы с физраствором в сочетании с метронидазолом в/в в дозе 500–750 мг 3 раза в сутки. Рассмотреть вопрос о необходимости применения в/в иммуноглобулина и колэктомии.
- Рецидивирующее течение: первый рецидив: лечить, как впервые возникшую инфекцию. Повторный рецидив: ванкомицин 125 мг 4 раза в сутки внутрь в течение 10–14 дней, затем 125 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 125 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней, затем 125 мг каждые 2–3 дня в течение 2–8 недель.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Меры инфекционного контроля: в отношении пациентов с диареей, вызванной *C. difficile*, находящихся в больницах и других учреждениях (временного или постоянного пребывания), должны быть приняты меры инфекционного контроля для предупреждения распространения инфекции. Меры инфекционного контроля включают: 1) пребывание в оснащенной санузлом одноместной палате (комнате) до прекращения диареи (или выделение отдельных многоместных палат для таких больных); 2) применение барьерных методов по предотвращению распространения инфекции; 3) соблюдение гигиены рук (мытье рук теплой водой с мылом); 4) периодическая обработка палат (комнат) раствором хозяйственного отбеливателя, разведенным в 10 раз; 5) контроль за применением антибиотиков (*Clin Microbial Infect* 2008; 14 Suppl 5:2-20; *Infect Control Hosp Epidimiol* 2010; 31:431).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Лихорадка обычно исчезает в течение 24 часов, а диарея прекращается в среднем через 5 дней. Практически все пациенты отвечают на проводимое лечение при отсутствии кишечной непроходимости. Примерно у 20–25% пациентов через 3–14 дней после прекращения лечения возникает рецидив заболевания. Неблагоприятными прогностическими факторами служат лейкемоидные реакции, кишечная непроходимость, псевдомембранозный колит, уровень лактата >5 ммоль/л, почечная недостаточность и септический синдром.

Coccidioides immitis

Кокцидиоидомикоз (*CID* 2005; 41:1174; *Ann NY Acad Sci* 2007; 1111:336; *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:96; *CID* 2010; 50:1)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.Кокцидиоидомикоз остается относительно частой причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов на эндемичных территориях (Калифорния и Аризона) (*CID* 2006; 42:1059). Риск развития инфекции выше при заражении на эндемичных территориях, а риск развития диссеминированного заболевания выше у афроамериканцев и филиппинцев (мужчин), у женщин во втором и третьем триместре беременности, и у пациентов с иммунодефицитами, в том числе при количестве лимфоцитов CD4 <250 мкл$^{-1}$ и у больных СПИДом. У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл$^{-1}$ обычно развивается очаговая пневмония, а при количестве лимфоцитов CD4 <250 мкл$^{-1}$ чаще возникает диссеминированная форма заболевания (90% случаев), либо менингит (10% случаев). Клинические проявления диссеминированной формы заболевания включают лихорадку, генерализованную лимфаденопатию, кожные узелки или язвы, гепатит, поражение костей и суставов, перитонит. Показатели заболеваемости симптоматическим кокцидиоидомикозом, в том числе тяжелыми формами, существенно уменьшились в эпоху ВААРТ (*CID* 2010; 50:1). По данным анализа 29 случаев кокцидиоидомикоза, зарегистрированных в 2003–2008 годах, среднее количество лимфоцитов CD4 на момент установления диагноза составляло 369 мкл$^{-1}$, и только у двух пациентов была внелегочная форма заболевания. По мнению исследователей, заболеваемость кокцидиоидомикозом в эпоху ВААРТ существенно снизилась (в данной клинике примерно в 8 раз), и пациенты с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл$^{-1}$ и получающие АРТ могут получать лечение согласно клиническим стандартам для пациентов с сохраненным иммунитетом (*MMWR* 2009; 58:1).

ДИАГНОСТИКА. Диагноз устанавливается 1) при обнаружении возбудителя в посевах любого биоматериала; 2) при обнаружении типичных сферул при гистологическом исследовании биоптатов; 3) при положительном результате серологического анализа; титр антител в реакции связывания комплемента (РСК) с антигеном *C. immitis* более 1:16 указывает на диссеминированную форму заболевания. У пациентов с менингитом обычно наблюдается лихорадка, сонливость, головные боли, тошнота и рвота. В спинномозговой жидкости обнаруживается мононуклеарный плеоцитоз, уровень глюкозы <50 мг/дл, уровень белка в пределах нормы или слегка повышен. Диагноз ставится на основании наличия антител в спинномозговой жидкости (выявляемых с помощью РСК); посевы СМЖ, как правило, отрицательны.

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- Очаговая пневмония: флуконазол 400 мг/сут внутрь или итраконазол 200 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 3 дней, затем 200 мг 2 раза в сутки внутрь.
- Диффузная пневмония или внелегочная форма заболевания, за исключением менингита: липосомальный амфотерицин B (5 мг/кг/сут) или амфотерицин B (0,7–1,0 мг/кг/сут) в/в до клинического улучшения, затем назначить поддерживающую терапию флуконазолом (400 мг/сут) или

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

итраконазолом (400 мг/сут) в течение не менее года, часто пожизненно вследствие высокой частоты рецидивов.

- Менингит: флуконазол 400–1000 мг/сут или итраконазол 400–600 мг/сут в/в или внутрь; после клинического улучшения перейти на поддерживающую терапию флуконазолом (400 мг/сут) или итраконазолом (200 мг 2 раза в сутки); при неэффективности триазолов рассмотреть возможность интратекального введения амфотерицина. Поддерживающая терапия назначается пожизненно вследствие высокой частоты рецидивов (см. стр. 202).
- Поддерживающая терапия: флуконазол 400 мг 1 раз в сутки или итраконазол 200 мг 2 раза в сутки.
- **Лекарственные взаимодействия азолов с антиретровирусными препаратами:** см. стр. 202.
- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Менингит следует лечить флуконазолом (*Ann Intern Med* 1993; 119:28); в качестве альтернативы из азолов можно назначить итраконазол (но этот препарат плохо проникает в ЦНС) (*JAIDS* 1997; 16:100), вориконазол (*CID* 2003; 36:1619; *AAC* 2004; 48:2341) или позаконазол (*CID* 2005; 40:1770). После отмены азолов рецидивы возникают в 80% случаев (*Ann Intern Med* 1996; 124:305), поэтому рекомендуется пожизненный прием препаратов. Внутривенное введение амфотерицина считается неэффективным. Ответ на лечение коррелирует с титром комплемент-связывающих антител.
  - ◊ Диффузная пневмония или внелегочная форма инфекции (25–35%) развиваются часто даже у пациентов с количеством лимфоцитов >250 мкл$^{-1}$ (*Am J Med* 1995; 98:249; *Am J Med* 1990; 89:282), поэтому рекомендуется пожизненный прием препаратов.
  - ◊ Флуконазол, итраконазол и позаконазол. Сравнительное исследование флуконазола в дозе 400 мг/сут и итраконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки, проведенное с участием 198 пациентов с неменингеальными формами кокцидиоидомикоза, не выявило достоверных различий между этими двумя схемами, однако прослеживалось статистически незначимое преимущество итраконазола (*Ann Intern Med* 2000; 133:676). Тем не менее, для лечения менингита препаратом выбора служит флуконазол (*Ann Intern Med* 1993; 119:28). Позаконазол был эффективен при инфекциях, рефрактерных к другим азолам (*Chest* 2007; 132:952), однако опыт его применения ограничен.
  - ◊ Азолы в значительной степени вытеснили амфотерицин из схем лечения, особенно схем лечения хронических заболеваний (*CID* 2006; 42:1289).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Состояние улучшается медленно (в течение нескольких недель), часто возникают рецидивы. Необходимо определять титр комплемент-связывающих антител каждые 12 недель для отслеживания положительного ответа на терапию или возникновения рецидива заболевания. При неэффективности лечения можно увеличить дозу флуконазола, назначить другой азол (из перечня альтернативных препаратов) или амфотерицин, при необходимости вскрыть и дренировать абсцесс.

Cryptococcus neoformans

Криптококковый менингит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА (рекомендации Группы по изучению микозов при Национальном институте аллергии и инфекционных заболеваний [NIAID Mycosis Study Group Recommendations], *CID* 2000; 30:710**).** Обычно входными воротами инфекции являются легкие, поэтому у многих больных развивается пневмония, однако она может протекать субклинически. Заболевание обычно развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$; характерен подострый менингит с лихорадкой, головной болью и общим недомоганием. У некоторых пациентов заболевание протекает бессимптомно; у многих возникают неменингеальные очаги поражения, особенно поражение кожи с образованием везикул или папул, которые похожи на контагиозный моллюск. Всем пациентам с клиническими симптомами криптококковой инфекции следует проводить анализ СМЖ.

ДИАГНОСТИКА. Установить диагноз криптококкового менингита обычно нетрудно, поскольку результат посева крови оказывается положительным в 50–70% случаев, скрининговый тест на наличие криптококкового антигена в сыворотке крови положителен в >95% случаев; при исследовании СМЖ культура возбудителя выделяется в >95% случаев, криптококковый антиген в >95% случаев, а окраска мазков тушью позволяет выявить возбудителя в 60–80% случаев. В спинномозговой жидкости обычно наблюдается повышенное содержание белка (50–150 мг/дл) и отмечается мононуклеарный плеоцитоз (5–100 мкл$^{-1}$); давление СМЖ, как правило, повышено (>200 мм H_2O в 75% случаев) (*NEJM* 1992; 329:83: *NEJM* 1997; 337:15).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕЧЕНИЕ: см. таблицу 6.2.

- **Повышенное внутричерепное давление (ВЧД).** При наличии очаговой неврологической симптоматики или при нарушении сознания (заторможенности) перед люмбальной пункцией необходимо получить изображения ЦНС с помощью визуальных методов диагностики, чтобы исключить наличие объемных образований, служащих противопоказанием к проведению пункции.

Таблица 6.2. Лечение криптококкового менингита (Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков и клинические стандарты IDSA 2010 года [*CID* 2010; 50:291])

Схема выбора†	Альтернативные схемы
Индукционная терапия (≥2 недель)† 1) Амфотерицин В 0,7–1,0 мг/кг/сут* + флуцитозин 25 мг/кг 4 раза в сутки внутрь или 2) липидная форма амфотерицина В 4–6 мг/кг/сут в/в + флуцитозин	Альтернативные схемы для индукционной и поддерживающей терапии в порядке предпочтения: 1) амфотерицин В 0,7–1,0 мг/кг/сут или липосомальный амфотерицин В 3–4 мг/кг/сут или Абельцет (ABLC, липидный комплекс амфотерицина В) 5 мг/кг/сут в течение 4–6 недель 2) амфотерицин В 0,7 мг/кг/сут и флуконазол 800 мг/сут в течение 2 недель, затем флуконазол 800 мг/сут внутрь в течение более 8 недель 3) флуконазол >800 мг/сут внутрь (предпочтительнее 1200 мг/сут) и флуцитозин 100 мг/кг/сут (на 4 приема) внутрь в течение 6 недель 4) флуконазол 800–2000 мг/сут внутрь в течение 10–12 недель 5) итраконазол 200 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 10–12 недель
Консолидирующая терапия† **(8 недель)** Флуконазол 400 мг/сут внутрь (6 мг/кг/сут)	1) итраконазол 200 мг 2 раза в сутки внутрь под контролем МСК 2) амфотерицин В 1,0 мг/кг/нед в/в (менее эффективен, чем азолы)
Поддерживающая терапия Флуконазол 200 мг/сут внутрь (до полного исчезновения клинических симптомов при условии завершения курса начальной терапии и стабильного уровня лимфоцитов CD4 >100 мкл-1 и вирусной нагрузки <50 копий/мл в течение не менее 3 месяцев на фоне противогрибковой терапии; общая длительность противогрибковой терапии должна составлять не менее года)	Итраконазол 200 мг 2 раза в сутки внутрь под контролем МСК

* Разное: пациентам, ранее не получавшим антиретровирусные препараты, следует начать АРТ через 2 недели после начала противогрибковой терапии. При снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня <100 мкл$^{-1}$ желательно назначать поддерживающую терапию.

† Перед переходом к консолидирующей терапии следует получить отрицательный результат посевов СМЖ.

◊ Очень важно нормализовать внутричерепное давление (*CID* 2000; 30:47). С повышенным внутричерепным давлением связаны >90% случаев смерти в первые 2 недели и 40% случаев смерти в период с 3-й по 10-ю недели (*CID* 2000; 30:47). **Отсутствие адекватных лечебных мер по снижению внутричерепного давления — наиболее частая и наиболее опасная ошибка в лечении криптококкового менингита** (*CID* 2005; 40:477; CID 2010; 50:291). Особые рекомендации (клинические стандарты IDSA, *CID* 2010; 50:291): 1) определить исходное давление СМЖ, если нет очаговых неврологических симптомов и нет нарушений психики, препятствующих немедленному проведению КТ или МРТ; 2) если давление СМЖ >25 см водного столба и есть клинические симптомы повышенного внутричерепного давления: уменьшить давление с помощью люмбальной пункции на 50% (если ВЧД очень высокое) или до уровня <20 см водного столба; если ВЧД сохраняется на уровне >25 см водного столба и нет клинического улучшения, делать люмбальные пункции ежедневно до стабилизации ВЧД и клинических симптомов в течение >2 дней; 3) при необходимости ежедневных люмбальных пункций в течение длительного времени рассмотреть возможность установления временного чрескожного дренажа или выполнения вентрикулостомии; 4) рассматривать возможность установления постоянного вентрикулоперитонеального шунта только при неэффективности противогрибкового лечения и контроля ВЧД консервативными методами. Обратите внимание, что вентрикулоперитонеальные шунты можно устанавливать во время активного течения инфекции.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ ***Cryptococcus gattii.*** Этот грибок отличается от *C. neoformans* тем, что инфекция *C. gattii* возникает у пациентов с сохраненным иммунитетом, он менее чувствителен к стандартным противогрибковым препаратам и отличается уникальным географическим распространением. В прошлом он вызывал криптококкоз преимущественно в тропических и субтропических регионах, однако в последнее время он вызывает заболевания преимущественно у здоровых лиц, проживающих в Британской Колумбии (Канада) и на северо-западе США (*JID* 2009; 199:1081; *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1185). Исследования *in vitro* 350 штаммов, выделенных от больных, выявили существенную вариабельность свойств штаммов, при этом большинство штаммов были чувствительны к амфотерицину B (MIC_{90} <1 мкг/мл) и относительно резистентны к флуцитозину (MIC_{50} 2–4 мкг/мл) (*AAC* 2010; 54:5139). *C. gattii* можно отличить от *C. neoformans* микробиологическими и молекулярными методами (*Med Mycol* 2009; 47:561; *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68:471). Для диагностики предложено использовать среду с канаванинглицин-бромтимоловым синим (*Adv Appl Microbiol* 2009; 67:131).

- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Повторные люмбальные пункции показаны только для снижения повышенного внутричерепного давления; возможно, люмбальную пункцию следует выполнить также в конце фазы индукции (через 2 недели от начала лечения), поскольку положительный результат посева СМЖ в этот момент свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе заболевания. При обнаружении возбудителя в СМЖ следует продолжать индукционную терапию.
  - ◊ На фоне лечения амфотерицином B наблюдается более быстрое исчезновение *C. neoformans*, чем на фоне лечения флуконазолом (*CID* 2007; 45:76). В рандомизированном исследовании, проведенном в Малави, в котором сравнивались монотерапия флуконазолом (1200 мг 1 раз в сутки) и лечение комбинацией флуконазола (1200 мг 1 раз в сутки) и флуцитозина (100 мг/кг/сут) в течение 14 дней, за которыми следовал прием флуконазола (800 мг 1 раз в сутки), было показано, что комбинированное лечение приводит к более быстрому исчезновению возбудителя и сопровождается более низкой смертностью (10% и 31% соответственно через 2 недели) (*CID* 2010; 50:338).
  - ◊ При применении комбинации флуцитозин + амфотерицин B наблюдается более быстрое исчезновение *C. neoformans*, чем на фоне монотерапии амфотерицином (*Lancet* 2004; 363:1764; *PLoS Med* 2007; 4:e21), и наилучшие клинические результаты (*PLoS One* 2008; 3:32870). Кроме того, результаты еще одного исследования показали, что на фоне применения комбинации амфотерицина B в высокой дозе (1,0 мг/кг) и флуцитозина наблюдалось еще более быстрое исчезновение возбудителя без увеличения частоты нефротоксических побочных эффектов (*CID* 2008; 47:123).
  - ◊ Уровень флуцитозина в крови следует определять через 2 часа после приема очередной дозы; он не должен превышать 80 мкг/мл (целевой уровень 30–80 мкг/мл). При почечной недостаточности следует уменьшить дозу (см. стр. 265).
  - ◊ Комбинация флуконазол + флуцитозин уступает амфотерицину по эффективности (*CID* 2007; 45:76) и, возможно, более токсична вследствие применения более высоких доз флуцитозина (*CID* 1994; 19:741; *CID* 1998;2 6:1362; *CID* 2007; 45:76).
  - ◊ Монотерапия флуконазолом: ответ на терапию, по-видимому, зависит от дозы препарата. Доза 1200 мг/сут более эффективна, чем 800 мг/сут (CID 2008; 47:1556).
  - ◊ Липидные формы амфотерицина: наилучшие данные получены для *Амбизома* в дозе 4–6 мг/кг/сут (*AIDS* 1997; 11:1463; *CID* 2005; 40[Suppl 6]:S409; *CID* 2007; 45:76); дозу 6 мг/кг/сут рекомендуется назначать при тяжелых формах заболевания.
  - ◊ Поддерживающая терапия флуконазолом (200 мг/сут) превосходит по эффективности поддерживающую терапию амфотерицином B (*NEJM* 1992; 326:793), а также превосходит поддерживающую терапию итраконазолом в дозе 200 мг/сут внутрь (*CID* 1999; 28:291).
  - ◊ Резистентность. Резистентность к амфотерицину B встречается крайне редко, или ее трудно выявить (*AAC* 1993; 37:1383; *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:643: *AAC* 1999; 43:1463). При монотерапии флуцитозином резистентность развивается быстро (*Lancet* 2002; 359:1135). Устойчивость к флуконазолу формируется редко (*AAC* 1999; 43:1856: *AAC* 2001; 45:420). Резистентные штаммы чаще встречаются в Африке; при MIC >16 мкг/мл эффективность лечения снижалась (AAC 2000; 44:1544).
  - ◊ Профилактический прием флуконазола или итраконазола существенно уменьшает частоту возникновения криптококкового менингита у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 $мкл^{-1}$ (*NEJM* 1995; 332:700; *CID* 1999; 28:1049). Не рекомендуется вследствие опасности формирования резистентности и лекарственных взаимодействий.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Исчезновение *C. neoformans* из СМЖ происходит наиболее быстро при применении комбинации амфотерицина B и флуцитозина, несколько более медленно на фоне применения комбинации амфотерицина B и флуконазола, и еще медленнее на фоне монотерапии амфотерицином B (*CID* 2000; 30:710; *NEJM* 1997; 337:15; *Lancet* 2004; 363:1764; *PLoS Med* 2007; 4:e21). При применении комбинации амфотерицина B и флуцитозина СМЖ становится стерильной через 2 недели у 60–90% пациентов (*NEJM* 1987; 317:334). При невозможности применения флуцитозина продолжительность индукционной терапии амфотерицином B должна составлять 4–6 недель. На фоне применения липосомального амфотерицина (4 мг/кг/сут) исчезновение *C. neoformans* из СМЖ происходит быстрее, чем при применении амфотерицина B (0,7 мг/кг/сут) (*AIDS* 1997; 11:1463).

◊ Консолидирующая терапия: после индукционной терапии назначайте флуконазол в дозе 400 мг 1 раз в сутки (6 мг/кг/сут) в течение 8 недель.

◊ Неэффективность терапии: возможно, будут эффективны позаконазол или вориконазол или высокие дозы *Амбизома* (6 мг/кг/сут).

◊ Отслеживание токсических эффектов препаратов. Флуконазол — отслеживать проявления гепатотоксичности (возникают редко). Амфотерицин B — отслеживать проявления нефротоксичности и изменения электролитного баланса; для уменьшения риска побочных эффектов и симптоматических реакций перед введением амфотерицина следует вводить 500 мл физраствора и выполнять премедикацию ацетаминофеном (парацетамолом) и дифенгидрамином (димедролом); +/- введение кортикостероидов за 30 минут до введения амфотерицина (необходимость в стероидных препаратах возникает редко). Флуцитозин — отслеживать нейтропению и токсические эффекты со стороны ЖКТ; через 2 часа после приема очередной дозы уровень препарата в крови не должен превышать 30–80 мкг/мл.

◊ Скрининговый анализ на криптококковый антиген в сыворотке крови у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$. В исследовании, проведенном в Уганде, были получены доказательства целесообразности лечения криптококкоза у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и положительными результатами данного анализа даже при отсутствии клинических симптомов криптококкоза (*CID* 2010; 51:448).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. При применении трехфазной медикаментозной терапии смертность составляет 5%, а посевы СМЖ через 2 недели отрицательны у 60–70% больных (*PLoS One* 2009; 4:e5575; *CID* 2000; 30:47; *NEJM* 1997; 337:15). К прогностическим факторам плохого или замедленного ответа на лечение относятся нарушение психического статуса на момент обращения за медицинской помощью, высокая концентрация возбудителя и медленное исчезновение возбудителя (*CID* 2009; 49:702). Первоочередной задачей является лечение повышенного внутричерепного давления, поскольку оно может привести к нарушению функций внутричерепных нервов или вклинению головного мозга в большое затылочное отверстие и смерти больного. Лечение повышенного внутричерепного давления при помощи повторных люмбальных пункций чрезвычайно важно, поскольку с повышенным ВЧД связано большинство случаев смерти больных криптококковым менингитом (*CID* 2000; 30:47). Частота рецидивов на фоне поддерживающей терапии флуконазолом (фаза 3) составляет 2% (*NEJM* 1992; 326:796). Клинические стандарты предписывают выполнять посев СМЖ всем больным через 2 недели от начала лечения. Изменения концентрации криптококкового антигена в сыворотке крови не коррелируют с ответом на проводимое лечение; возможно, динамика уровня криптококкового антигена в СМЖ более точно отражает ответ на лечение (*HIV Clin Trials* 2000; 1:1). В ходе длительного наблюдения за 82 ВИЧ-инфицированными пациентами с криптококковым менингитом (в эпоху ВААРТ) было установлено, что среди тех, кто прожил более 3 месяцев, частота рецидива составила 0,9/100 пациенто-лет. Через 48 месяцев криптококковый антиген не обнаруживался в сыворотке крови у 71% пациентов (*AIDS* 2006; 20:2183). Для индукционной терапии гранулематозных образований (криптококком) рекомендуется назначать *Амбизом* 6 мг/кг/сут + флуцитозин в течение 6 недель; за этим следует консолидирующая терапия в течение 6–18 месяцев.

НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ. Неэффективность терапии определяется как отсутствие клинического улучшения, положительный результат посева СМЖ на *C. neoformans* и (или) повышение титра криптококкового антигена в СМЖ через 2 недели от начала лечения. Убедитесь в том, что пациент получает необходимое лечение по поводу ВСВИС, а также в том, что уровень ВЧД находится под контролем. Рассмотрите возможность увеличения дозы амфотерицина. При непереносимости препаратов амфотерицина можно назначить флуконазол в дозе >800 мг 1 раз в сутки + флуцитозин 100 мг/кг/сут. При непереносимости флуцитозина можно назначить амфотерицин + флуконазол. Ин-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

тратекальное введение амфотерицина требуется редко. Желательно определить MIC флуконазола для выделенного штамма; если MIC ≥16 мкг/мл, то возбудитель считается резистентным к флуконазолу и следует назначить альтернативный препарат.

РЕЦИДИВ. Возобновить индукционную терапию, определить MIC азолов для выделенного штамма и решить вопрос о назначении либо вориконазола (200–400 мг 2 раза в сутки внутрь), либо позаконазола (800 мг/сут внутрь, разделить на 2–4 приема) в течение 10–12 недель. При применении вориконазола и позаконазола рекомендуется проводить мониторинг сывороточных концентраций.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И СРОКИ НАЧАЛА АРТ. В исследовании ACTG 5164 сравнивалось ранее начало АРТ (в первые 2 недели после начала лечения ОИ) и позднее начало АРТ (после завершения лечения ОИ). В этом исследовании было установлено преимущество раннего начала АРТ в отношении вероятности прогрессирования СПИДа и наступления смерти (14% и 24% соответственно). В этом исследовании участвовало 35 пациентов с криптококкозом, и в этой подгруппе также была показана существенная польза от раннего начала АРТ (*PLoS One* 2009; 4:e5575). Однако по данным анализа 101 случая ВИЧ-ассоциированного криптококкозного менингита в Уганде, смертность пациентов с ВСВИС составила 36%, а смертность пациентов без ВСВИС составила 21% (*PloS Med* 2010; 7:e1000384).

Обзор данных 12 исследований, в которых участвовало 598 пациентов, показал, что криптококковая инфекция в рамках ВСВИС развивается в 8–49% случаев (*Lancet Infect Dis* 2010; 10:791). В группе из 171 пациента на фоне ВСВИС в основном развивался криптококковый менингит (74%), поражение ЦНС (11%), аденопатия (11%), пневмония (5%) и многоочаговое поражение (4%). Медиана времени от начала АРТ до появления симптомов криптококковой инфекции варьирует от 1 до 10 месяцев. В 6 исследованиях частота возникновения АРТ-ассоциированной криптококковой инфекции (криптококковой инфекции, выявленной только после начала АРТ) составила 0,2–1,6%. В данном обзоре было предложено следующее определение криптококковой инфекции как проявления ВСВИС: 1) начало АРТ после установления диагноза криптококковой инфекции, начала ее лечения и достижения частичного или полного разрешения клинических симптомов и (или) частичного или полного ответа на лечение по результатам определения титра антигена или количественного посева; 2) возникновение симптомов в течение 12 месяцев от начала АРТ с преобладанием воспалительных проявлений (менингита, аденита, церебрита, пневмонита и т. д..); 3) невозможность иначе объяснить возникновение данных симптомов, в том числе другим диагнозом или неэффективностью лечения (ВИЧ-инфекции или криптококковой инфекции).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ КРИПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ КАК ПРОЯВЛЕНИЯ ВСВИС (клинические стандарты IDSA, *CID* 2010; 50:291): 1) не менять противогрибковую терапию; 2) минимальные проявления ВСВИС: только наблюдение; 3) тяжелые проявления ВСВИС: можно назначить преднизон в дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут или эквивалентную дозу другого стероидного препарата на 2–6 недель. Применение противовоспалительных препаратов приводит к быстрому улучшению состояния у пациентов с ВСВИС в форме криптококкового лимфаденита (*JID* 1998; 30:615). Профилактика развития ВСВИС состоит в откладывании начала АРТ до окончания индукционной терапии и исчезновения возбудителя из СМЖ (2–10 недель), но такой подход не рекомендуется (*PLoS One* 2009; 4:e5575).

Диссеминированная форма, легочная форма или антигенемия

ДИАГНОСТИКА. Обнаружение криптококка в посевах крови, мочи и/или секрета бронхов практически всегда свидетельствует о развитии заболевания (криптококкоза) и служит показанием к проведению люмбальной пункции для исключения менингита. Обнаружение антител к криптококку позволяет заподозрить криптококкоз, особенно при титре более 1:8; в таком случае диагноз необходимо подтвердить с помощью посевов крови на грибки; для исключения менингита необходимо выполнить люмбальную пункцию.

ЛЕЧЕНИЕ

- При **легкой и умеренной тяжести** заболевания (отсутствие диффузных легочных инфильтратов и тяжелого иммунодефицита): флуконазол 400 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 6–12 месяцев. У получающих АРТ пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >100 мкл$^{-1}$ и антигенным титром <1:512 лечение можно прекратить через год. **Тяжелые формы** криптококковой инфекции следует лечить как криптококковую инфекцию ЦНС.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Неменингеальные и внелегочные формы**: криптококкемию или диссеминированную форму инфекции (антигенный титр >1:512) следует лечить как криптококковую инфекцию ЦНС.
- **Дополнительные сведения**
  - ◊ При рефрактерных к терапии поражениях легких и костей может потребоваться хирургическое вмешательство.
  - ◊ К неменингеальным формам инфекции относятся: поражения легких, кожных покровов, суставов, глаз, надпочечников, ЖКТ, печени, поджелудочной железы, простаты и мочевых путей.
  - ◊ Если антигенный титр превышает 1:8, проводят курс лечения флуконазолом (*CID* 1996; 23:827).

Cryptosporidium parvum

Криптоспоридиоз (см. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:554; *CID* 2001; 32:331; *NEJM* 2002; 346:1723).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Для криптоспоридиоза типично развитие острой, подострой или хронической профузной диареи (частого водянистого стула), часто сопровождающейся спастическими болями в животе, тошнотой и рвотой; лихорадка возникает примерно у трети больных (*Ann Intern Med* 1996; 124:429; *CID* 2003; 36:903). Для установления диагноза выполняют исследования кала с помощью микроскопии мазков, окрашенных на кислотоустойчивые ооцисты, иммунофлюоресцентного и иммуноферментного анализа, ПЦР; все эти методы достаточно чувствительны, специфичны и обладают практически одинаковой диагностической ценностью при исследовании образцов неоформленного стула (*NEJM* 2002; 346:1723; *Acta Trop* 2008; 1071:1; *JCM* 2009; 47:4060; *BMC Microbiol* 2010; 10:11; *JCM* 2011; 48:1607). При оформленном стуле лучше провести иммунофлюоресцентный анализ. При тяжелой диарее достаточно исследовать один образец кала. При менее тяжелом течении диареи рекомендуется исследовать несколько образцов, взятых в разное время. Особенности течения заболевания у больных СПИДом: 1) бессимптомное носительство — 4%; 2) диарея продолжительностью менее 2 месяцев, который проходит спонтанно — 29%; 3) хроническая диарея более 2 месяцев — 60%; 4) крайне тяжелая (молниеносная, холероподобная) диарея (с потерей веса более 2 кг/сут) — 8% (*NEJM* 2002; 346:1723). Хронические и холероподобные формы встречаются практически только у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$. Заболеваемость криптоспоридиозом среди ВИЧ-инфицированных в эпоху ВААРТ резко снизилась (*HIV Med* 2010;11:245).

ПРОФИЛАКТИКА: см. стр. 84.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора**
  - ◊ Вылечить персистирующий криптоспоридиоз позволяет только восстановление иммунной системы с помощью ВААРТ. Симптомы обычно исчезают при повышении количества лимфоцитов CD4 до уровня >100 мкл$^{-1}$; для улучшения клинического состояния может быть достаточно лишь небольшого увеличения количества лимфоцитов CD4 (*JAIDS* 2000; 25:124; *Lancet* 1998; 351:256).
  - ◊ Симптоматическая терапия: восполнение потерь жидкости с помощью регидратирующих напитков для спортсменов (например, *Gatorade*), бульона и др. (см. «Дополнительные сведения» ниже) и прием пищевых добавок; иногда требуется парентеральное питание. Попытки восполнения жидкости и питательных веществ следует сопровождать назначением противодиарейных препаратов, таких, как лоперамид, парегорик и дезодорированная настойка опия.
  - ◊ Антимикробные препараты: нитазоксанид (1 г 2 раза в сутки внутрь в течение 60 дней во время еды) является единственным антимикробным препаратом, рекомендованным в «Руководстве NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций» и только в качестве «альтернативы» симптоматическому лечению. (См. *Pediatr Infect Dis* 2008; 27:1040; *Parasite* 2008; 15:275). В проведенном в Замбии рандомизированном контролируемом исследовании с участием 52 ВИЧ-инфицированных детей с хроническим криптоспоридиозом, получавшим высокие дозы нитазоксанида или плацебо, не было выявлено пользы от применения нитазоксанида (*BMC Infect Dis* 2009; 9:195).
- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Антимикробные препараты: для лечения криптоспоридиоза пытались применять более 95 различных препаратов, однако ни один из них не оказывал достаточного лечебного эффекта

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

(*NEJM* 2002; 346:1723; *Lancet* 2002; 360:1375), в том числе рифамицины, паромомицин, азитромицин и нитазоксанид. В ходе одного рандомизированного клинического исследования паромомицина (аминогликозида, который не всасывается в ЖКТ) было выявлено небольшое, но статистически значимое улучшение клинического состояния больных и уменьшение количества ооцист в каловых массах (*CID* 2000; 31:1084); в двух других рандомизированных клинических исследованиях не было выявлено пользы от лечения паромомицином (*JID* 1995; 170:419; *BMC Infect Dis* 2009; 9:195). Анализ 70 случаев криптоспоридиоза у больных СПИДом показал, что применение паромомицина и антиперистальтических препаратов уменьшило диарею у 54 (77%) пациентов, однако частота рецидивов была высокой (*Medicine* 1997; 76:118).

◊ Пероральная регидратация (при тяжелой форме диареи): NaCl 3,5 г (3/4 чайной ложки), $NaHCO_3$ 2,5 г (чайная ложка пищевой соды), KCl 1,5 г (чашка апельсинового сока или банан) на 1 литр воды. В продаже имеются готовые смеси в пакетиках от компаний Cera Product (888-237-2598) или Jianas Brothers (816-421-2880).

◊ Нитазоксанид: 1000 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 60 дней во время еды. Эффективность не подтверждена с достаточной точностью (*JID* 2001; 184:103; *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 387; *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:887). В одном проведенном в Замбии рандомизированном исследовании с участием 60 больных СПИДом детей лечение нитазоксанидом не приводило ни к значимому увеличению частоты клинического ответа на лечение, ни к исчезновению возбудителя (*BCM Infect Dis* 2009; 9:195). В другом рандомизированном исследовании, проведенном в Замбии, с участием 207 взрослых пациентов также не было выявлено существенной пользы такого лечения (*Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:757). Тем не менее, этот препарат одобрен FDA для лечения криптоспоридиоза у детей без иммунодефицита; получено небольшое количество данных о его эффективности у взрослых (см. ниже результаты Кокрановского систематического обзора). У этого препарата мало побочных реакций и небольшой спектр лекарственных взаимодействий, а также он проявляет активность против криптоспоридий *in vitro* (*JAC* 2000; 45:453), поэтому, возможно, он лучше всего подходит в данной клинической ситуации. Однако его не следует применять в качестве альтернативы интенсивным попыткам лечения, направленным на восстановление иммунной системы, и доказательства его клинической эффективности весьма сомнительны (*Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:494).

◊ Согласно выводам Кокрановского систематического обзора, выполненного в 2007 году, «нет эффективных препаратов для лечения данного заболевания», однако в нем отмечается, что нитазоксанид уменьшает количество паразитов в кале и «следует рассматривать возможность применения» этого препарата (*Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004932).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >100 мкл$^{-1}$ криптоспоридиоз обычно проходит самостоятельно через 2–8 недель, так же как у лиц без иммунодефицита. У больных СПИДом с фульминантным или персистирующим хроническим криптоспоридиозом целью лечения является восстановление иммунной системы — даже незначительное увеличение количества лимфоцитов CD4 может привести к исчезновению симптомов и элиминации возбудителя (*JAIDS* 1998; 12:35; *JAIDS* 2000; 25:124). Это заболевания служит показанием к неотложному началу АРТ.

Cytomegalovirus (ЦМВ)

ЦМВ-ретинит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. По данным исследований, проведенных до начала эпохи ВААРТ, ЦМВ-ретинит развивается примерно у трети ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих антиретровирусную терапию (*Herpes* 2007; 14:66), однако частота возникновения этого заболевания в эпоху ВААРТ резко снизилась (*AIDS* 2010; 24:1549; *Am J Opthal* 2011; 151:198). Симптомы ЦМВ-ретинита могут быть разными и включают появление «плавающих мушек» перед глазами, выпадение полей зрения, скотомы, снижение остроты зрения. ЦМВ-ретинит развивается обычно у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$; среднее количество лимфоцитов CD4 у 1632 больных СПИДом с ЦМВ-ретинитом составляло 30 мкл$^{-1}$ (*Amer Acad Ophthal* 2007; 114:780). При осмотре глазного дна на сетчатке обнаруживаются периваскулярные желтовато-белые инфильтраты ± кровоизлияния в сетчатку (симптом «омлета с кетчупом»). Посевы крови, определение вирусной нагрузки ЦМВ и обнаружение антигена ЦМВ в крови не всегда обладают диагностической ценностью из-за недостаточной специфичности в отношении диагностики перехода от носительства ЦМВ к заболеванию

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

(*J Clin Microbiol* 2000; 323:563), однако выделение возбудителя из крови (посев) может быть полезно для определения чувствительности *in vitro* (в специализированных лабораториях) у пациентов с рецидивами заболевания. Анализ сыворотки крови на антитела к ЦМВ бесполезен, за исключением отрицательного результата, который позволяет исключить это заболевание. Опытный окулист обычно устанавливает диагноз при офтальмоскопии на основании типичных изменений глазного дна (*Ophthal* 2007; 14:787). Исследование стекловидного тела и внутриглазной жидкости методом ПЦР на ЦМВ часто дает положительный результат и является высокоспецифичным методом диагностики, однако, как правило, в нем нет необходимости (*Ophthalmology* 2004; 218: 43).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора**
  - ◊ При поражениях, угрожающих потерей зрения: внутриглазной имплантат ганцикловира (*Витрасерт*) каждые 6–8 месяцев + валганцикловир 900 мг 2 раза в сутки внутрь во время еды в течение 14–21 дня, затем валганцикловир 900 мг/сут в сочетании с АРТ. Некоторые специалисты рекомендуют сразу же после установки диагноза сделать инъекцию ганцикловира в стекловидное тело, чтобы обеспечить местное лечение до момента установки внутриглазного имплантата.
  - ◊ Периферическое поражение сетчатки: валганцикловир внутрь (в указанных выше дозах) + начать АРТ пациентам, которые еще не получают антиретровирусное лечение.
- **Альтернативные схемы**
  - ◊ Ганцикловир 5 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 14–21 дня, затем валганцикловир 900 мг внутрь 1 р/сут или ганцикловир 5 мг/кг/сут в/в.
  - ◊ Фоскарнет 60 мг/кг в/в каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 14–21 дня, затем 90–120 мг/кг 1 раз в сутки
  - ◊ Цидофовир 5 мг/кг в/в дважды с недельным интервалом, затем 5 мг/кг 1 раз в 2 недели (с предварительным введением физиологического раствора) + пробенецид 2 г внутрь за 3 часа до введения цидофовира и 1 г через 2 часа и через 8 часов после введения цидофовира. Не назначать пациентам с аллергией на сульфопрепараты.
  - ◊ Инъекции ганцикловира и фоскарнета в стекловидное тело. Когда интравитреальная терапия назначается по причине недоступности препаратов для системного противоцитомегаловирусного лечения, рекомендуется вводить ганцикловир в дозе 2 мг в 0,1 мл раствора 2 раза в неделю до исчезновения признаков активности заболевания, затем продолжать лечение в поддерживающей дозе 2 мг в 0,1 мл один раз в неделю. Доза фоскарнета составляет 2,4 мг в 0,1 мл. Эти 2 препарата, вводимые интраокулярно, не различаются по эффективности и побочным эффектам. Инъекции проводятся под субконъюнктивальной анестезией лидокаином и адреналином для уменьшения болевых ощущений и кровотечения. Внутриглазные инъекции делают после установки расширителя век и нанесения 5% раствора бетадина местно.
  - ◊ Интерферон альфа-2b с успехом применялся для лечения ЦМВ-ретинита (*HIV Clin Trials* 2011; 12:118).
- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Терапия комбинацией ганцикловира и фоскарнета более эффективна, чем монотерапия любым из этих препаратов, однако, как правило, характеризуется высокой токсичностью (*Ach Ophthl* 1996;114: 23)
  - ◊ При отсутствии восстановления иммунной системы внутриглазной имплантат ганцикловира подлежит замене каждые 6–8 месяцев.
  - ◊ Валганцикловир представляет собой «пролекарство» ганцикловира. При приеме валганцикловира внутрь обеспечивается такой же уровень ганцикловира в сыворотке крови, как и при в/в введении стандартных доз ганцикловира (*NEJM* 2002; 346:1119).
  - ◊ *Витрасерт* (внутриглазной имплантат, выделяющий ганцикловир) эффективнее, чем в/в ганцикловир, поддерживает ремиссию ЦМВ-ретинита (рецидивы заболевания развивались через 220 дней и 71 день соответственно), но при этом возрастает риск вовлечения в процесс непораженного глаза, а также развития экстраокулярных форм ЦМВ-инфекции, если одновременно с имплантацией *Витрасерта* не проводить системную противоцитомегаловирусную терапию (*NEJM* 1997; 337:83). Поэтому любое местное лечение необходимо проводить на фоне системной терапии ЦМВ-инфекции (например, валганцикловиром).
  - ◊ Вирусологически эффективная АРТ предотвращает ЦМВ-ретинит, поэтому противоцитомегаловирусное лечение может не потребоваться (*Am J Opthal* 2011; 151:198).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ИЛИ РЕЦИДИВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- **Схемы выбора**
  - ◊ Назначение препарата, принимаемого для профилактики, в нагрузочной дозе (ганцикловир в/в 10 мг/кг/сут, фоскарнет в/в 180–240 мг/кг/сут или валганцикловир 900 мг 2 раза в сутки внутрь). При первом рецидиве обычно не меняют препарат; показаниями к переходу на другой препарат служат подозрение о том, что вирус устойчив к используемому препарату (см. ниже), и токсичность.
  - ◊ Поздний рецидив: перейти на альтернативный препарат (см. ниже).
  - ◊ Критерии отмены поддерживающей терапии: количество лимфоцитов CD4 >100 мкл$^{-1}$ в течение 3–6 месяцев и отсутствие активности заболевания по результатам офтальмологического осмотра. После прекращения поддерживающей терапии пациент должен проходить офтальмологический осмотр каждые 3 месяца для выявления признаков рецидива заболевания или увеита, связанного с восстановлением иммунной системы.
  - ◊ Регулярные осмотры во время лечения включают непрямую офтальмоскопию после завершения индукционной фазы терапии. Фотографирование сетчатки служит оптимальным методом оценки ответа на терапию и выявления рецидива заболевания.
  - ◊ Частота резистентности к препаратам до эпохи ВААРТ составляла примерно 25% на один пациенто-год и была одинаковой для всех препаратов, применявшихся в качестве стандартной терапии: ганцикловира, фоскарнета и цидофовира (*JID* 1998; 177:770; *J Ophthal* 1998; 126:543; *JID* 2003; 187:777; *AAC* 1998; 42:2240). В эпоху ВААРТ частота резистентности к препаратам составляет примерно 10% на один пациенто-год.
  - ◊ В отсутствие восстановления иммунной системы следует ожидать возникновения рецидива заболевания.
  - ◊ Продолжительность безрецидивного периода зависит от того, каковы критерии рецидива, используется ли метод фотографирования сетчатки, а также от применяемых методов лечения. Последующие рецидивы возникают через более короткие промежутки времени.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Цель лечения — предупредить дальнейшую потерю зрения. На фоне лечения зрение, как правило, перестает ухудшаться, однако нарушения зрения, имеющиеся на момент начала терапии, необратимы. К основным осложнениям также относятся развитие ретинита контралатерального глаза, отслойка сетчатки и прогрессирование ретинита вследствие резистентности вируса к применяющимся препаратам. Формирование резистентности вируса к ганцикловиру, как правило, обусловлено мутациями гена фосфотрансферазы UL97, обеспечивающими резистентность низкого уровня, которую можно преодолеть путем использования имплантата ганцикловира, и мутациями гена ДНК-полимеразы UL54, обеспечивающими резистентность высокого уровня к ганцикловиру, а также перекрестную резистентность к цидофовиру и, в некоторых случаях, к фоскарнету (*JID* 2001; 183:333; *JID* 2000; 182:1765). Мутацию гена UL97 можно обнаружить с помощью анализа генетических последовательностей (секвенирования ДНК) вирионов, находящихся в крови (в плазме и лейкоцитах) пациента, результаты которого получают менее чем через 48 часов, вместо 4 недель, необходимых для классического выделения вируса в культуре клеток (*JID* 2006; 193:1728). Частота формирования резистентности к ганцикловиру составляет менее 10% через 3 месяца терапии и 25–30% через 9 месяцев (*JID* 1998; 177:770; *JID* 2001; 183:333; *AAC* 2005; 49:873). Таким образом, рецидивы инфекции в первые 3 месяца терапии обычно не связаны с формированием резистентности к ганцикловиру, в отличие от рецидивов через 9 месяцев от начала терапии, которые чаще обусловлены резистентностью. Установлена сильная корреляция между долгосрочными результатами лечения ЦМВ-инфекции и ответом на АРТ — как вирусологическим, так и иммунологическим. Анализ последовательностей ДНК 271 пациента с ЦМВ-ретинитом показал, что частота прогрессирования заболевания (расширение границы очага более чем на 750 мкм или возникновение нового очага поражения) составляет 0,6 на 1 пациенто-год среди пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$ и 0,02 на 1 пациенто-год среди пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$. Поражение контралатерального глаза при цитомегаловирусном ретините возникает с частотой 0,07/пациенто-год и высоко коррелирует с количеством лимфоцитов CD4 (0,34/пациенто-год при количестве лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$) и величиной вирусной нагрузки ЦМВ (*Ophthalmology* 2004; 111:2232). Риск отслойки сетчатки в этом исследовании составил 0,06/пациенто-лет, при этом риск был выше при низком количестве лимфоцитов и высокой площади поражения сетчатки. АРТ способствовала уменьшению клинических проявлений ретинита даже при отсутствии увеличения количества лимфоцитов CD4 (*Ophthalmology* 2004; 111:2224). Результаты длительного наблюдения 494 глаз с ЦМВ-ретинитом

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

показали, что острота зрения в конце периода наблюдения (медиана 3,1 года) уменьшилась до ≥20/50 (0,4 и менее) на 29% глаз и до ≥20/200 (0,1 и менее, т. е. слепота) на 15% глаз (*Ophthalmology* 2006; 113:1432). Среди пациентов, у которых наблюдалось улучшение иммунологических показателей, частота увеита, связанного с синдромом восстановления иммунной системы, составила 17%. Анализ данных наблюдения 475 глаз у больных СПИДом с цитомегаловирусным ретинитом показал, что частота потери полей зрения в эпоху ВААРТ снизилась в 6–7 раз по сравнению со временем до начала эпохи ВААРТ.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схемы выбора**
  - ◊ Валганцикловир 900 мг/сут внутрь; ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в сутки в/в (индукционная терапия), сменяемая поддерживающей терапией ганцикловиром в дозе 5 мг/кг 1 раз в сутки в/в или, предпочтительнее, валганцикловиром.
  - ◊ Внутриглазной имплантат ганцикловира (замена каждые 6 месяцев) + валганцикловир 900 мг/сут внутрь (СОЦ 19 200 долл./имплантат!)
- **Альтернативные схемы**
  - ◊ Фоскарнет 90–120 мг/кг/сут в/в
  - ◊ Цидофовир 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели
- **Прекращение лечения и рецидив.** Условия отмены поддерживающей терапии: количество лимфоцитов CD4 в течение 3–6 месяцев стабильно выше 100 мкл$^{-1}$, отсутствуют признаки активности ЦМВ-ретинита и пациент находится под наблюдением офтальмолога, который проводит регулярные осмотры. Поддерживающую терапию возобновляют при снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня <50–100 мкл$^{-1}$. Относительная безопасность прекращения поддерживающей терапии при количестве лимфоцитов CD4 >100 мкл$^{-1}$ была доказана, и большинство рецидивов возникает при падении количества лимфоцитов CD4 до уровня <50 мкл$^{-1}$ (*AIDS* 2000; 14:170; *AIDS* 2001; 15:23). Частота возникновения рецидивов после прекращения противоцитомегаловирусной терапии составляет 0,03/пациенто-год и высоко коррелирует с количеством лимфоцитов CD4. Рецидивы у пациентов с высоким количеством лимфоцитов CD4 (сообщалось о рецидиве даже при количестве лимфоцитов CD4 1250 мкл$^{-1}$), по-видимому, объясняются отсутствием ЦМВ-специфического иммунитета (*JID* 2001; 183: 1285; *HIV Clin Trials* 2005; 6:136).

ВОСПАЛЕНИЕ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА (ВИТРЕИТ) ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- **Клинические проявления**: воспалительный процесс в передней камере глаза и/или витреит, обычно возникающие через 4–12 недель от начала АРТ (*Arch Ophthalmol* 2003; 121:466; *Am J Ophthalmol* 2000; 129:634). Показатели заболеваемости колеблются в широком диапазоне, от 0,11 на 1 пациенто-год до 0,86 на 1 пациенто-год (*Am J Ophthalmol* 2000; 129:634; *JID* 1999; 179:697). В основном риск зависит от продолжительности иммунодефицита на момент начала АРТ. Низкие показатели заболеваемости могут быть обусловлены лучшей супрессией вирусной нагрузки ЦМВ до начала АРТ. ПЦР стекловидного тела и внутриглазной жидкости на ЦМВ обычно дает отрицательный результат (*Ophthalmology* 2004; 218: 43); ЦМВ виремия не обнаруживается (*HIV Clin Trials* 2005; 6:136). Это осложнение приводило к снижению остроты зрения до ≥20/50 (0,4 и менее) с частотой 0,2 на 1 пациенто-год, однако частота развития слепоты была намного меньше — 0,04 на 1 пациенто-год. Такая вероятность развития слепоты сопоставима с вероятностью развития слепоты у пациентов, у которых улучшение иммунологических показателей не сопровождалось развитием увеита. Дальнейший анализ базы данных обследований 494 глаз выявил, что 1) причинами снижения остроты зрения до ≥20/50 были поражение зоны 1 (50%), катаракта (30%) и отслойка сетчатки (20%); 2) катаракта и цистоидный макулярный отек вызывают снижение зрения у 50% пациентов с длительно существующим ЦМВ-ретинитом, но только у 10% ослепших пациентов (*Ophthalmology* 2006; 113:1441).
- **Лечение** обычно состоит в продолжении АРТ, применении противоцитомегаловирусного препарата и системном и местном применении стероидных препаратов, например, инъекций триамцинолона (0,1 мл 0,4% раствора) в стекловидное тело (*Ophthalmol Surg Lasers Imaging* 2003; 34:398). Улучшение наступает в 50% случаев.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЭКСТРАОКУЛЯРНЫЕ ФОРМЫ ЦМВ-ИНФЕКЦИИ: ПОРАЖЕНИЕ ЖКТ (ОБЫЧНО ЭЗОФАГИТЫ ИЛИ КОЛИТЫ)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Типичными клиническими симптомами ЦМВ-эзофагита служат лихорадка, одинофагия ± боль за грудиной, обычно четко локализованная. ЦМВ-эзофагит обычно развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$ (см. стр. 459). Для ЦМВ-колита характерны лихорадка, потеря веса, боли в животе, диарея и кровотечение из ЖКТ. ЦМВ-колит также обычно развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$. ЦМВ-колит может привести к таким серьезным осложнениям, как сильное кровотечение или перфорация стенки кишки (*JAIDS* 1991; 4: Suppl:S29).

ДИАГНОСТИКА. Диагноз эзофагита или колита устанавливается на основании результатов эндоскопического исследования, при котором обнаруживаются крупные неглубокие язвы слизистой оболочки; при гистологическом исследовании биоптата слизистой выявляются типичные внутриядерные и цитоплазматические включения, а также воспалительная реакция по краю язвы (*JAIDS* 1991; 4:S29). Обнаружения ЦМВ в крови или в биоптатах ЖКТ при помощи посевов или ПЦР недостаточно для установления диагноза, поскольку у многих пациентов с виремией или наличием ЦМВ в тканях признаки заболевания отсутствуют (*Lancet* 2004; 363:2116; *AIDS* 1997; 11:F21) Анализ на антитела к ЦМВ также бесполезен за исключением того, что отсутствие антител класса IgG к ЦМВ ставит под сомнение наличие у пациента ЦМВ-инфекции. Аналогично, отрицательный результат анализа на ЦМВ-антигенемию также позволяет исключить этот диагноз (*World J Gastroenterol* 2011;17:1185).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора**
  - ◊ Валганцикловир 900 мг 2 раза в сутки внутрь во время еды в течение 3–4 недель (если проявления заболевания не препятствуют пероральному приему препарата).
  - ◊ Ганцикловир 5 мг/кг в/в х2 раза в сутки в течение 3–4 недель.
  - ◊ Фоскарнет 60 мг/кг в/в каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 3–4 недель.
  - ◊ Показанием к назначению поддерживающей терапии служит развитие рецидива заболевания во время или после окончания курса лечения.
- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Ганцикловир и фоскарнет одинаково эффективны при ЦМВ-колите (*Am J Gasroenterol* 1993; 88:542).
  - ◊ Курс терапии обычно составляет 21–28 дней или продолжается до исчезновения клинических проявлений.
  - ◊ АРТ следует начинать без промедления.
  - ◊ При приеме валганцикловира обеспечивается приблизительно такой же уровень ганцикловира в сыворотке крови, как и при внутривенном введении ганцикловира, и обычно ему отдается предпочтение при лечении пациентов, которые способны глотать препараты.
  - ◊ Все пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$ должны пройти скрининговый офтальмологический осмотр для исключения ЦМВ-ретинита.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Улучшение при ЦМВ-эзофагите обычно наступает через 1–2 недели, при этом снижается лихорадка и уменьшается боль при глотании. У пациентов с колитом эффективность терапии мала, и клиническое улучшение (уменьшение болей в животе и диареи) может быть очень незначительным или не наступить совсем, однако выделение вируса с каловыми массами при этом значительно уменьшается. Сообщалось о случае перфорации толстой кишки при **ЦМВ-колите**, развившемся на фоне **восстановления иммунной системы** (*CID* 2008; 46:e38).

ПОРАЖЕНИЕ ЦНС ПРИ ЦМВ-ИНФЕКЦИИ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Формы поражения ЦНС при ЦМВ-инфекции включают энцефалит, вентрикулоэнцефалит и восходящую полирадикуломиелопатию (миелорадикулит).

- Клинические проявления **полирадикуломиелопатии**: 1) прогрессирующий парез нижних конечностей, затем нарушение функции мочевого пузыря и кишечника и 2) в СМЖ — полиморфноядерные лейкоциты и повышенное содержание белка.
- Клинические проявления **энцефалита**: 1) быстро прогрессирующий делирий, поражение черепно-мозговых нервов, атаксия и нистагм, 2) в СМЖ — повышенное содержание белка и мононуклеарный плеоцитоз, 3) на МРТ усиление интенсивности сигнала от перивентрикулярной зоны.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Для пациентов с **вентрикулоэнцефалитом** характерны быстропрогрессирующие симптомы поражения ЦНС с очаговыми неврологическими нарушениями и усиление интенсивности сигнала от перивентрикулярной зоны на МРТ.

ДИАГНОСТИКА. Диагноз поражения ЦНС цитомегаловирусом устанавливается при наличии типичного клинического синдрома в сочетании с обнаружением ЦМВ, обычно методом ПЦР, в спинномозговой жидкости или ткани мозга. Исследование СМЖ методом ПЦР обладает 80% чувствительностью и 90% специфичностью (*CID* 2002; 34:103). Диагноз можно поставить с помощью биопсии головного мозга с последующим гистологическим и культуральным исследованиями. При радикуломиелопатии в СМЖ обнаруживается полиморфноядерный лейкоцитоз.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора**
  - ◊ Ганцикловир 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки + фоскарнет 90 мг/кг в/в 2 раза в сутки до симптоматического улучшения, затем фоскарнет 90–120 мг/кг/сут в/в + валганцикловир 900 мг 2 раза в сутки внутрь пожизненно.
  - ◊ Наиболее важно восстановление иммунной системы.
- **Альтернативные схемы:** ганцикловир 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 3–6 недель, затем поддерживающая терапия фоскарнетом в/в или валганцикловиром внутрь.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ

- **ЦМВ-энцефалит**: ретроспективное исследование эффективности схемы ганцикловир + фоскарнет при ЦМВ-энцефалите продемонстрировало увеличение медианы продолжительности жизни с 42 дней (у пациентов контрольной группы, по данным историй болезни) до 94 дней (*AIDS* 2000; 14:517).
- **ЦМВ-полирадикулопатия**: улучшение состояния наблюдается через 2–3 недели (*Neurology* 1993; 43:493).
- При тяжелом ЦМВ-поражении ЦНС **терапию нагрузочными дозами препаратов (фазу «индукции»)** необходимо продлить до нескольких месяцев (*CID* 1993; 17:32). Поддерживающая терапия проводится на протяжении всей жизни.
- **Воспалительный синдром восстановления иммунной системы:** сообщалось о случае возникновения ЦМВ-вентрикулита на фоне восстановления иммунной системы, развившегося через 3 недели после начала АРТ; у пациента наблюдался ответ на терапию фоскарнетом (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:888).

ЦМВ-ПНЕВМОНИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.Симптомы ЦМВ-пневмонии: лихорадка, кашель, одышка и интерстициальные инфильтраты в легких.

ДИАГНОСТИКА. Минимальный список диагностических критериев, необходимых для установления диагноза (*CID* 1996; 23:76): 1) инфильтраты в легких; 2) наличие характерных внутриклеточных включений в легочной ткани; 3) отсутствие в легких другого патогенного микроорганизма, способного вызывать пневмонию.

ПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ: ЦМВ-пневмония у пациентов с гистологическими признаками ЦМВ-инфекции + отсутствие ответа на лечение, направленное против других возбудителей инфекций. Выделение ЦМВ из секрета дыхательных путей не является основанием для установления диагноза; истинная ЦМВ-пневмония развивается нечасто.

ЛЕЧЕНИЕ. Ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в сутки в/в >3 недель, или фоскарнет 60 мг/кг каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов >3 недель, или валганцикловир 900 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 3 недель.

- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Клиническое улучшение на фоне приема ганцикловира наблюдается более чем в 60% случаев (*CID* 1996; 23:76).
  - ◊ Показания для проведения долгосрочной поддерживающей терапии пока не установлены.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Herpes simplex virus (вирус простого герпеса, ВПГ) (MMWR 2006; 55 [RR-11]:16)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.В США антитела к ВПГ-2 обнаруживаются у 70% ВИЧ-инфицированных, а антитела либо к ВПГ-1, либо к ВПГ-2 — у 95% ВИЧ-инфицированных (*JAIDS* 2004; 35:435). Клинические проявления, диагностика и лечение герпеса губ и слизистой ротовой полости и герпеса половых органов (генитального герпеса) одинаковы, за исключением анатомической локализации высыпаний. У большинства пациентов инфекция протекает бессимптомно, но с образованием микроизъязвлений. Обычно появлению герпетических высыпаний предшествуют продромальные симптомы (жжение, зуд, покалывание и другие ощущения в области пораженного участка), затем на губах или половых органах появляются высыпания, которые быстро проходят следующие стадии развития: папула → пузырек → язва → корочка. Высыпания у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции характеризуются более тяжелым течением, у них выше риск диссеминации вируса, чаще наблюдается рефрактерность к терапии и чаще встречается резистентность вируса к ацикловиру.

ДИАГНОСТИКА. Наиболее точный диагноз устанавливается при наличии лабораторного подтверждения герпетической инфекции при помощи посевов, выявления ДНК ВПГ методом ПЦР или анализа на антигены ВПГ. ПЦР, как наиболее чувствительный метод, должен применяться для скрининга на ВПГ-2-инфекцию (*NEJM* 2007; 370:2127). Для пациентов с бессимптомным течением инфекции в продаже есть тест-системы, позволяющие определить наличие антител к конкретному типу вируса; серопозитивных пациентов следует предупреждать о риске заражения других людей и необходимости соблюдения мер профилактики (www.mmhiv.com/link/CDC-STDTreatment). Презервативы уменьшают риск передачи ВПГ (*Ann Intern Med* 2005;143:707), и профилактический прием валацикловира (500 мг 2 раза в сутки) пациентами с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВПГ, возможно, снижает риск передачи ВПГ половым партнерам на 50% (*NEJM* 2004; 350:11), но не защищает пациентов с ВПГ от заражения ВИЧ (*Lancet* 2008; 371:2109),

ЛЕЧЕНИЕ (*MMWR* 2006; 55[R11]:16; *Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций*) (См. таблицы 5.7 и 6.3).

Таблица 6.3. Рекомендации по лечению высыпаний на слизистой губ и ротовой полости и на слизистой половых органов, вызванных вирусом простого герпеса

Препарат	Терапия первого эпизода или рецидива	Профилактика
Ацикловир	400 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 5–14 дней**	400 мг 2 раза в сутки*
Фамцикловир	500 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5–14 дней**	500 мг 2 раза в сутки*
Валацикловир	1 г 2 раза в сутки внутрь в течение 5–14 дней**	500 мг 2 раза в сутки*

* Рекомендуется при частых рецидивах. Латексные презервативы также эффективно предохраняют от заражения (*Ann Intern Med* 2005; 143:707)
** Герпес слизистой губ и ротовой полости: 5–10 дней; герпес половых органов: 5–14 дней.

- **Герпетический энцефалит**: ацикловир 10 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 21 дня.
- **Тяжелое поражение кожных покровов и слизистых оболочек**: ацикловир 5 мг/кг в/в каждые 8 часов до улучшения состояния, затем ацикловир внутрь 400 мг 3 раза в сутки или альтернативный препарат для приема внутрь. Продолжать прием препарата до полного заживления высыпаний.
- **Инфекция ВПГ, резистентным к ацикловиру**: фоскарнет в/в 80–120 мг/кг/сут (суточную дозу разделить на 2–3 введения) до клинического улучшения.
  - ◊ Альтернативные схемы лечения: цидофовир местно (1%), трифлуридин местно (1%) или имиквимод местно; каждый препарат применять в течение 21–28 дней или дольше.
- **Герпетический кератит**: трифлуридин по 1 капле каждые 2 часа до 9 раз в сутки не более 21 дня.
- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Инфекция ВПГ, резистентным к ацикловиру, редко встречается у пациентов с сохраненным иммунитетом, однако ее следует заподозрить у пациентов с иммунодефицитом при отсутствии ответа на терапию через 7–10 дней. В этом случае необходимо выполнить посевы отделяемого высыпаний и определить чувствительность выделенных штаммов ВПГ к ацикловиру (*NEJM* 1999; 340:1255; *NEJM* 1999; 325:551). Варианты лечения включают фоскарнет в/в или цидо-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

фовир местно (1% раствор или гель, готовится в аптеке), или трифлуридин местно (1% раствор, например, *Виропти*к), или имиквимод местно (*JID* 1997; 17:862; *NEJM* 1993; 327:968; *JAIDS* 1996; 12:147; *CID* 2004; 39(Suppl 5);S248).

◊ Беременность. Для лечения первого эпизода и рецидивов герпетических высыпаний во время беременности следует применять ацикловир, однако проведение супрессивной терапии не рекомендуется. Ацикловир является препаратом выбора по причине наиболее обширного опыта применения у беременных, который свидетельствует о его безопасности (*Birth Defects Res. A Clin Md Teratol* 2004; 70:201). Женщин с продромальными симптомами генитального герпеса или герпетическими высыпаниями на половых органах на момент начала родовой деятельности следует родоразрешать кесаревым сечением. Беременным с высоким риском возникновения рецидива генитального герпеса рекомендуется профилактический прием ацикловира, начиная с 36-й недели беременности, чтобы не допустить рецидива герпетических высыпаний во время родов (*Obstet Gynec* 2003;102:1396; *Am J Obstet Gynecol* 2003*;* 188:136).

◊ Передача и заражение ВИЧ и ВПГ. Изъязвления на половых органах, в том числе протекающие бессимптомно, повышают риск передачи и заражения ВИЧ *(JAIDS* 2004; 35:435; *JID* 2003; 187:19; *JID* 2003; 187:1513). Исследования среди ВИЧ-инфицированных, проведенные в округе Ракаи (Уганда) и в США, показали, что наличие у неинфицированного партнера антител к ВПГ-2 увеличивает риск заражения ВИЧ от ВИЧ-инфицированного партнера на 50% (*NEJM* 2004; 350:11; *CID* 2006; 43:347). В связи с этим было сделано предположение, что супрессия ВПГ у ВИЧ-отрицательного партнера способна снизить риск заражения ВИЧ (*JID* 2002; 186:1718; *Lancet Infect Dis* 2007; 7:249; *NEJM* 2007; 356:790; *JID* 2010; 201:1164). Тем не менее, результаты начального крупного контролируемого исследования, предпринятого для проверки этой гипотезы, не смогли доказать ее справедливость (*Lancet* 2008; 371:2109). В рандомизированном исследовании применения ацикловира по сравнению с плацебо у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВПГ было установлено, что прием ацикловира не способствует снижению риска передачи ВИЧ, несмотря на уменьшение частоты генитальных изъязвлений на 73% и снижение вирусной нагрузки ВИЧ на 0,25 lg копий/мл (*NEJM* 2010; 362:427).

◊ ВПГ-инфекция и прогрессирование ВИЧ-инфекции: при хронической герпетической инфекции происходит активация иммунной системы, что, возможно, приводит к увеличению частоты прогрессирования ВИЧ-инфекции (*Infect Dis* 2002; 186:1718; *JID* 2008; 198:241). Возможно, этим объясняются результаты давно проведенных исследований, в которых были получены доказательства пользы от приема ацикловира при ВИЧ-инфекции (*AIDS* 1994; 8:641; *JID* 2007;196:1500; *NEJM* 2007; 356:790). Недавние исследования подтвердили, что ацикловир оказывает небольшое, но ощутимое антиретровирусное действие, снижая вирусную нагрузку ВИЧ на 0,25 lg копий/мл (*NEJM* 2010; 362:427) и уменьшая скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции на 16% (*Lancet* 2010; 375:824).

◊ Клиническая эффективность ацикловира, фамцикловира и валацикловира сопоставима в лечении инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (*Sex Transm Dis* 1997; 24:481; *JID* 1998; 178:603; *JAMA* 2001; 144:818; *Br J Dermatol* 2001; 144:188).

◊ Информационная служба для пациентов, рекомендованная CDC: 800-227-8922, www.ashastd.org.

◊ Аллергическая реакция на ацикловир встречается редко, но служит противопоказанием к назначению фамцикловира и валацикловира. Разработаны методики десенсибилизации (*Ann Allergy* 1993; 70:386).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Раннее начало лечения острой генитальной герпетической инфекции уменьшает продолжительность периода высыпаний на коже и слизистых, снижает выраженность общих симптомов и уменьшает выделение вируса (*Arch Int Med* 1996; 156:1729), но не снижает вероятность рецидивов (*Med Letter* 1995; 37:117). В случае устойчивой к лечению герпетической инфекции у ВИЧ-инфицированного пациента следует заподозрить резистентность к ацикловиру (*NEJM* 1991; 325:551). Штаммы, резистентные к ацикловиру, устойчивы также к фамцикловиру, валацикловиру и (как правило) к ганцикловиру. В этом случае варианты лечения включают цидофовир местно, или фоскарнет в/в (*JID* 1997; 17:862; *NEJM* 1993; 327:968), или трифлуридин местно (*Виропти*к, 1% раствор) (*JAIDS* 1996; 12:147). Сообщалось о случаях появления **герпетических эрозивных высыпаний** в области половых органов **на фоне восстановления иммунной системы** (*HIV Med* 1999; 1:10; *CID* 2006; 42:418).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

СУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- **Показания:** тяжелые или частые рецидивы герпетических высыпаний. (См. выше о роли супрессивной противогерпетической терапии в профилактике передачи ВИЧ.)
- **Схемы супрессивной терапии:** см. таблицу 6.3: ацикловир 400 мг 2 раза в сутки; фамцикловир 500 мг 2 раза в сутки; валацикловир 500 мг 2 раза в сутки.

Herpes Zoster

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.Примерно у 95% здоровых взрослых есть антитела к вирусу *varicella-zoster*, и примерно у 15% здоровых взрослых развивается опоясывающий лишай. Факторами риска служат пожилой возраст и наличие иммунодефицита. Скорректированные по возрасту показатели риска возникновения опоясывающего лишая у ВИЧ-инфицированных в 15 раз выше, чем показатели риска для населения в целом. Основные факторы риска — пожилой возраст и поздние стадии ВИЧ-инфекции, однако риск возникновения опоясывающего лишая повышен у ВИЧ-инфицированных пациентов с любым количеством лимфоцитов CD4, а АРТ оказывает минимальное влияние на заболеваемость опоясывающим лишаем. (*JID* 1992; 166:1153; *JID* 1999; 180:1784; *JAIDS* 2005; 38:111; *JAIDS* 2005; 40:169; *JAIDS* 2004; 37:1604). Как правило, появлению сыпи предшествуют продромальные боли в области пораженного дерматома, где через несколько дней появляются типичные пузырьковые высыпания, проходящие все стадии своего развития за 3–5 дней. При анализе 282 случаев возникновения опоясывающего лишая у ВИЧ-инфицированных пациентов со средним возрастом 41 год было установлено, что в 67% случаях было поражение одного дерматома, факторами риска служили АРТ (отношение шансов = 2,4) и количество лимфоцитов CD4 50–200 мкл$^{-1}$ (отношение шансов = 2,7 против количества лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$), и у 18% больных развивалась постгерпетическая невралгия (*JAIDS* 2005; 40:169). Диагноз обычно устанавливается на основании типичного внешнего вида высыпаний. При наличии сомнений диагноз можно подтвердить при помощи обнаружения возбудителя в мазках или биоптатах высыпаний при помощи посевов, реакции прямой иммунофлюоресценции (РИФ), гистологического исследования (образцов тканей) или ПЦР.

- **Наиболее тяжелые осложнения**
  - ◊ Прогрессирующий некроз наружного слоя сетчатки с быстрой потерей зрения (*Ophthalmology* 1994; 101:1488; *AIDS* 2002; 16:1045). У большинства пациентов количество лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$; для этого заболевания характерно дерматомное поражение кожи и некроз сетчатки (*J Clin Virol* 2007; 38:254). Таким больным требуется провести немедленный офтальмологический осмотр и назначить ацикловир в/в в высокой дозе + фоскарнет + инъекции противовирусных препаратов в стекловидное тело (см. «Лечение»).
  - ◊ Острый некроз сетчатки с периферическим некротическим ретинитом и витреитом с высоким риском потери зрения, в том числе вследствие отслойки сетчатки (*CID* 1998; 26:34). Может развиваться при любом количестве лимфоцитов CD4.
  - ◊ Редко развивающиеся у больных СПИДом неврологические нарушения, вызываемые вирусом *varicella-zoster*, включают поперечный миелит, энцефалит, неврит зрительного нерва, очаговые поражения головного мозга, асептический менингит, параличи черепных нервов, радикулиты и геморрагический инсульт. При интерпретации результатов исследования СМЖ следует помнить, что мононуклеарный плеоцитоз, повышенное содержание белка и положительный результат ПЦР на вирус *varicella-zoster* могут также наблюдаться при неосложненном течении опоясывающего лишая.
  - ◊ Постгерпетическая невралгия: частота этого нередко изматывающего и изнуряющего болевого синдрома у ВИЧ-инфицированных составляет 10–20% (*JAIDS* 2005; 38:111; *JAIDS* 2005; 40:169).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора**
  - ◊ Опоясывающий лишай (дерматомное поражение кожи): фамцикловир 500 мг 3 раза в сутки внутрь, ацикловир 800 мг внутрь 5 раз в сутки или валацикловир 1 г 3 раза в сутки внутрь в течение 7–10 дней. При медленном заживлении высыпаний рекомендуется более длительный курс терапии (см. стр. 182).
  - ◊ При тяжелых кожных поражениях или при поражении внутренних органов: ацикловир в/в 10–15 мг/кг каждые 8 часов до клинического улучшения, затем валацикловир, фамцикловир или ацикловир (в указанных выше дозах) до полного заживления высыпаний.
  - ◊ Острый некроз сетчатки: ацикловир 10 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 10–14 дней, с переходом на прием валацикловира внутрь 1000 мг 3 раза в сутки в течение 6 недель.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Прогрессирующий некроз наружного слоя сетчатки: ганцикловир 5 мг/кг в/в каждые 12 часов плюс фоскарнет 90 мг/кг в/в каждые 12 часов + инъекции в стекловидное тело ганцикловира (2 мг в 0,05 мл) и (или) фоскарнета (1,2 мг в 0,05 мл) 2 раза в неделю.
◊ Предполагаемая резистентность к ацикловиру: фоскарнет в/в 90 мг/кг в/в 2 раза в сутки.
◊ Уменьшение болевого синдрома: габапентин, трициклические антидепрессанты, карбамазепин, пластырь с лидокаином, наркотические анальгетики (эффективны и недостаточно используются).
◊ Ветряная оспа (у взрослых): валацикловир 1000 мг 3 раза в сутки внутрь или ацикловир 800 мг внутрь 5 раз в сутки или фамцикловир 500 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 5–7 дней. При тяжелом течении: ацикловир в/в 10–15 мг/кг каждые 8 часов в течение 7–10 дней, возможен переход на пероральный прием ацикловира после исчезновения лихорадки.

- **Дополнительные сведения**
  ◊ Некоторые специалисты рекомендуют назначать кортикостероиды для предупреждения постгерпетической невралгии (*Ann Int Med* 1996; 125:376), но при ВИЧ-инфекции это делать не рекомендуется (*Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций*).
  ◊ Постгерпетическая невралгия практически не встречается у пациентов моложе 55 лет, даже у пациентов со СПИДом.
  ◊ В случае резистентности к ацикловиру предпочтение отдается фоскарнету (*NEJM* 1993; 308:1448).
  ◊ В сравнительном исследовании пероральной терапии ацикловиром и валацикловиром было выявлено незначительное преимущество валацикловира (*AAC* 1995; 39:1546).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Применение противовирусной терапии при опоясывающем лишае способствует уменьшению продолжительности стадии высыпаний, уменьшению количества новых элементов, уменьшению выраженности системных симптомов, но клинический эффект терапии невелик (и проявляется в основном у пациентов, лечение которых было начато в первые 24 часа от начала клинических проявлений) (*NEJM* 1991; 325:1539). Пациентов в основном беспокоят боли, в том числе обусловленные постгерпетической невралгией, особенно у пожилых пациентов. **Воспалительный синдром восстановления иммунной системы:** утверждается, что опоясывающий лишай составляет 7–12% от всех случаев воспалительного синдрома восстановления иммунной системы, возникает, как правило, через 4 недели после начала АРТ и проявляется типичными дерматомными высыпаниями (*Oral Surg Oral Med Oral Path* 2007; 104:455; *AIDS* 2008; 22:601). Однако сообщалось также о случаях возникновения поперечного миелита, ирита, кератита и типичного дерматомного поражения кожи (*AIDS* 2004; 18:1218; *CID* 2006; 42:418; *Medicine* 2002; 81:213).

ПРОФИЛАКТИКА: см. стр. 78.

Histoplasma capsulatum

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ГИСТОПЛАЗМОЗ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Это заболевание эндемично для Соединенных Штатов Америки, особенно для долин рек Огайо и Миссисипи, для Пуэрто-Рико и для Латинской Америки. Заражение происходит ингаляционным путем; часто происходит бессимптомная диссеминация возбудителя; защиту против инфекции обеспечивает клеточное звено иммунитета. У ВИЧ-инфицированных с количеством лимфоцитов CD4 >300 мкл$^{-1}$ обычно развивается легочная инфекция. При количестве лимфоцитов CD4 <150 мкл$^{-1}$, как правило, возникает диссеминированная инфекция (при этом заражение могло произойти несколько лет назад), для которой характерно полиорганное поражение с развитием общих симптомов, включая лихорадку, потерю веса и повышенную утомляемость. Часто возникает поражение легких, костного мозга, ЖКТ ± ЦНС (*Medicine* 1990; 69:361; *CID* 2005; 40:1122; *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73:576; *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55:195; *Medicine* 2008; 87:193).

ДИАГНОСТИКА. Посевы крови, секрета дыхательных путей (смывов с поверхности бронхов), аспирата костного мозга или материала из очага инфекции положительны в 85% случаев, однако для получения результата требуется от 2 до 4 недель. Обнаружение типичного почкующегося грибка в цитологических препаратах позволяет поставить диагноз на ранней стадии (*Cytopathology* 2010; 21:240). Чаще всего диагноз диссеминированной инфекции *H. capsulatum* устанавливают при выявлении капсулярного полисахаридного антигена в моче и крови (*Trends Microbiol* 2003; 11:488; *Expert*

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Rev Resp Med 2010; 4:427). Величины относительной чувствительности разных диагностических методов при диссеминированной форме заболевания по данным MiraVista Diagnostics: обнаружение полисахаридного капсулярного антигена в моче — 95%; обнаружение антигена в сыворотке крови — 85%; посевы различного материала (включая кровь) — 86% (однако результаты становится известен только через 2–4 недели); гистологическое исследование для обнаружения почкующегося дрожжевого грибка размером 2–4 мкм — 43%. Серологические анализы менее информативны, за исключением случаев заболевания у пациентов с сохраненным иммунитетом. По результатам анализов мочи и крови на полисахаридный капсулярный антиген, выполняемых с интервалом в 3–4 месяца, можно отслеживать эффективность лечения, поскольку уровни антигена снижаются при ответе на терапию и повышаются при рецидиве заболевания. Антиген часто обнаруживается в смывах с поверхности бронхов (полученных при бронхоальвеолярном лаваже) при поражении легких и в СМЖ при менингите (*Ann Intern Med* 1991; 115:936). Набор для обнаружения антигена можно заказать в лабораториях компании Мира Виста (Mira Vista Labs) по телефонам 866-647-2847 или 317-856-2681 или на сайте http://www.miravistalabs.com. Диагноз менингита устанавливается при обнаружении антигена или антител в СМЖ.

ЛЕЧЕНИЕ: см. таблицу 6.4.

Таблица 6.4. Начальное лечение гистоплазмоза

Схемы выбора	Альтернативные схемы
Среднетяжелое или тяжелое течение Липосомальная форма амфотерицина B 3–5 мг/кг/сут в течение 2 недель или до улучшения состояния. Поддерживающая терапия: итраконазол (раствор для приема внутрь) 200 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней, затем 200 мг 2 раза в сутки внутрь. Продолжать поддерживающую терапию до стабилизации количества лимфоцитов на уровне >200 мкл-1, не менее 12 недель.	Амфотерицин B 0,7–1,0 мг/кг/сут (до 2 г/сут) в переходом на прием итраконазола
Нетяжелое течение диссеминированной инфекции Итраконазол (раствор для приема внутрь) 200 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней, затем 200 мг 2 раза в сутки внутрь не менее 1 года.	Липосомальная форма амфотерицина B
Менингит Липосомальная форма амфотерицина B 5 мг/кг/сут в течение 4–6 недель, затем итраконазол (раствор для приема внутрь) 200 мг 2–3 раза в сутки не менее 1 года и до нормализации показателей СМЖ.	

- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Диагноз тяжелой формы диссеминированной инфекции устанавливается при наличии хотя бы одного критерия из следующих: лихорадка >39ºC, артериальная гипотензия, PO_2 <70 торр, потеря веса >5% от исходного, индекс Карновского <70, гемоглобин <100 г/л, количество нейтрофилов <1000 мл$^{-1}$, активность АЛТ >2,5хВГН, креатинин >2хВГН, альбумин <35 г/л или нарушение функции другого органа (*CID* 2000; 30:688; *Ann Intern Med* 2002; 137:105).
  - ◊ В сравнительном клиническом исследовании эффективности амфотерицина B и *Амбизома* при лечении больных СПИДом, в группе, получавшей *Амбизом*, наблюдалось более быстрое снижение температуры и меньше побочных реакций на введение препарата (*AAC* 2001; 45:2354; *Ann Intern Med* 2002; 137:154).
  - ◊ Рекомендации ATS 2011 года: продолжать прием итраконазола больше 1 года, до стабилизации количества лимфоцитов CD4 на уровне >200 мкл$^{-1}$; отслеживать уровни капсулярного антигена гистоплазмы в моче и крови. Хронический гистоплазмоз легких: лечить итраконазолом 200 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 12–24 месяцев и не отслеживать уровень капсулярного антигена (*Am J Resp Crit Care Med* 2011; 183:96).
  - ◊ Вориконазол и позаконазол (800 мг/сут), как правило, активны *in vitro*; опыт их применения у больных СПИДом ограничен, но свидетельствует об эффективности этих препаратов (*Trans Infect Dis* 2005; 7:109; *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:1235; *JID* 2007; 54:319)
  - ◊ Рекомендуется измерять уровень итраконазола в сыворотке крови, который должен превышать 1 мкг/мл. Концентрацию итраконазола в крови следует измерять не раньше, чем через 5 дней от начала приема препарата (лаборатория Сан-Антонио [San Antonio Lab], тел.: 210-567-4131). Это особенно важно, если пациент получает ETR- или NVP-содержащую схему АРТ (*AIDS* 2008; 22:1885).
  - ◊ Итраконазол является препаратом выбора из препаратов группы азолов; он предпочтительнее, чем кетоконазол и флуконазол (*CID* 2006; 42:1289; *CID* 2001; 33:1910). Лучше назначать ит-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

раконазол в форме раствора (суспензии) для приема внутрь. Итраконазол можно применять для начальной терапии гистоплазмоза легкой и средней тяжести без поражения ЦНС, или его можно использовать для поддерживающей терапии после завершения курса индукционной терапии амфотерицином B (*Am J Med* 1995; 98:336).

◊ Не следует откладывать начало АРТ из-за опасений развития воспалительного синдрома восстановления иммунной систему, который возникает редко.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У большинства пациентов наблюдается субъективное и объективное улучшение состояния через неделю после начала лечения. В сравнительном исследовании итраконазола и липосомальной формы амфотерицина были получены сопоставимые показатели частоты излечения (85–86%, однако исчезновение фунгемии через 2 недели наблюдалось у 50% пациентов, получавших итраконазол, и только у 15% пациентов, получавших *Амбизом*) (*AAC* 2001; 45:2354). Изменения титра капсулярного полисахаридного антигена в крови и моче коррелируют с клиническим ответом на терапию и обычно снижаются через 2–4 недели; во время поддерживающей терапии необходимо определять титр антигена в крови и моче каждые 3–6 месяцев, чтобы своевременно диагностировать рецидив. Вероятность неэффективности лечения коррелирует с результатами теста на чувствительность возбудителя к препаратам *in vitro*, особенно это касается флуконазола, активность которого в отношении гистоплазм гораздо ниже по сравнению с итраконазолом (*CID* 2001; 33:1910). Описаны случаи развития пневмонии, увеита, аденита, поражения кожи и абсцесса печени гистоплазменной этиологии, связанные с **воспалительным синдромом восстановления иммунной системы** (*AIDS* 2006; 20:119; *Am J Med* 2005; 118:1038). В одной публикации сообщалось о большом количестве случаев диссеминированного гистоплазмоза, возникающих в первые 6 месяцев от начала АРТ, предположительно вследствие активации латентной формы гистоплазмоза (*JAIDS* 2006; 41:468). В другой публикации сообщалось о четырех пациентах, у которых после начала АРТ (медиана — 45 дней) возникали абсцессы печени, лимфаденит, кишечная непроходимость, увеит и артрит (*AIDS* 2006; 20:119).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схема выбора:** итраконазол 200 мг 2 раза в сутки не менее года (см. «Дополнительные сведения»).
- **Альтернативные схемы:** флуконазол 800 мг/сут внутрь не менее года (применять только при непереносимости итраконазола).
- **Продолжительность терапии.** Результаты недавно проведенного исследования показали, что можно безопасно прекратить профилактический прием противогрибковых препаратов при выполнении следующих условий: 1) >12 месяцев лечения; 2) количество лимфоцитов CD4 >150 мкл$^{-1}$; 3) АРТ не менее 6 месяцев; 4) уровень капсулярного полисахаридного антигена в моче и сыворотке крови <4,1 ед (*CID* 2004; 38:1485).

Isospora belli

Изоспороз

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Типичными клиническими симптомами служат частый водянистый стул ± лихорадка, боли в животе, рвота и истощение. В большинстве случаев заболевание развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$, которые не получали профилактику ТМП-СМК (*HIV Med* 2008; 8:124). Диагноз устанавливается при обнаружении ооцист в мазках кала, окрашенных на кислотоустойчивые микроорганизмы. Это исследование обладает высокой специфичностью и достаточной чувствительностью, однако иногда приходится исследовать несколько образцов кала, взятых в разное время. Диагностические наборы для определения антигена *Isospora* в продажу не поступают.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Острая инфекция**
  - ◊ Схема выбора: ТМП-СМК, 1 таблетка 160/800 мг 2 раза в сутки внутрь (или эквивалентная доза в/в) в течение 10 дней.
  - ◊ Альтернативная схема: пириметамин 50–75 мг/сут внутрь + лейковорин 10–25 мг/сут в течение 10 дней.
  - ◊ Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 10 дней (или другой препарат класса фторхинолонов) — применение возможно, но эти препараты менее эффективны (*Ann Intern Med* 2000; 132:885).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Поддерживающая терапия: регидратация и лечебное питание; АРТ.

- **Дополнительные сведения**
  ◊ Количество лимфоцитов CD4. У пациентов с сохраненным иммунитетом заболевание проявляется диареей, проходящей самостоятельно через 2–3 недели. Пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >300 мкл$^{-1}$ следует лечить как пациентов без иммунодефицита. У больных СПИДом может развиваться тяжелая или персистирующая диарея, которую нужно лечить. Продолжительность курса лечения не установлена.
  ◊ Клиническое улучшение на фоне терапии ТМП-СМК наступает быстро, однако у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ нередко развиваются рецидивы заболевания (*NEJM* 1989; 320:1044; *Ann Intern Med* 2001; 132:885).
  ◊ Возможно, пириметамин не уступает по эффективности ТМП-СМК, однако опыт его применения не столь обширен (*Ann Intern Med* 1988; 109:474).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У больных СПИДом клиническое улучшение на фоне применения ТМП-СМК наступает в течение 2–3 дней (*NEJM* 1986; 315:87; *NEJM* 1989; 320:1044). После исчезновения клинических симптомов выделение возбудителя с калом во внешнюю среду может продолжаться еще длительное время.

JC вирус

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА. (См. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:625). У большинства здоровых людей (70–80%) JC вирус находится в латентной форме в костном мозге, селезенке, миндалинах и т. д. (*Neurol Res* 2006; 28:299). Этот вирус вызывает только прогрессирующую многоочаговую энцефалопатию, для которой наиболее типично стертое начало и медленное прогрессирование неврологических нарушений (в течение нескольких недель или месяцев), инвалидизирующих больного. Это заболевание чаще всего служит осложнением поздних стадий ВИЧ-инфекции, хотя в эпоху ВААРТ заболеваемость ПМЛ в США снизилась более чем в 4 раза (*Neuroepidemiology* 2010; 35:178). **Для ПМЛ характерны**: 1) нарушение когнитивной функции, деменция, судорожные припадки, афазия, нарушения функции черепно-мозговых нервов, атаксия, гемипарез; 2) отсутствие цитоза и нормальное содержание белка в СМЖ; 3) отсутствие лихорадки; 4) количество лимфоцитов CD4 обычно <100 мкл$^{-1}$, однако примерно в трети случаев может быть >200 мкл$^{-1}$; 5) снижение плотности белого вещества мозга на КТ- и МРТ-томограммах; 6) непрерывное прогрессирование неврологических нарушений в течение нескольких недель или месяцев (*CID* 2003; 36:1047; *CID* 2002; 34:103; *Lancet* 1997; 349:1534). Недавно проведенный анализ 54 случаев показал, что у 36 (67%) пациентов отмечалось одновременное возникновение симптомов ПМЛ и ВСВИС, а у 18 (34%) наблюдалось ухудшение течения ранее диагностированной ПМЛ (*Neurology* 2009; 72:1458). У пациентов первой группы (с одновременным возникновением ПМЛ и ВСВИС) интенсивность поражения головного мозга по данным МРТ была меньше и медиана выживаемости была больше (медиана выживаемости в первой и второй группе составила 8,5 и 2,5 недели соответственно). В другом недавно выполненном анализе 47 случаев заболевания частота возникновения ПМЛ составила 1,3/1000 пациенто-лет. Основной фактор риска развития ПМЛ — количество лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$; у 35 (68%) пациентов средняя продолжительность жизни составила 4 месяца (*JID* 2009; 199:77). Из 24 пациентов с ПМЛ, проживших более 5 лет, за которыми наблюдали в среднем в течение 94 месяцев, у 14 (63%) не было инвалидизирующих изменений, или инвалидизация была легкой (*J Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:1288). Для установления **точного диагноза** необходимо выявить характерные особенности анамнеза и типичные изменения на снимках МРТ + обнаружить в биоптате мозга JC вирус методом прямой флюоресценции или типичные включения в олигодендроцитах. Исследование СМЖ методом ПЦР на JC вирус обладает 75–80% чувствительностью и 90–99% специфичностью (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:569).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** эффективного лечения не существует. На фоне АРТ у некоторых пациентов наступает улучшение, у некоторых стабилизация, а у некоторых наблюдается прогрессирование неврологических нарушений. Тем не менее, АРТ показана всем пациентам с ПМЛ, которые ее еще не получают.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Диагностика. Положительный результат исследования СМЖ методом ПЦР при наличии типичных клинических симптомов и данных МРТ достаточен для установления предположительного диагноза ПМЛ. Если результат ПЦР отрицателен, решают вопрос о проведении биопсии головного мозга (в зависимости от вероятности наличия другого заболевания, поддающегося лечению).
  - ◊ Прогноз: медиана продолжительности жизни после установления диагноза ПМЛ составляет 1–4 месяца (*JAIDS* 1992; 5:1030; *NEJM* 1998; 338:1345; *CID* 2002; 34:103; *Neurology* 2009; 72:1458). См ниже «Ответ на лечение».
  - ◊ Исследования эффективности различных препаратов: ни один противовирусный или противовоспалительный препарат не обладает достаточной эффективностью против JC вируса; изучалась эффективность цидофовира, кортикостероидов, альфа-интерферона, амантадина, цитарабина, аденозина, фоскарнета, ганцикловира, цитозина арабинозида, блокаторов серотониновых 5-HT2a-рецепторов (рисперидона, миртазапина, ципразидона и ципрогептадина) (*Science* 2005; 309:381; *AIDS* 2002; 16:1791; *J Neurovirol* 2001; 7:364; *J Neurovirol* 2001; 7:374; *J Neurovir* 1998; 4:324; AIDS 2002; 16:1791; *NEJM* 1998; 338:1345; *AIDS* 2000; 14:517; *J Neurol* 2008; 255:526). В «*Руководстве NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций*» не рекомендуется применение этих препаратов. Единственная рекомендация по лечению данного заболевания — немедленно начинать АРТ пациентам, которые ее не получают, хотя сообщалось, что у 7 пациентов отмечалось хорошее восстановление неврологических функций при лечении кортикостероидами (*Neurology* 2009; 72:1458). По-видимому, для выздоровления важно присутствие специфичных к вирусу JC цитотоксических Т-лимфоцитов (*Neurology* 2009; 73:1551).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Средняя продолжительность жизни больных составляет 1–6 месяцев, однако среди больных ПМЛ наблюдается значительный разброс значений этого показателя — до 19 лет. Описаны случаи спонтанного улучшения у больных, не получавших терапию (*Ann Neurol* 1998; 44:341). Специфическое (этиотропное) лечение ПМЛ с доказанной эффективностью отсутствует, хотя установлено, что АРТ увеличивает продолжительность жизни. В одном исследовании из 31 пациента с ПМЛ, получавшего АРТ, выжило 18 пациентов. Из них у 8 пациентов наблюдалось улучшение, у 6 — ухудшение, а у четверых состояние не изменилось (*J Neurovirol* 1999; 5:421). Согласно результатам анализа 61 случая в Испании, через 6 месяцев были живы 48% больных, а через 36 месяцев — 24% больных. Показатели продолжительности жизни больных, у которых заболевание развилось на фоне восстановления иммунной системы, и больных, у которых заболевание не было связано с ВСВИС, были сопоставимы (*JAIDS* 2008; 49:26). Результаты наблюдений других исследователей были похожими (*JID* 2000; 182:1077; AIDS 1999; 13:1881; *CID* 2000; 30:95; *JAIDS* 2004; 37:1268). По-видимому, для выздоровления важно присутствие специфичных к вирусу JC цитотоксических Т-лимфоцитов (*Neurology* 2009; 73:1507).

Основную роль в возникновении **ПМЛ при воспалительном синдроме восстановления иммунной системы**, по-видимому, играют специфичные к вирусу JC лимфоциты CD4. При гистологическом исследовании может обнаруживаться диффузная мононуклеарная периваскулярная инфильтрация коркового вещества головного мозга в сочетании с положительным результатом гибридизации *in situ* на вирус JC (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1142). В дополнение к этому на МРТ-томограммах головного мозга обнаруживается накопление контрастного вещества (*AIDS* 1999; 13:1426). Однако в одном наблюдении 37 случаев ПМЛ контрастное усиление отмечалось только у 21 (57%) пациента (*Neurology* 2009; 72:1458). На фоне воспалительного синдрома восстановления иммунной системы наблюдались случаи как клинического улучшения течения ПМЛ, так и случаи тяжелого течения ПМЛ, в том числе повлекшие за собой смерть больных (*J Neuroimmunology* 2010; 219:100; *Acta Neuropathol* 2005; 109:449). Лечение прогрессирующих неврологических нарушений, сопровождающихся признаками воспаления на томограммах (отек, контрастное усиление), может включать применение кортикостероидов в высоких дозах или отмену АРТ, однако в «*Руководстве NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций*» решение отменить АРТ расценивается как «способное привести к ухудшению» (*J Neuroimmunology* 2010; 129:100; *Neurology* 2006; 67:1692; *Acta Neuropathol* 2005; 109:449). Тем не менее, сообщалось о случаях значительного улучшения состояния больных на фоне применения стероидных препаратов, в том числе о лечении кортикостероидными препаратами 12 пациентов с ПМЛ, из которых у 7 пациентов отмечалось резкое улучшение состояния (*Neurologist* 2008; 14:321). В руководстве IDSA/NIH/CDC 2009 года

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

предполагается, что применение стероидных препаратов для лечения ПМЛ целесообразно в том случае, если ПМЛ развивается на фоне воспалительного синдрома (*MMWR* 2009; 58 RR4:132).

Microsporidia

Микроспоридиоз (*CID* 2001; 32:331)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Микроспоридии — большая группа микроорганизмов, относящихся к царству грибов; до начала эпохи ВААРТ 20–50% случаев хронической диареи у больных СПИДом были вызваны микроспоридиями. В настоящее время показатели заболеваемости и распространенности микроспоридиоза значительно уменьшились. Типичным клиническим проявлением микроспоридиоза служит появление частого водянистого стула у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$. В одном исследовании (охватившем 10 городов США) было установлено, что среди 737 больных микроспоридиозом доля ВИЧ-инфицированных составила 1,5% (11 человек); медиана количества лимфоцитов CD4 у этих 11 пациентов была 33 мкл$^{-1}$ (диапазон от 3 до 319 мкл$^{-1}$) (*Rev Inst Med Trop* 2007; 49:339).

ДИАГНОСТИКА. Диагноз обычно устанавливается при исследовании кала методом световой микроскопии; для обнаружения спор применяют люминесцентные красители — калькофлуор белый, *Chromatope 2R* или *Uvitex 2B* (*NEJM* 1992; 326:161; *Ann Trop Med Parasitol* 1993; 87:99; *Adv Parasitol* 1998; 40:351). Данная методика обладает 100% чувствительностью и 80% специфичностью (*J Clin Microbiol* 1998; 36:2279). К микроспоридиям принадлежат большое количество микроорганизмов, среди которых известны только два микроорганизма, способные вызвать диарею: *Enterocytozoon* (*Septat*a) *intestinali*s, который обнаруживается у 10–20% больных микроспоридиозом, и *E. bieneusi*, который обнаруживается в 80–90% случаев. В настоящее время разработан метод ПЦР для выявления *E. bieneusi* (*Am J Trop Meg Hyg* 2008; 99:579). Помимо поражения кишечника, микроспоридии могут вызывать энцефалиты, поражение глаз, миозиты, синуситы, холангиопатию и диссеминированную инфекцию (*CID* 1994; 19:517; *Adv Parasitol* 1998; 40:321).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:**
  - ◊ Оптимальный режим лечения: АРТ, на фоне которой удается достичь адекватного вирусологического ответа и повышения количества лимфоцитов до уровня >100 мкл$^{-1}$.
  - ◊ *E. bieneusi*: фумагиллин 20 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней (рекомендация дается на основании результатов двух контролируемых исследований, в которых была показана эффективность этого препарата) (*AAC* 2000; 44:168; *NEJM* 2002; 346:1969; *AIDS* 2000; 14:1341). В США продается под названием *Флизинт* (Flisint) производства компании Sanofi-Aventis, Франция.
  - ◊ Нитазоксанид (1000 мг 2 раза в сутки внутрь во время еды в течение 60 дней) также рекомендуется некоторыми специалистами, однако эта рекомендация не поддержана «*Руководством NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций*». (Минимальная эффективность при низком количестве лимфоцитов CD4.)
  - ◊ *E. intestinalis*: албендазол (400 мг 2 раза в сутки внутрь до достижения количества лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$) рекомендуется для начальной терапии кишечной и диссеминированной формы микроспоридиоза, вызванного не *E. bieneusi* (см. «Дополнительные сведения», первый пункт и стр. 186).
  - ◊ Симптоматическое лечение с использованием пищевых добавок и противодиарейных препаратов (дифеноксилат/атропин [*Ломотил*], лоперамид и др.).
  - ◊ При поражении глаз: глазные капли — фумидил В в изотоническом солевом растворе, 3 мг/мл (фумагиллин 70 мг/мл), по 2 капли каждые 2 часа в течение 4 дней, затем по 2 капли 4 раза в сутки. Продолжать неопределенно долго до исчезновения клинических симптомов и стабильного увеличения количества лимфоцитов CD4 до уровня >200 мкл$^{-1}$. Для лечения системной инфекции к терапии следует добавить албендазол в дозе 400 мг 2 раза в сутки внутрь.
  - ◊ Диссеминированная форма микроспоридиоза, вызванная не *E. bieneusi* и не *V. corneae*: албендазол 400 мг 2 раза в сутки внутрь до стабильного увеличения количества лимфоцитов CD4 до уровня >200 мкл$^{-1}$.
- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Албендазол рекомендуется назначать для лечения диссеминированной формы микроспоридиоза (кроме поражения глаз), вызванной любым возбудителем из группы микроспоридий, за исключением *E. bienuesi* (руководство NIH/CDC/IDSA 2008 г.).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- ◊ Эффективность фумагиллина доказана результатами двух контролируемых исследований схем лечения микроспоридиоза, вызванного *E. bieneusi* (*NEJM* 2002; 346:1963; *AIDS* 2000; 14:1341).
- ◊ Эффективность албендазола установлена только для инфекций, вызванных *E. intestinalis* (10–20% случаев микроспоридиоза).
- ◊ Сообщалось об отдельных случаях успешного применения итраконазола, флуконазола, нитазоксанида, нитрофурантоина, атоваквона и метронидазола (*CID North Am* 1994; 8:483).
- ◊ Наиболее эффективно восстановление иммунной системы с повышением количества лимфоцитов CD4 до уровня >100 мкл$^{-1}$, особенно для 80–90% больных микроспоридиозом, вызванным *E. bieneusi* (*Lancet* 1998; 351:256; *AIDS* 1998; 12:35; *J Clin Microbiol* 1999; 37:421: *JAIDS* 2000; 25:124).
- ◊ Внекишечные формы микроспоридиоза: *E. bellum* вызывает синуситы и диссеминированную форму заболевания; *E. cuniculi* — поражение ЦНС, конъюнктивы, почек, легких; *T. hominis* и *Braciola* — миозиты.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. При увеличении количества лимфоцитов CD4 до уровня >100 мкл$^{-1}$ симптомы исчезают. При лечении фумагиллином микроспоридиоза, вызванного *E. bieneusi*, улучшение наступает на 4 неделе, когда у пациента пропадает потребность в приеме лоперамида и в кале перестают обнаруживаться микроспоридии (*NEJM* 2002; 346:1963).

Контагиозный моллюск

ВОЗБУДИТЕЛЬ: вирус контагиозного моллюска, ДНК-поксвирус (оспенная группа)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.Папулы куполообразной формы, с пупковидным вдавлением в центре. По цвету папулы могут не отличаться от окружающей кожи или приобретают розовый или молочно-белый оттенок. Высыпания могут возникать на любых участках кожи, за исключением ладоней и подошв. Чаще всего высыпания располагаются на лице (в области нижней челюсти), шее и наружных половых органах. Элементы обычно не превышают 5 мм в диаметре; крайне редко встречаются элементы более сантиметра в диаметре (гигантский моллюск).

ДИАГНОЗ можно подтвердить с помощью микроскопии мазка, обработанного КОН или окрашенного по Тцанку, или с помощью гистологического исследования биоптата, в котором выявляются типичные интраэпидермальные включения. При электронной микроскопии обнаруживаются крупные, похожие на кирпичики, вирусы, напоминающие вирус оспы. Вирус не культивируется.

ЛЕЧЕНИЕ. Стандартное лечение включает механическое удаление отдельных элементов, применение препаратов местно и АРТ. Отдельные элементы выскабливают острой кюреткой, удаляют методами криотерапии, электрокоагуляции (*Sex Transm Infect* 1999; 75[suppl 1]:S80), химической коагуляции (трихлоруксусной кислотой, кантаридином, подофиллином, 5-фторурацилом, третиноином, нитратом серебра, фенолом), местно обрабатывают имиквимодом или цидофовиром. На фоне эффективной АРТ высыпания, как правило, исчезают (*Eur J Dermatol* 1999; 9:211). В систематическом Кокрановском обзоре был сделан вывод о том, что ни один метод терапии не «является в достаточной мере эффективным» (*Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004767). Сообщалось о крайне успешном случае лечения очень тяжелого и рефрактерного к лечению контагиозного моллюска паклитакселом в/в (100 мг/м^2, 108 мг), который вводили 4 раза с интервалом 21 день (*HIV Med* 2010; 18:169).

Mycobacterium avium complex

Диссеминированная форма МАК-инфекции

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.Микобактерии, относящиеся к комплексу *M. avium*, широко распространены в окружающей среде и попадают в организм человека воздушно-капельным путем (в легкие) или с пищей и водой (в ЖКТ). Они довольно часто служат причиной развития хронических заболеваний легких у в остальном здоровых людей и вызывают диссеминированную инфекцию без поражения легких у больных СПИДом. Передача возбудителя от человека человеку маловероятна. Заболеваемость диссеминированной МАК-инфекцией среди пациентов с количеством лимфоцитов <100 мкл$^{-1}$, не получающих АРТ и химиопрофилактику МАК-инфекции, составляет 20–40% (*JID* 1992; 165:1082). У пациентов, получающих АРТ и химиопрофилактику МАК-инфекции, данный показатель снижается до 2,5/1000 пациенто-лет (*AIDS* 2010; 24:1549).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Типичными симптомами МАК-инфекции у больных СПИДом служат лихорадка, ночные поты, потеря веса, диарея и боли в животе. Заболевание обычно развивается у пациентов, у которых количество лимфоцитов не превышает 50 мкл$^{-1}$ (*JID* 1997; 176:126; *JID* 1994; 170:1601; *Lancet Infect Dis* 2004; 4:557). Анализы крови, как правило, выявляют анемию и повышенную активность щелочной фосфатазы. Для установления диагноза необходимо выделить культуру возбудителя из стерильной в норме биологической жидкости или ткани, кроме легочной; посев крови обладает 90–95% чувствительностью при использовании сред *Bactec 12B* или *13A*, однако для получения окончательных результатов требуется 7–14 дней. Крайне редко возникает необходимость в биопсии печени, костного мозга, лимфатических узлов. Посевы мокроты и кала не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью (*JID* 1994; 168:1045; *JID* 1994; 169:289)

Легочная форма МАК-инфекции (редко встречающаяся у ВИЧ-инфицированных): легочный инфильтрат (затенение) на рентгенограмме легких + рост микобактерий в посевах ≥2+ и не менее одного положительного результата мазка на кислотоустойчивые бактерии (*Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:2041).

ЛЕЧЕНИЕ

- Схемы выбора: Кларитромицин 500 мг внутрь 2 раза в сутки + этамбутол 15 мг/кг/сут внутрь. Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$, или с высокой концентрацией микобактерий в крови (>200 КОЕ/мл), или в отсутствие эффективной АРТ можно назначить третий препарат — рифабутин в дозе 300 мг/сут внутрь (доза должна быть скорректирована с учетом принимаемых пациентом препаратов из групп ННИОТ или ИП, см. www.mmhiv.com/link/CDC-TB-HIV). Возможно, полезно проводить мониторинг сывороточных концентраций препаратов по причине сложности лекарственных взаимодействий (*Pharmacotherapy* 2011; 31:439) (см. стр. 210).
- Альтернативная схема: азитромицин 500–600 мг/сут + этамбутол 15 мг/кг/сут внутрь ± рифабутин (см. стр. 200).
- Альтернативными «третьими препаратами» могут быть: 1) левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в сутки; 2) ципрофлоксацин 500–750 мг внутрь 2 раза в сутки; 3) моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки; 4) стрептомицин 1 г в/в или в/м 1 раз в сутки; 5) амикацин 10–15 мг/кг/сут в/в.
- АРТ: у ранее не получавших АРТ пациентов следует рассмотреть возможность начала АРТ через 2 недели после начала лечения МАК-инфекции, чтобы уменьшить лекарственные взаимодействия, количество принимаемых препаратов и риск развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы. По результатам исследования ACTG, в котором изучался вопрос о начале АРТ (ACTG 5164), был сделан вывод о том, что АРТ следует начинать в течение 2 недель после начала лечения нетуберкулезной оппортунистической инфекции (*PLoS Med* 2009; 4:e5575).

Неэффективность лечения (определяется как отсутствие клинического ответа на терапию + положительный результат посевов крови через 4–8 недель от начала терапии).

- Необходимо определить чувствительность возбудителя к препаратам и назначить новую схему лечения, которая должна включать два новых препарата, к которым возбудитель оказался чувствителен *in vitro*. Целесообразность продолжения терапии макролидом при выявленной резистентности *in vitro* не установлена.
- Возможные препараты: рифабутин, амикацин и хинолоны (левофлоксацин, ципрофлоксацин или моксифлоксацин). Некоторые специалисты рекомендуют включать в схему лечения препарат для парентерального введения (амикацин или стрептомицин), руководствуясь опытом лечения МАК-инфекции у не инфицированных ВИЧ пациентов (*Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367).
- Данных, свидетельствующих об эффективности этих рекомендаций при лечении пациентов с МАК-инфекцией, у которых была неэффективна начальная схема терапии, крайне мало (*Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков*). Опыт ведения пациентов в такой клинической ситуации ограничен и не отличается успешностью (*CID* 1999; 18 Suppl 3:S237; *CID* 1999; 28:1080; *JID* 1997; 176:1225; *CID* 1999; 29:125; *JID* 1998; 178:1446; *Ann Intern Med* 1990; 113:358).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Ожидается, что через 2–4 недели уменьшится лихорадка и снизится концентрация возбудителя в крови. Если через 4–8 недель нет клинического улучшения, необходимо взять кровь на посев. Обнаружение возбудителя в крови через 4–8 недель от начала терапии свидетельствует о неэффективности проводимого лечения. Необходимо отличать неэффективность терапии

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

МАК-инфекции, которая сопровождается МАК-бактериемией, от обострения МАК-инфекции, связанного с воспалительным синдромом восстановления иммунной системы, при котором посевы крови отрицательны (см. ниже).

Дополнительные сведения

- **При тяжелом течении заболевания** назначают комбинацию трех препаратов, но неясно, какой препарат лучше всего использовать в качестве «третьего препарата» (см. выше). Исследования показали, что при использовании рифабутина в качестве третьего препарата наблюдается увеличение продолжительности жизни и уменьшение риска развития резистентности (*CID* 1999; 28:1080; *CID* 2003; 37:1234). Помимо рифабутина, в качестве «третьего препарата» могут назначаться левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин, стрептомицин и амикацин, однако данных, подтверждающих их эффективность, крайне мало (*NEJM* 1996; 335:377; *CID* 1997; 25:621; *JID* 1993; 168:112). Если пациент еще не получает АРТ, начните АРТ примерно через 2 недели (*PloS Med* 2009; 4:e5575).
- **Лекарственные взаимодействия кларитромицина:** AUC кларитромицина увеличивается при одновременном приеме с ингибиторами протеазы: IDV (на 50%), RTV (на 75%), FPV (на 18%), LPV/r (на 77%), ATV (на 94%), TPV (на 19%), NVP (на 26%), DRV (на 57%) и SQV (на 177%). Пациентам с удлиненным интервалом QT кларитромицин нельзя назначать одновременно с SQV/r. Тем не менее, по-видимому, нет необходимости в коррекции дозы кларитромицина при одновременном применении с этими препаратами, за исключением одновременного применения с ATV, когда кларитромицин следует назначить в половинной дозе или заменить на другой препарат. Еще одну опасность представляет риск удлинения интервала QTc при одновременном приеме кларитромицина с LPV/r или RTV у пациентов с почечной недостаточностью. Эфавиренз снижает концентрации кларитромицина на 39% — необходимо тщательно следить за ответом на терапию или назначить азитромицин (*NEJM* 1996; 335:428). AUC NVP увеличивается на 26%, а AUC кларитромицина уменьшается на 30% — необходимо отслеживать ответ на терапию. При одновременном применении с этравирином AUC ETR увеличивается на 42%, а AUC кларитромицина уменьшается на 39% — необходимо отслеживать ответ на терапию или назначить азитромицин (*NEJM* 1996; 335: 428). При одновременном применении с MVC назначить маравирок в дозе 150 мг 2 раза в сутки.
- **Рифабутин** назначают в дозе 300 мг/сут; при комбинации с кларитромицином или флуконазолом доза рифабутина не должна превышать 300 мг/сут. Необходимо учитывать взаимодействие рифабутина с ИП и ННИОТ (см. таблицы 5.70 и 6.9).
- **Чувствительность возбудителя *in vitro*** к кларитромицину и азитромицину следует определять у всех пациентов. Резистентность возбудителя чаще всего обнаруживается у пациентов, ранее получавших макролиды (*NEJM* 1996; 335:392; *CID* 1998; 27:1369; *JID* 2000; 181:1289; *NEJM* 1996; 335; *JID* 1998; 178:1446; *CID* 1999; 28:1080; *JID* 1997; 176:1225; *CID* 1999; 29:125; *CID* 1998; 27:1278; *CID* 2000; 31:1245) При исследовании чувствительности радиометрическим методом с использованием сред Bactec пороговое значение концентрации кларитромицина составляет 32 мкг/мл, а азитромицина — 256 мкг/мл. Неясно, есть ли клиническая польза от продолжения применения этих препаратов, несмотря на установленную резистентность к ним возбудителя.
- **Сравнительная эффективность кларитромицина и азитромицина:** в одном исследовании сравнивалась эффективность этих двух препаратов по продолжительности бактериемии. На фоне приема кларитромицина посевы крови быстрее становились отрицательными (*CID* 1998; 27:1278; *AAC* 1999; 43:2869). Тем не менее, результаты другого крупного сравнительного исследования эффективности азитромицина в дозе 600 мг/сут и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки (оба препарата назначались в комбинации с этамбутолом) показали одинаковую эффективность этих препаратов (*CID* 2000; 31:1254).
- **Аспирин или НПВС** часто эффективны в качестве симптоматической терапии.
- **Восстановление иммунной системы:** поддерживающую терапию можно прекратить при стабилизации количества лимфоцитов CD4 на уровне >100 мкл$^{-1}$ в течение 6 месяцев, при условии приема препаратов не менее года и отсутствия клинических симптомов.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ОБОСТРЕНИЕ МАК-ИНФЕКЦИИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ: 1) иммунный статус и сроки: наиболее часто развивается в первые 8 месяцев (обычно через 1–3 месяца) после начала АРТ у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$, хорошим иммунологическим ответом на АРТ с повышением количества лимфоцитов CD4 до уровня >100 мкл$^{-1}$ и быстрым вирусологическим ответом (*Lancet* 1998; 351:252; *JAIDS* 1999; 20:122; *Ann Intern Med* 2000; 133:447; *CID* 2004; 38:1159; *JAIDS* 2009;46:456); 2) типичные клинические проявления: лихорадка и, как правило, очаговый воспалительный процесс, обычно шейный лимфаденит, но может развиваться также медиастинальный лимфаденит (средостения), мезентериальный лимфаденит (брыжейки), перикардит, остеомиелит, кожные абсцессы, инфекционное поражение ЦНС, гранулема печени, абсцесс грудного отдела позвоночника, паротит, псоас-абсцесс (абсцесс в клетчатке, окружающей поясничную мышцу), перитонит, холестатическое поражение печени и т. д. (*Ann Intern Med* 2000; 133:447; *CID* 2004; 38:461; *CID* 2004; 38:1159; *CID* 2005; 41:1483; *Medicine* 2002;81:213; *Lancet Infect Dis* 2005; 5:361). В одном эпидемиологическом исследовании было выявлено 43 пациента, у которых развилась МАК-инфекция на фоне восстановления иммунной системы, что составило 3% от всех пациентов, получавших АРТ на период исследования. Основными клиническими проявлениями МАК-инфекции у таких пациентов были периферический лимфаденит, очаги инфекции в грудной полости и очаги инфекции в брюшной полости. Медиана количества лимфоцитов CD4 до начала АРТ составила 20 мкл$^{-1}$, а на момент развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы — 120 мкл$^{-1}$. Посевы крови при обострении МАК-инфекции на фоне восстановления иммунной системы обычно отрицательны (*J Med Microbiol* 2010; 59:1365). Целенаправленное лечение МАК-инфекции не влияло на исход заболевания; у 8 из 9 пациентов наблюдалось улучшение на фоне терапии преднизоном (*CID* 2005; 41:1483).

ЛЕЧЕНИЕ

- Продолжать АРТ.
- Продолжать лечение МАК-инфекции.
- Назначить НПВС для лечения воспалительного синдрома восстановления иммунной системы; в тяжелых случаях может потребоваться назначение преднизона в дозе 20–60 мг/сут с постепенным снижением дозы под контролем клинической симптоматики.

Mycobacterium tuberculosis (туберкулез)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ. Заражение возбудителем туберкулеза обычно происходит ингаляционным путем от больного туберкулезом легких или гортани. Иммунный ответ обычно сдерживает рост возбудителя, в результате туберкулезная инфекция протекает в латентной форме. Туберкулез развивается либо в результате прогрессирования заболевания сразу после инфицирования (первичный туберкулез), либо в результате активации латентной инфекции (*MMWR* 2003; 52, RR11:1). Распространенность латентного туберкулеза в США составляет 4–5% (*MMWR* 2007; 56:245). До эпохи ВААРТ ВИЧ-инфекция повышала ежегодный риск развития активной формы туберкулеза у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией в 3–12 раз. Первичный туберкулез встречается тоже достаточно часто, составляя треть от всех случаев туберкулеза (*MMWR* 2003; 52RR-10:1; *NEJM* 2004; 350:2060). ВИЧ-инфекция повышает риск развития туберкулезом у всех пациентов, независимо от иммунологической категории (*JID* 2005; 19:150), однако клинические проявления туберкулеза зависят от количества лимфоцитов CD4. У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$ поражение легких «типично» для туберкулеза, у них происходит формирование инфильтратов в верхних долях легких ± образование каверн. Среди пациентов, у которых количество лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$, намного чаще развивается внелегочный туберкулез — туберкулезный плеврит, перикардит, менингит и диссеминированная форма; на рентгенограмме грудной клетки, как правило, обнаруживаются инфильтраты в нижних и средней долях, либо множественные милиарные очаги, обычно без образования полостей (каверн). Гистологическая картина также отличается, поскольку у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции формирования гранулем практически не происходит. Новая форма туберкулеза как проявления воспалительного синдрома восстановления иммунной системы является результатом усиления клинических симптомов текущего активного туберкулеза при восстановлении иммунной системы, что выражается в появлении общих симптомов туберкулеза и очагов воспаления (обсуждается далее) (*CID* 1997; 25:242;

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Medicine 1991; 70:384). Туберкулез способствует повышению вирусной нагрузки и ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции (*Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:129; *Am J Respir Crit Care Med* 1993; 148:1293).

ДИАГНОСТИКА. Стандартные методы диагностики латентного туберкулеза — кожная туберкулиновая проба и методы, основанные на высвобождении гамма-интерферона (см. стр. 62). Примерно у четверти ВИЧ-инфицированных пациентов с активным туберкулезом получают ложноотрицательные результаты обследования на туберкулез (Ann Intern Med 2007; 146:340). Ранняя диагностика и лечение туберкулеза у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции определяют прогноз заболевания (Lancet Infect Dis 2009; 5:e5575). Стандартный метод диагностики активного туберкулеза легких — исследование трех проб утренней мокроты, собираемых три дня подряд. Выполняются посевы мокроты и микроскопия мазков, окрашенных на кислотоустойчивые бактерии. Если мокрота не откашливается, то либо выполняют бронхоскопию, во время которой получают образец бронхиального секрета, либо стимулируют отхождение мокроты. Чувствительность мазка на кислотоустойчивые бактерии составляет 50%, она одинакова как для ВИЧ-инфицированных, так и для не инфицированных ВИЧ пациентов, и не зависит от того, какая мокрота используется для анализа (откашливаемая, индуцированная или бронхиальный секрет, полученный при бронхоскопии) (Chest 1992; 101:1211; Chest 1992; 102:1040; Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:2238). Недавно появилась новая тест-система Xpert для выявления M. tuberculosis на основе молекулярных методов диагностики, которая одновременно выявляет микобактерию и оценивает ее резистентность к рифампину в течение 2 часов с минимальными трудозатратами. Результаты приведены в таблице 6.5 (NEJM 2010; 363:1005).

Таблица 6.5. Сравнение результатов молекулярной тест-системы Xpert для выявления M. tuberculosis с результатами окрашивания мазков на КУБ и посевов

Категория	Результаты
Посев положителен Мазок отрицателен Посев положителен	723/741 (97,6%) 157/177 (90,2%) 12/616 (2,0%)
Чувствительность к рифампину Резистентен* Чувствителен	 200/205 (97.5%) 506/506 (100%)

* ТБ-МЛУ (резистентный к изониазиду и рифампину) 200/205 (97,5%)

Исследования чувствительности возбудителя: все выделенные в посевах штаммы микобактерий туберкулеза должны быть исследованы на чувствительность к пяти препаратам первой линии: изониазиду, рифампину, этамбутолу, пиразинамиду и стрептомицину. Туберкулиновые кожные пробы и тесты с высвобождением гамма-интерферона часто дают ложноотрицательные результаты, вероятность которых находится в обратной зависимости от количества лимфоцитов CD4: ложноотрицательные результаты наблюдаются у примерно 65% больных СПИДом с активной формой туберкулеза (*JID* 1992; 166:194). Положительные результаты посевов на *M. tuberculosis* обладают чувствительностью, близкой к 100%, и специфичностью 97% (*CID* 2001; 31:1390).

В настоящее время пациентам с нелеченой ВИЧ-инфекцией и предположительным диагнозом активного туберкулеза рекомендуется как можно скорее начинать противотуберкулезную терапию, а сроки начала АРТ определяются количеством лимфоцитов CD4. Для того чтобы увеличить охват ранним лечением туберкулеза, ВОЗ рекомендует в регионах с высокой распространенностью туберкулеза применять алгоритм «Критерии подозрения на туберкулез» («TB suspect criteria»), которые включают: 1) кашель в течение 2 недель; 2) при отсутствии кашля — ночную потливость (температура >37,5°), одышку вследствие плевральных выпотов или перикардита, увеличение шейных или подмышечных лимфатических узлов, психические нарушения или изменения на рентгенограмме органов грудной клетки. Таким пациентам следует выполнить мазок мокроты на КУБ и, если он отрицателен, рентгенограмму органов грудной клетки. Показания к началу противотуберкулезной терапии: 1) положительный результат мазка мокроты на КУБ, или 2) изменения на рентгенограмме грудной клетки, подозрительные на туберкулез, или 3) клинические симптомы, подозрительные на туберкулез (ВОЗ 2009; www.mmhiv.com/link/2009-WHO-TB). Необходимо подчеркнуть, что такой подход предназначен для применения в регионах с высокой распространенностью туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Применение данного алгоритма в соответствующих регионах привело к существен-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ному увеличению 8-недельной выживаемости по сравнению со стандартной клинической практикой (83% и 68% соответственно) (*Lancet Infect Dis* 2011; 11:533). Обратите внимание, что проведение тестирования на ВИЧ «на местах оказания помощи» привело к резкому увеличению количества выявляемых ВИЧ-инфицированных, и такие же надежды возлагаются на молекулярную диагностику туберкулеза (*PLoS One* 2011; 6:E18502).

- **Основные исследования, в которых изучался вопрос о сроках начала АРТ**
  - ◊ **ACTG 5221 STRIDE** (Havilar, конференция CROI 2011 г.; тезисы 38)**:** в этом исследовании сравнивались результаты раннего и отсроченного начала АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом. В исследование включались пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <250 мкл$^{-1}$, которые были стратифицированы на подгруппы с количеством лимфоцитов CD4 ≥50 мкл$^{-1}$ и <50 мкл$^{-1}$ и получали стандартную противотуберкулезную терапию + АРТ, начинавшуюся либо «немедленно» (<2 недель), либо «рано» (через 8–12 недель). Все участники получали стандартную рифампин-содержащую схему противотуберкулезной терапии, химиопрофилактику ТМП-СМК и EFV/TDF/FTC. Результаты через 48 недель приведены в таблице 6.6.
  - ◊ **В исследовании SAPiT** сравнивались результаты лечения 429 нелеченых ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом, у которых медиана исходного количества лимфоцитов CD4 составляла 150 мкл$^{-1}$ (конференция CROI 2011 г.; тезисы 39 LB). Частота наступления стадии СПИДа или смерти среди пациентов с исходным количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$ составила 8,5/100 пациенто-лет при раннем начале АРТ (в первые 4 недели противотуберкулезного лечения) и 26,3/100 пациенто-лет при позднем начале АРТ (в первые 4 недели фазы продолжения противотуберкулезной терапии). Частота восстановления иммунной системы составила 47% в группе раннего начале АРТ и 10% в группе позднего начала АРТ. У пациентов с исходным количеством лимфоцитов CD4 >50 мкл$^{-1}$ значимой пользы от раннего начала АРТ не отмечалось, зато у них чаще развивался ВСВИС (ОР=2,2; p=0,02). Исследователи сделали вывод о том, что пациентам с исходным количеством лимфоцитов <50 мкл$^{-1}$ следует начинать АРТ в первые 4 недели противотуберкулезного лечения, а у пациентов с исходным количеством лимфоцитов CD4 >50 мкл$^{-1}$ можно начинать АРТ через 4 недели фазы продолжения противотуберкулезной терапии, поскольку такая отсрочка не сопровождается значимыми рисками.
  - ◊ **Исследование CAMELIA:** открытое рандомизированное исследование раннего и позднего начала АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом. Пациенты с положительными результатами мазков мокроты на КУБ, получавшие стандартную противотуберкулезную терапию, были рандомизированы в группы раннего начала АРТ (через 2 недели после начала противотуберкулезной терапии) и позднего начала АРТ (через 8 недель после начала противотуберкулезной терапии). Схема АРТ была стандартной: d4T/3TC/EFV. Смертность в группе раннего начала АРТ составила 8,3/100 пациенто-лет, а в группе позднего начала АРТ — 13,8/100 пациенто-лет (раннее начало лечения снижало смертность на 38%) (*JID* 2007; 196.S1:S46). В клинических стандартах ВОЗ 2010 года рекомендуется начинать АРТ через 2–8 недель после начала противотуберкулезной терапии. Обратите внимание, что результаты исследований STRIDE, CAMELIA и SAPiT свидетельствуют о безопасности и эффективности раннего начала АРТ, несмотря на повышение риска развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы.

Рекомендации, основанные на результатах исследований CAMELIA, SAPiT и STRIDE:

- **Туберкулез обнаружен у пациента, уже получающего АРТ:**
  - ◊ Немедленно начать стандартную противотуберкулезную терапию. Возможно, потребуется заменить схему АРТ* по причине лекарственных взаимодействий.
- **Туберкулез обнаружен у пациента, еще не получающего АРТ:** немедленно начать стандартную противотуберкулезную терапию. Сроки начала АРТ* зависят от количества лимфоцитов CD4. Схема АРТ составляется с учетом лекарственных взаимодействий с одновременно принимаемыми противотуберкулезными препаратами.
  - ◊ Количество лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$: начать АРТ* в течение 2 недель.
  - ◊ Количество лимфоцитов CD4 >50 мкл$^{-1}$: начать АРТ* через 8 недель противотуберкулезной терапии (или вскоре после этого срока). При тяжелом течении ВИЧ-инфекции начать АРТ* через 2–4 недели противотуберкулезной терапии.
  - ◊ Беременность: начать противотуберкулезную терапию немедленно и АРТ как можно раньше (см. ниже).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Количество лимфоцитов CD4 >50 мкл$^{-1}$ и тяжелые осложнения ВИЧ-инфекции: начать АРТ* через 2–4 недели противотуберкулезной терапии.

* Как правило, назначают EFV-содержащую схему АРТ в комбинации со стандартной схемой противотуберкулезной терапии, включающей рифампин. Если схема АРТ содержит ИП/r, следует применять рифабутин (см. стр. 339).

ЛЕЧЕНИЕ: см. таблицы 6.7–6.15. Источник: Официальные клинические стандарты ATS, CDC и IDSA по лечению туберкулеза (*Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603; www.mmhiv.com/link/2005-CDC-TB; *Lancet ID* 2007; 6:710) и клинические стандарты DHHS 2008 года по лечению оппортунистических инфекций.

- **Стандартные принципы лечения туберкулеза.** При предположительном диагнозе активной формы туберкулеза лечение следует начинать сразу, не дожидаясь получения результатов диагностических тестов. Применяемые схемы лечения туберкулеза не зависят от наличия ВИЧ-инфекции. Прием препаратов должен осуществляться в присутствии медработника («стратегия DOT»), предпочтительнее с одновременным предоставлением других необходимых видов медицинской и социальной помощи («усиленная стратегия DOT»). Стандартная схема лечения при наличии чувствительных к препаратам микобактерий туберкулеза: двухмесячный курс лечения изониазидом, рифамицином, пиразинамидом и этамбутолом (фаза индукции), затем четырехмесячный курс изониазида и рифамицина (фаза продолжения терапии), в общей сложности лечение продолжается в течение 6 месяцев (см. таблицу 6.7) (*MMWR* 2005; 54 RR 12:1). Прием этамбутола можно прекратить до истечения двух месяцев, если возбудитель чувствителен к изониазиду, рифамицину и пиразинамиду (*MMWR* 2003; 52 RR 11:1). Показания к увеличению продолжительности фазы продолжения терапии до 7 месяцев (соответственно, всего курса лечения до 9 месяцев): кавернозный туберкулез, обнаружение возбудителя в посевах мокроты через 2 месяца от начала терапии, а также внелегочный туберкулез (индивидуально); некоторые специалисты рекомендуют увеличить продолжительность фазы продолжения терапии до 7–10 месяцев (всего курса лечения до 9–12 месяцев) при туберкулезном поражении ЦНС, а также при поражении костей и суставов (*MMWR* 2003; RR 11:1).

Таблица 6.6. Сроки начала АРТ у ВИЧ-инфицированных, больных туберкулезом: результаты исследования STRIDE

	ТБ/ВИЧ «немедленное» начало АРТ n=405	ТБ/ВИЧ «раннее» начало АРТ n=405
Начало АРТ (медиана)	10 дней	10 недель
Конечные результаты* (48 недель) CD4 50 мкл-1 CD4 >50 мкл-1	13,0% 15,5% 11,5%	16,1% 26,6%† 10,3%
ВСВИС	11,0%	5,0%†

* Частота возникновения СПИД-индикаторного заболевания или наступления смерти
† p = 0,02

Авторы рекомендуют начинать АРТ ВИЧ-инфицированным пациентам с туберкулезом при количестве лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$ в первые 2 недели от начала противотуберкулезной терапии.

- **Важные факты**
  - ◊ EFV-содержащая схема АРТ в сочетании со стандартной схемой противотуберкулезной терапии, включающей рифампин в стандартной дозе — наиболее предпочтительный вариант лечения.
  - ◊ DOT: результаты лечения значимо улучшаются при применении «усиленной стратегии DOT», когда больной не только принимает противотуберкулезные препараты в присутствии медработника, но также получает другие необходимые виды медицинской и социальной помощи (*MMWR* 2004; 53 RR-15:12).
  - ◊ Периодический прием препаратов: во время фазы индукции пациент может получать противотуберкулезные препараты 7 дней в неделю, 5 дней в неделю или 3 дня в неделю; во время фазы продолжения терапии пациенты также могут принимать препараты не каждый день, в частности, пациенты с количеством лимфоцитов CD4 >100 мкл$^{-1}$ могут принимать препараты 2 раза в неделю.
  - ◊ Этамбутол: если выделенный штамм чувствителен к пиразинамиду, изониазиду и рифампину, допустимо отменить этамбутол.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Рифампин/рифабутин: единственные противотуберкулезные препараты первого и второго ряда, вступающие в значимые лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами.

◊ Дозы: завершение очередной фазы терапии происходит после получения пациентом определенного количества доз противотуберкулезных препаратов (см. таблицу 6.8), а не после истечения определенного времени.

◊ Продолжительность терапии: стандартный курс терапии продолжается 6 месяцев (фаза индукции четырьмя препаратами (2 месяца) + фаза продолжения терапии двумя препаратами (4 месяца)) (см. таблицу 6.7). Фаза продолжения терапии продлевается до 7 месяцев, если возбудитель продолжает обнаруживаться в посевах мокроты через 2 месяца от начала терапии, а также при кавернозном туберкулезе. При туберкулезе ЦНС и костно-суставном туберкулезе общая продолжительность курса лечения составляет 9–12 месяцев.

Таблица 6.7. Лечение туберкулеза, чувствительного к противотуберкулезным препаратам

Препараты	Фаза 1 (фаза индукции, 8 недель) Количество доз, продолжительность	Фаза 2 (фаза продолжения терапии)* Схема, количество доз, минимальная продолжительность
	8 недель	16 недель*
INH, RIF, PZA, EMB**	• 7 дней в неделю, 56 доз, 8 недель или • 5 дней в неделю, 40 доз, 8 недель	• INH/RIF 7 дней в неделю, 126 доз или 5 дней в неделю, 90 доз, 18 недель • INH/RIF 3 раза в неделю, 54 дозы, 18 недель†
INH, RIF, PZA, EMB**	• 7 дней в неделю, 14 доз в течение 2 недель, затем 2 раза в неделю* • 12 доз, 6 недель†	• INH/RIF 2 раза в неделю, 36 доз, 18 недель†
INH, RIF, PZA, EMB	• 3 раза в неделю, 24 дозы, 8 недель†	• INH/RIF 3 раза в неделю, 54 дозы, 18 недель†
INH, RIF, EMB	• 7 дней в неделю, 56 доз или 5 дней в неделю, 40 доз†	• INH/RIF 7 дней в неделю, 217 доз или 5 дней в неделю, 155 доз, 31 неделя • INH/RIF 2 раза в неделю, 62 дозы, 31 неделя†

INH = изониазид; RIF = рифампин или рифабутин; PZA = пиразинамид; EMB = этамбутол

* Длительность терапии: легочный туберкулез — 6 месяцев; кавернозный легочный туберкулез или положительный результат посева мокроты через 2 месяца от начала противотуберкулезной терапии — 9 месяцев; туберкулезное поражение костей и суставов или ЦНС — 9–12 месяцев; внелегочный туберкулез с поражением других органов — 6–9 месяцев.

** Если установлена чувствительность штамма микобактерий ко всем препаратам первого ряда, отменить EMB.

† Пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл-1 в течение фазы индукции (первые 8 недель) должны принимать препараты ежедневно, а во время фазы продолжения терапии — ежедневно или 3 раза в неделю. Эта рекомендация основана на результатах наблюдения за 156 участниками исследования TBTC Study 23, принимавшими препараты 2 раза в неделю: у пяти из них сформировалась резистентность к рифамицину (MMWR 2002; 51:214). Пациенты с количеством лимфоцитов CD4 >100 мкл-1 в фазе продолжения терапии могут принимать препараты два раза в неделю.

Таблица 6.8. Противотуберкулезные препараты первого ряда: дозы

Препарат	Ежедневный прием	2 раза в неделю	3 раза в неделю
INH (стр. 283)	5 мг/кг (300 мг)*	15 мг/кг (900 мг)* †	15 мг/кг (900 мг)*
RIF (стр. 339)	10 мг/кг (600 мг)	10 мг/кг (600 мг)*	10 мг/кг (600 мг)*
PZA (стр. 329) 40–55 кг 56–75 кг 76–90 кг	 1,0 г 1,5 г 2,0 г	 2,0 г 3,0 г 4,0 г	 1,5 г 2,5 г 3,0 г
EMB‡ (стр. 253) 40–55 кг 56–75 кг 76–90 кг	 800 мг 1200 мг 1600 мг	 2000 мг 2800 мг 4000 мг	 1200 мг 2000 мг 2400 мг

INH = изониазид; RIF = рифампин или рифабутин; PZA = пиразинамид; EMB = этамбутол

* Максимальная доза указана в скобках.

† Два раза в неделю только при количестве лимфоцитов CD4 >100 мкл-1

‡ Коррекция дозы при почечной недостаточности

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Беременность** (см. таблицу 6.13)
- В большинстве случаев назначается стандартная схема терапии:
  - ◊ Изониазид: возможно увеличение риска гепатотоксичности (*Public Health Rep* 1989; 104:151), однако его применение для противотуберкулезной профилактики у беременных считается безопасным и эффективным.
  - ◊ Рифамицин: назначить витамин К (10 мг) новорожденному для профилактики возможных геморрагических осложнений, связанных с приемом рифамицина матерью во время беременности.
  - ◊ Пиразинамид: опыт применения ограничен; рекомендован к применению ВОЗ; в США применяется на усмотрение врача; однако, если пиразинамид не входит в схему лечения, то длительность курса лечения должна быть увеличена до 9 месяцев.
  - ◊ Этамбутол: при приеме во время беременности не оказывает токсического действия на глаза плода.
  - ◊ Фторхинолоны: вообще говоря, не рекомендованы к применению во время беременности, поскольку вызывают артропатию у неполовозрелых животных, однако в Регистре случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности содержится информация более чем о 1100 случаев приема фторхинолонов во время беременности, при этом не было зарегистрировано каких-либо последствий для плода (*Obstet Gynec* 2006; 107:1120; *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol* 2009; 143:75).
  - ◊ Аминогликозиды: не назначать стрептомицин по причине 10% риска нарушений слуха у новорожденных.
- **Особенности течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных**
  - ◊ Атипичные симптомы туберкулеза у пациентов с низким количеством лимфоцитов CD4: больше случаев некавернозного туберкулеза, чаще наблюдается поражение нижних и средней долей легких, а также чаще развиваются внелегочные формы туберкулеза.
  - ◊ ВИЧ-инфекция повышает риск заболеть туберкулезом в 100 раз; на фоне активного туберкулезного процесса происходит повышение вирусной нагрузки и прогрессирование ВИЧ-инфекции (*Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151:129). Риск заболеть туберкулезом начинает увеличиваться через год от момента заражения ВИЧ.
  - ◊ Сообщалось о том, что воспалительный синдром восстановления иммунной системы развивается у 11–45% пациентов, начавших получать АРТ в течение 6 недель от начала противотуберкулезной терапии (*Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:946).
  - ◊ Опубликовано несколько сообщений о высоких показателях смертности и частоты возникновения СПИД-индикаторных заболеваний в течение первого месяца противотуберкулезной терапии у пациентов, у которых до начала лечения количество лимфоцитов CD4 было менее 100 мкл$^{-1}$ (*JID* 2004; 190:1670).
  - ◊ Прочие различия в проведении противотуберкулезной терапии: 1) оптимальная продолжительность курса противотуберкулезной терапии не установлена; 2) пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$ должны принимать препараты ежедневно или 3 раза в неделю (в фазе продолжения терапии); 3) рифапентин противопоказан.
  - ◊ В ходе большого клинического исследования применения стероидов для лечения туберкулезного плеврита у ВИЧ-инфицированных, проведенного в Кампале, было установлено, что применение преднизона (50 мг/сутки в течение 2 недель, затем постепенное снижение дозы в течение 6 недель) не вызывало повышения частоты возникновения ОИ или снижения количества лимфоцитов CD4 (*JID* 2004; 190:869).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 6.9. Противотуберкулезные препараты первого ряда: побочные эффекты и контроль показателей

INH (изониазид) (см. стр. 283)	
Лекарственные формы	Таблетки 50, 100, 300 мг, также сироп и формы для в/в введения
Гепатотоксичность	Повышение активности АЛТ у 10–20% пациентов, симптомы лекарственного гепатита у 0,6% пациентов, при приеме комбинации изониазида и рифампина — у 2,7% пациентов. Риск лекарственного поражения печени повышается при злоупотреблении алкоголем, наличии заболевания печени в анамнезе, а также в послеродовом периоде; риск фульминантного гепатита со смертельным исходом — 0,02%.
Периферическая нейропатия	Дозозависимый побочный эффект, частота 0,2%, увеличивается при наличии других факторов риска (диабета, ВИЧ-инфекции, употребления наркотиков, злоупотребления алкоголем, беременности). Профилактика пиридоксином в суточной дозе 25 мг.
Другие токсические эффекты	Редко: токсическое действие на ЦНС, волчаночный синдром, реакции гиперчувствительности. Изониазид может усиливать вазопрессорные эффекты моноаминов, содержащихся в некоторых пищевых продуктах (сыр, красное вино и т. д.), что проявляется «приливами».
Беременность	Безопасен
Лекарственные взаимодействия	Повышает концентрации фенитоина и карбамазепина, однако рифамицины снижают концентрацию этих препаратов.
Контроль лабораторных показателей	Обычно не требуется. Пациентам с заболеванием печени в анамнезе или при отклонениях показателей функции печени от нормы, не требующих прекращения терапии, следует определять ПФП ежемесячно.
RIF (рифампин) (см. стр. 339)	
Лекарственные формы	Капсулы 150 мг
Кожные реакции	Зуд ± сыпь
Гриппоподобный синдром	0,4–0,7% при приеме рифампина 2 раза в неделю
Гепатотоксичность	Холестатический гепатит — 0,6%; лекарственный гепатит у 2,7% пациентов, принимающих комбинацию изониазида и рифампина
Окрашивание биологических жидкостей в оранжевый цвет	Предупредить пациентов, что могут окраситься одежда и контактные линзы
Беременность	Безопасен
Лекарственные взаимодействия (см. стр. 339)	Обширны. Снижает до неэффективного уровня концентрацию оральных контрацептивов, метадона, варфарина, ингибиторов протеазы; см. www.mmhiv.com/link/CDC-TB (Отдел по борьбе с туберкулезом, CDC)
Контроль лабораторных показателей	Не требуется
PZA (пиразинамид) (см. стр. 329)	
Лекарственные формы	Таблетки 500 мг
Гепатотоксичность	Интенсивность токсического действия на печень зависит от дозы; 1% при 25 мг/кг
Полиартралгии не подагрической этиологии	До 40%; показания к отмене терапии возникают редко; симптоматическая терапия аспирином, нестероидными противовоспалительными средствами
Гиперурикемия	Ожидается у всех пациентов, обычно не имеет клинических последствий; острые приступы подагры возникают редко.
Непереносимость со стороны ЖКТ	Обычно легкая
Беременность	Недостаточно данных; применять, если польза оправдывает возможный риск (который не определен)
Контроль лабораторных показателей	В определении уровней мочевой кислоты нет необходимости, хотя на основании концентрации мочевой кислоты можно судить о степени соблюдения режима приема препаратов. Регулярное определение ПФП показано пациентам с заболеваниями печени и при применении препарата в комбинации с рифамицином для лечения латентного туберкулеза.
EMB (этамбутол) (см. стр. 253)	
Лекарственные формы	Таблетки 100, 400 мг
Побочные эффекты со стороны органов зрения	Снижение остроты зрения или нарушение способности различать зеленый и красный цвета. Риск развития данных побочных эффектов зависит от дозы и при приеме 15 мг/кг минимален; риск повышается при ежедневном приеме и на фоне почечной недостаточности.
Беременность	Безопасен
Контроль лабораторных показателей	Исследование остроты зрения и тест Ишихары для оценки нарушений цветового восприятия. Во время каждого ежемесячного осмотра следует спрашивать пациентов, не произошло ли каких-либо изменений остроты зрения или цветового восприятия, и предупреждать их о том, что при возникновении любых нарушений зрения следует немедленно сообщить об этом врачу. Показаниями к ежемесячной проверке остроты зрения и цветового восприятия служат прием препарата в дозе >15–20 мг/кг, продолжительность лечения >2 месяцев, а также почечная недостаточность.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Лекарственно-устойчивый туберкулез**: тактика лечения не зависит от наличия ВИЧ-инфекции.
  - ◊ Резистентность к изониазиду: отменить изониазид и назначить RIF/PZA/EMB в течение 6 месяцев или RIF/EMB в течение 12 месяцев, предпочтительнее в комбинации с PZA в первые 2 месяца. Примечание: добавить фторхинолон при обширном органном поражении.
  - ◊ Резистентность к рифамицинам: отменить RIF и назначить INH/EMB/PZA/фторхинолон в течение 2 месяцев, затем INH/EMB/фторхинолон в течение 10–16 месяцев. Можно добавить к схеме амикацин или капреомицин в первые 2–3 месяца при тяжелом течении заболевания.
  - ◊ Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ, резистентность к изониазиду и рифамицинам) или с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) — проконсультироваться с фтизиатром.
- **Факторы риска МЛУ-ТБ:** 1) туберкулез в анамнезе; 2) контакт с больным МЛУ-ТБ; 3) отсутствие эффекта от стандартной противотуберкулезной терапии; 4) проживание в прошлом в стране с высокой распространенностью МЛУ-ТБ.

Таблица 6.10. Противотуберкулезные препараты второго ряда

Рифабутин	300 мг (половина стандартной дозы рифампина) (см. таблицу 6.8)
Циклосерин	10–15 мг/кг/сут, обычно 500–750 мг, разделить на 2 приема
Этионамид	15–20 мг/кг/сут, обычно 500–750 мг, принимать 1 раз в сутки (максимальная доза 1 г/сут)
Стрептомицин	15 мг/кг/сут, обычно 1 г 1 раз в сутки. Возраст >50 лет: 10 мг/кг/сут, обычно 750 мг 1 раз в сутки. Стрептомицин вводят в/м или в/в 5–7 дней в неделю в течение 2–4 месяцев, после прекращения бактериовыделения препарат вводят 2–3 раза в неделю
Амикацин	10–15 мг/кг/сут в/в
ПАСК (парааминосалициловая кислота)	8–12 г/сут, разделить на 2–3 приема
Левофлоксацин	500 мг/сут
Моксифлоксацин	400 мг/сут

- **Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ, XDR-туберкулез).** Впервые инфекция этим штаммом у больных СПИДом была зарегистрирована во время вспышки туберкулеза в Квазулу-Наталь в ЮАР (*Lancet* 2006; 368:1575). При анализе 542 случаев туберкулеза было обнаружено, что у 221 (40%) пациента был МЛУ-ТБ, при этом у 53 пациентов из них был ШЛУ-ТБ (инфекция штаммом, резистентным не только к изониазиду и рифампину, как штаммы ТБ-МЛУ, но также к фторхинолонам и к не менее одному парентеральному противотуберкулезному препарату) (*Lancet* 2006; 368:1575). У всех 53 пациентов была выявлена ВИЧ-инфекция. По-видимому, все выделенные от этих пациентов штаммы микобактерий принадлежали к одному клону (генотип KZN); большинство пациентов заразились этим штаммом в больнице; 52 из 53 (98%) пациентов умерли спустя короткое время (медиана продолжительности жизни после первого забора мокроты составила 16 дней) (*Lancet* 2006; 268:1575; *Science* 2006; 313:1554; *Br Med* J 2006; 333:559). Позже было опубликовано сообщение о том, что у 29 из 48 (60%) не инфицированных ВИЧ пациентов с ШЛУ-ТБ удалось добиться ответа на терапию, включавшую от 4 до 6 препаратов, в том числе циклосерин, аминогликозид и фторхинолон (*NEJM* 2008; 359:563). В недавней публикации рекомендуется лечить ШЛУ-ТБ, последовательно выбирая препараты из пяти групп исходя из их эффективности, безопасности и стоимости (*Lancet Infect Dis* 2010; 10:621): 1) пероральные препараты первого ряда: изониазид в высокой дозе (5 мг/кг), пиразинамид, этамбутол; 2) фторхонолоны (левахин в высокой дозе, 15 мг/кг); 3) препараты для парентерального введения в следующем порядке: капреомицин > канамицин > амикацин; 4) препараты второго ряда в следующем порядке: тиоамидные препараты, циклосерин и ПАСК; 5) препараты, в отношении применения которых собрано недостаточно данных, в следующем порядке: клофазамин > амоксициллин/клавуланат > линезолид > карбапенемы > тиоацетазон > кларитромицин. В недавно опубликованной статье о больных туберкулезом ВИЧ-инфицированных пациентах, у которых развился ШЛУ-ТБ, утверждается, что это заболевание вызвано заражением новым штаммом микобактерии туберкулеза, а не является следствием неадекватного лечения туберкулеза в прошлом (*JID* 2008; 198:1577).
- **Воспалительный синдром восстановления иммунной системы** может развиваться даже у не инфицированных ВИЧ пациентов, но чаще встречается у ВИЧ-инфицированных. Предполагают, что феномен парадоксального ухудшения состояния на фоне терапии связан с восстановлением иммунной системы.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Симптоматика: туберкулез как проявление ВСВИС может возникать по типу «снятия маски» с латентно протекающего туберкулеза или по типу «парадоксального ухудшения» состояния на фоне противотуберкулезного лечения. Тяжесть клинических проявлений может быть разной, однако он чаще развивается и тяжелее протекает при раннем, нежели при отсроченном начале АРТ. Типично клиническое ухудшение и нарастание изменений на рентгенограмме; появляются высокая температура и лимфаденопатия. В некоторых случаях наблюдается увеличение очагов в ЦНС и (или) появление массивных выпотов в серозных полостях, возникающих обычно через 1–3 месяца после начала АРТ (*Arch Intern Med* 2002; 162:97; *Chest* 2001; 120:193; *AIDS* 2010; 24:103; *Lancet Infect Dis* 2008; 8:516). Необходимо исключить другие причины, особенно неэффективность лечения туберкулеза и лимфому (см. стр. 528).

a) «Снятие маски с латентно протекающего туберкулеза» (АРТ-ассоциированный туберкулез): 1) диагноз активного туберкулеза устанавливается после начала АРТ; 2) соответствие диагностическим критериям туберкулеза, разработанным ВОЗ.

b) «Парадоксальная реакция (ВСВИС)»: 1) диагноз туберкулеза уже был установлен до начала АРТ и на фоне противотуберкулезной терапии наблюдалась стабилизация состояния или клиническое улучшение **плюс** 2) не менее одного большого или двух малых критериев:

— Большие критерии: a) появление не менее одного нового увеличенного лимфоузла или увеличение в размерах не менее одного ранее увеличенного лимфоузла или появление припухлости; b) появление новых или ухудшение уже имевшихся изменений на рентгенограммах или томограммах; c) ухудшение течения туберкулезного менингита или увеличение очагового образования ЦНС; d) появление выпота или увеличение уже имевшегося выпота.

— Малые критерии: a) появление новых или прогрессирование уже имевшихся общих симптомов (лихорадка, ночные поты, потеря веса); b) прогрессирование симптомов со стороны легких; c) изменения органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, перитонит, забрюшинная лимфоаденопатия.

— Исключить другие причины выявленных изменений.

◊ Определение международной сети по изучению ВИЧ-ассоциированного ВСВИС (International Network for the Study of HIV-associated IRIS) (*Lancet Infect Dis* 2008; 8:516)

◊ Подтверждение: в одном исследовании было показано хорошее соответствие результатам анализа данных 498 пациентов из ЮАР (*AIDS* 2010; 24:103)

◊ Клинические проявления: ВСВИС включает поражение легких (пневмонию, экссудативный плеврит, лимфаденит), острый респираторный дистресс-синдром, церебрит, менингит, паротит, эпидидимит, асцит, лимфаденопатию (*Lancet Infect Dis* 2005;5:361; *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157; *Chest* 2001;120:193).

◊ Факторы риска обострения туберкулеза, обусловленного ВСВИС: начало АРТ в первые 6 недель противотуберкулезной терапии, низкое исходное количество лимфоцитов CD4, высокий исходный уровень вирусной нагрузки, хороший вирусологический и иммунологический ответ на АРТ, внелегочная форма туберкулеза (*AIDS* 2010; 24:2381; *Int. J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:946). В исследованиях SAPiT, STRIDE и CAMELIA ВСВИС чаще развивался при раннем, нежели отсроченном начале АРТ, но не приводил к повышению смертности больных.

◊ Тяжелая форма ВСВИС: преднизон в дозе 20–60 мг/сут в течение 4–8 недель с дальнейшим медленным снижением дозы препарата; скорость снижения дозы подбирают индивидуально, отслеживая клинические симптомы. АРТ и противотуберкулезную терапию продолжают (о назначении кортикостероидов см. выше). При легких и умеренных проявлениях ВСВИС проводят симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.

- **Меры инфекционного контроля:** электронная версия руководства по инфекционному контролю, составленного Институтом СПИДа при Департаменте здравоохранения штата Нью-Йорк, находится на сайте www.mmhiv.com/link/NYSD-TB.

  Манипуляции, связанные с высоким риском (сбор индуцированной мокроты, ингаляции пентамидина, бронхоскопия), должны проводиться в специализированных помещениях с соблюдением мер предосторожности, касающихся воздушно-капельных инфекций.

  Меры предосторожности, необходимые при госпитализации пациентов с подозрением на туберкулез легких или гортани с выделением кислотоустойчивых бактерий:

  ◊ **Палата**: пациент должен находиться в специально оборудованном инфекционном боксе для больных туберкулезом, в отношении него должны соблюдаться все меры предосторожности, касающиеся профилактики распространения воздушно-капельных инфекций до тех пор, пока 1) на фоне противотуберкулезного лечения не будет достигнут клинический и бактериологический ответ (т. е прекращение бактериовыделения, о котором свидетельствуют три отрица-

тельных результата посевов мокроты подряд, при условии, что образцы мокроты были взяты в разные дни) или 2) не будет исключен туберкулез. Примечание: пациентам с положительным результатом посева мокроты на КУБ повторные посевы мокроты выполняют не ранее чем через 2 недели от начала противотуберкулезной терапии.

◊ **Медицинский персонал** перед входом в инфекционный бокс и при оказании помощи больному туберкулезом с бактериовыделением должен надевать противопылевые респираторы с фильтром, задерживающим частицы диаметром 1–5 мкм. Хирургические маски не предохраняют от заражения туберкулезом.

◊ **Критерии выписки пациентов**: 1) полное или почти полное исчезновение клинических симптомов, особенно кашля; 2) установлено или с большой вероятностью предполагается, что штамм микобактерий чувствителен к препаратам, входящим в схему противотуберкулезной терапии, которую получает пациент; 3) пациент с большой вероятностью будет соблюдать режим терапии; 4) после выписки пациент не будет проживать совместно с большим количеством людей или совместно с лицами с иммунодефицитом.

Таблица 6.11. Коррекция доз антиретровирусных препаратов при одновременном применении с рифампином (RIF) или рифабутином (RBT) (клинические стандарты DHHS от 3 ноября 2008 г.)

	Доза рифамицина	Дополнительные сведения
ННИОТ		
EFV	RIF — стандартная доза	EFV в стандартной дозе
NVP	RIF — стандартная доза	Уступает EFV по вирусологической активности против ВИЧ при одновременном применении с RIF (*JAMA* 2008; 301:530). По возможности, не назначать одновременно.
ETR*	RBT 300 мг/сут	По возможности, не назначать одновременно с DRV/r или SQV/r.
ИП		
Все ИП, усиленные ритонавиром‡	RBT 150 мг через день	Альтернативный режим приема: 150 мг 3 раза в неделю
ATV	RBT 150 мг через день	Альтернативный режим приема: 150 мг 3 раза в неделю
IDV, NFV, FPV	RBT 150 мг/сут	Альтернативный режим приема: 300 мг 3 раза в неделю
CCR5-блокатор		
MVC	RIF 600 мг 2 раза в сутки RBT 300 мг 1 раз в сутки	Доза MVC — 600 мг 2 раза в сутки† Доза MVC — 300 мг 2 раза в сутки†
Ингибитор интегразы		
RAL	RIF — стандартная доза	RBT — стандартная доза

* По применению ETR в комбинации с SQV/r, DRV/r и TPV/r данные ограничены.

‡ Многие ведущие специалисты рекомендуют для лечения туберкулеза назначать рифабутин в дозе 150 мг/сут в комбинации с ИП/r. Желательно проводить МСК рифабутина, особенно при одновременном применении с LPV/r.

† При одновременном применении с ингибитором изофермента 3А системы цитохрома Р450 назначать MVC в дозе 150 мг 2 раза в сутки одновременно с RBT и в дозе 300 мг 2 раза в сутки одновременно с RIF.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 6.12. Внелегочный туберкулез

Стандартная начальная фаза (комбинация четырех препаратов) в течение 8 недель, затем INH/RIF в течение 16 недель или 28 недель (кавернозный легочный туберкулез или положительный результат посева мокроты через 2 месяца от начала противотуберкулезной терапии). В таблице указаны сроки лечения внелегочных форм туберкулеза.		
Локализация	Продолжительность	Прием стероидов
Диссеминированное поражение лимфоузлов; поражение плевры, перикарда, брюшины, органов мочеполовой системы (за исключением поражения костей и суставов)*	6–9 месяцев	Нет
Поражение костей или суставов	9–12 месяцев	Нет
Поражение ЦНС	9–12 месяцев	Рекомендуется*

Таблица 6.13. Беременность и грудное вскармливание

Схема	INH/RIF/EMB в течение 9 месяцев или лечение по стандартной схеме (INH/RIF/EMB/PZA в течение 2 месяцев, затем INH/RIF в течение 4 месяцев). Проблема заключается в том, что безопасность применения пиразинамида во время беременности полностью не подтверждена. Доказательств того, что пиразинамид способен вызывать побочные эффекты у беременных, не получено, однако опыт его применения недостаточен, чтобы считать этот препарат безопасным при беременности. В отличие от стандартов лечения туберкулеза у беременных, принятых в США, ВОЗ рекомендует применять данный препарат для лечения туберкулеза у беременных.

Таблица 6.14. Лечение туберкулеза у пациентов с почечной недостаточностью

Препарат	Доза при клиренсе креатинина <30 мл/мин или для больных на гемодиализе
INH	Стандартная доза; повышенный риск гепатотоксичности – контролировать активность АЛТ
RIF	Стандартная доза
PZA	25–35 мг/кг 3 раза в неделю; см. выше примечание, касающееся ограниченного опыта применения
EMB	15–25 мг/кг 3 раза в неделю
Левофлоксацин	750–1000 мг 3 раза в неделю
Циклосерин	250 мг ежедневно или 500 мг 3 раза в неделю
Этионамид	Стандартная доза
ПАСК	Стандартная доза
Аминогликозиды	12–15 мг/кг 2–3 раза в неделю (отслеживать уровень препарата в крови)

Таблица 6.15. Лечение туберкулеза у пациентов с печеночной недостаточностью

Схема без изониазида	RIF/PZA/EMB в течение 6 месяцев
Схема без пиразинамида	INH/RIF/EMB в течение 2 месяцев, затем INH/RIF в течение 7 месяцев
Схема терапии при тяжелом заболевании печени	• RIF/фторхинолон/циклосерин/аминогликозид в течение 18 месяцев или RIF/фторхинолон/EMB • Стрептомицин/EMB, фторхинолон/другой препарат второго ряда в течение 18–24 месяцев

НАБЛЮДЕНИЕ

- **Исходные показатели:** показатели функции печени (активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, уровень билирубина), креатинин или азот мочевины крови, количество тромбоцитов, клинический анализ крови; при планировании лечения пиразинамидом — уровень мочевой кислоты, при планировании лечения этамбутолом — проверка остроты зрения.
- **Клинические осмотры** необходимо проводить ежемесячно. Обязательно следует предупреждать пациентов о симптомах лекарственного гепатита, при появлении которых следует прекратить

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

прием препаратов и немедленно обратиться к врачу: тошнота, рвота, темный цвет мочи, общая слабость и лихорадка более 3 дней. Пациентов, принимающих этамбутол, следует во время каждого осмотра спрашивать об изменениях зрения.

- **Ответ на терапию.** Микроскопическое исследование мазков мокроты, окрашенных на кислотоустойчивые бактерии, с двухнедельным интервалом (если исходно результаты микроскопии были положительными) и посевы мокроты с четырехнедельным интервалом до получения двух отрицательных результатов подряд. Наиболее важно выполнить посев мокроты через 8 недель, поскольку от его результата зависит продолжительность фазы продолжения противотуберкулезной терапии. Если посев мокроты положителен через 3 месяца от начала терапии, необходимо повторить тесты на чувствительность микобактерий к антибиотикам. Положительный результат посева мокроты через 4 месяца свидетельствует о неэффективности противотуберкулезной терапии.
- **Лабораторные и инструментальные показатели.** У пациентов с отклонениями показателей функции печени (ПФП) перед началом противотуберкулезной терапии, у пациентов, получающих АРТ, и у пациентов с симптомами гепатита необходимо определять ПФП ежемесячно; некоторые специалисты рекомендуют определять ПФП всем пациентам, получающим противотуберкулезную терапию, через 1 и 3 месяца от начала терапии или ежемесячно. Некоторые специалисты рекомендуют проводить рентгенографию легких через 2 месяца и после окончания курса противотуберкулезной терапии.
- **Непереносимость со стороны ЖКТ.** Возникает часто в начале лечения. Исключить гепатит и лечить симптоматически. Изменить время приема препаратов в течение суток и рекомендовать прием препаратов во время еды. Все противотуберкулезные препараты можно принимать во время еды.
- **Повышение активности АСТ.** В большинстве случаев бессимптомные повышения активности АСТ прекращаются самопроизвольно. Как правило, они обусловлены гепатотоксическим действием INH, PZA > RIF; на фоне приема RIF часто наблюдается непропорциональное повышение активности щелочной фосфатазы. Решать вопрос о прекращении приема INH, RIF и PZA, если активность АСТ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза и есть симптомы гепатита или если активность АСТ превышает верхнюю границу нормы в 5 раз при отсутствии симптомов гепатита. Назначьте схему из трех других противотуберкулезных препаратов до снижения активности АСТ до уровня <2 х ВГН, затем отмените новую схему и возобновите прием RIF, через неделю возобновите прием INH (под контролем активности АСТ); при отсутствии повышения активности АСТ и удовлетворительной переносимости допускается возобновление приема PZA. Прием INH/RIF следует продолжать в течение 9 месяцев.
- **Сыпь.** Высыпания легкой степени тяжести — продолжать противотуберкулезную терапию и назначить антигистаминные препараты для устранения зуда. При тяжелой сыпи отменить прием всех препаратов, затем после исчезновения сыпи возобновлять прием противотуберкулезных препаратов по одному с интервалами в 2-3 дня, начиная с рифампицина или рифабутина (наиболее важный препарат в схеме противотуберкулезной терапии и реже всех остальных вызывающий сыпь). При развитии синдрома Стивенса–Джонсона или токсического эпидермального некроза не возобновлять прием препаратов и обратиться за консультацией к специалисту.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Ответ на терапию у ВИЧ-инфицированных и у не инфицированных ВИЧ пациентов практически одинаков, за исключением: 1) взаимодействия противотуберкулезных и АРВ препаратов и 2) большего риска развития ВСВИС. У большинства пациентов температура нормализуется через 1–2 недели лечения; причиной лихорадки, сохраняющейся более 2 недель, может быть либо резистентность возбудителя туберкулеза к препаратам, либо другое заболевание (*CID* 1992; 102:797). Результаты посевов мокроты становятся отрицательными в течение первых 2 месяцев лечения у 85% пациентов (*NEJM* 2001; 345:189). При получении положительных результатов посева мокроты через ≥4 месяцев после начала лечения можно думать о несоблюдении режима приема препаратов или резистентности возбудителя к используемым препаратам. Проявления ВСВИС необходимо отличать от признаков неэффективности проводимой терапии.

ЛЕЧЕНИЕ ЛАТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА: см. стр. 74–75.

Nocardia asteroides

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Для нокардиоза типично образование узелков, инфильтратов и полостей в легких. Клинические проявления стерты, заболевание прогрессирует медленно. Для уста-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

новления диагноза необходимо обнаружить *Nocardia* в бронхиальном секрете. Очень важно в направлении на анализ указать необходимость модифицированной окраски мазка на кислотоустойчивые бактерии, использования специальных сред для посевов и инкубации посевов не менее 3–5 дней, необходимых для роста этих бактерий. Диагноз устанавливается на основании обнаружения возбудителя в сочетании с типичной клинической картиной заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:** 1) сульфадиазин или трисульфапиридин (в США не продается) 3–12 г/сут внутрь или в/в в течение ≥6 месяцев (доза должна подбираться таким образом, чтобы концентрация препарата в плазме крови через 2 часа после приема составляла 100–150 мг/л) или 2) ТМП-СМК — ТМП 10 мг/кг/сут внутрь или в/в (при лечении поражения легких) или 15 мг/кг/сут (при поражении ЦНС).
- **Альтернативные схемы**

  Миноциклин 100 мг 2 раза в сутки внутрь в течение ≥6 месяцев.

  Предложены также другие схемы лечения: имипенем + амикацин; сульфаниламид + амикацин или миноциклин; цефтриаксон + амикацин.
- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Предпочтение отдается сульфаниламидам; триметоприм не обладает активностью в отношении *Nocardia*, но, тем не менее, ТМП-СМК назначают часто, поскольку его удобно принимать.
  - ◊ При повышенной чувствительности к сульфаниламидам можно провести десенсибилизацию (см. «ТМП-СМК», стр. 380).
  - ◊ Дозы сульфаниламидов или ТМП-СМК подбирают в зависимости от степени тяжести заболевания. При поражении легких и кожных покровов назначают низкие дозы препаратов; при поражении ЦНС, тяжелом течении заболевания или диссеминированной форме назначают высокие дозы.
  - ◊ Как правило, в течение 3–6 недель препараты вводят парентерально, затем переходят на прием внутрь.

При лечении сульфаниламидами необходимо следить за концентрацией этих препаратов (добиваясь поддержания терапевтической концентрации), следить за функцией почек (опасность кристаллурии и азотемии) и обеспечить прием большого количества жидкости.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У большинства пациентов клиническое улучшение наступает через 5 дней после начала лечения. Неэффективность терапии может быть связана с: 1) резистентностью; 2) развитием септической формы; 3) необходимостью дренирования абсцесса хирургическим путем. При неэффективности других схем лечения можно назначить комбинацию имипенема и амикацина (*CID* 1996; 22:891).

Penicillium marneffei

Пенициллиоз

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ: *P. marneffei* вызывает эндемичные инфекции в Юго-Восточной Азии, преимущественно на севере Таиланда, в Индии и в южных провинциях Китая (*Lancet*

1994; 344:110; *AIDS* 1994; 8(suppl 2):35; *NEJM* 1998;339:1739; *J Med Assoc Thai* 2006; 89:441; *Hong Kong Med J* 2008; 14:88; *CID* 2011; 52:945).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.Анализ 513 случаев пенициллиоза во Вьетнаме (*CID* 2011; 52:945) за период с 1996 по 2009 год показал, что средний возраст больных составил 28 лет, а наиболее частыми клиническими проявлениями были лихорадка (82%) с повышением температуры тела в среднем до 39,5ºС, кашель (40%), боль в животе (32%), диарея (30%), потеря веса (18%), , поражение кожи (71%), гепатоспленомегалия (56%) и лимфаденопатия (26%). Изменения лабораторных показателей: среднее значение гематокрита 25%, количество лимфоцитов CD4 7 мкл$^{-1}$ и изменения на рентгенограммах грудной клетки в 70% случаев (сетчато-очаговые (ретикуло-нодулярные) инфильтраты — 50%, интерстициальные инфильтраты — 39%, уплотнение легочной ткани — 20%). Диагноз был установлен при помощи посевов крови у 395/472 (84%) пациентов, исследования биоптата кожи у 186/195 (95%) пациентов, исследования аспирата из лимфоузла у 17/20 (85%) пациентов. Эта серия

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

случаев была репрезентативной для пенициллиоза при ВИЧ-инфекции. Большинство пациентов получали амфотерицин или итраконазол. Смертность составила 20% несмотря на проводимое лечение.

Диагностика. Диагноз устанавливается при обнаружении возбудителя в посевах, мазках или при гистологическом исследовании биоптата. Наиболее часто возбудитель обнаруживается в окрашенных по Райту мазках из материала, полученного при соскобе кожи, биопсии лимфатических узлов и аспирации костного мозга (*Lancet* 1994; 344:110; *Mycoses* 2009; 52:487). В мазках обнаруживают овальные клетки дрожжевого грибка, некоторые с характерной перегородкой в центре (*J Med Mycol* 1993; 4:195). Уровень галактоманнана в сыворотке крови существенно повышается; предполагается, что этот анализ позволит диагностировать пенициллиоз на ранних стадиях (*J Clin Microbiol* 2007; 45:2858).

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (*NEJM* 1993; 339:1739; *Руководство NIH/CDC/IDSA 2009 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков*, www.mmhiv.com/link/2009-OINIH-CDC-IDSA).

Схемы выбора

- ◊ Тяжелое течение заболевания: амфотерицин В 0,6 мг/кг/сут в течение 2 недель, затем итраконазол в форме раствора для приема внутрь 200 мг 2 раза в сутки в течение 10 недель, затем 200 мг/сут (*CID* 1998; 26:1107).
- ◊ Легкое и среднетяжелое течение заболевания: итраконазол 200 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 8 недель.
- ◊ АРТ: одновременно начать АРТ.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: итраконазол 200 мг 1 раз в сутки внутрь в течение всей жизни (*NEJM* 1998; 339:1739). В «*Руководстве NIH/CDC/IDSA 2008 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций*» рекомендуется продолжать поддерживающую терапию до стабилизации количества лимфоцитов CD4 на уровне >100 мкл$^{-1}$ в течение >6 месяцев (*AIDS* 2007; 21:365).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

- ◊ Вориконазол (400 мг 2 раза в сутки однократно, затем 200 мг 2 раза в сутки) эффективен для лечения пенициллиоза (*Am J Trop Med Hyg* 2007; 77:350) (см. стр. 202).
- ◊ Микафунгин: по данным, полученным *in vitro*, этот препарат способен повышать активность амфотерицина и итраконазола (*JAC* 2009; 63:340).
- ◊ По данным исследований чувствительности возбудителя *in vitro*: хорошая чувствительность к амфотерицину В, кетоконазолу, итраконазолу, миконазолу и 5-фторурацилу (*J Mycol Med* 1995; 5:21; *AAC* 1993; 37:2407).
- ◊ Итраконазол превосходит по эффективности флуконазол (*AAC* 1993; 37:2407).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. При использовании рекомендуемой схемы лечения амфотерицином и итраконазолом сообщалось об ответе на терапию в 93% случаев (*CID* 1998; 26:1107). В одной публикации сообщалось об отсутствии рецидивов у 33 пациентов, которые находились под наблюдением в течение некоторого времени (медиана продолжительности периода наблюдения составила 18 месяцев) после прекращения приема итраконазола после того, как в течение 6 месяцев количество лимфоцитов CD4 стабильно превышало 100 мкл$^{-1}$ (*AIDS* 2007; 21:365). Проблема неэффективности лечения широко не изучалась и варианты лечения в этой клинической ситуации ограничены. Рекомендуется возобновить терапию амфотерицином и итраконазолом, усилив контроль за соблюдением режима терапии. Назначить «агрессивную» схему АРТ и рассмотреть возможность применения вориконазола.

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МНОГООЧАГОВАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ (ПМЛ) — см. раздел «JC вирус», стр. 417

Pneumocystis jiroveci (P. carinii) *

(*NEJM* 2004; 350:2487; *JAMA* 2009; 31:2578; *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:31; клинические стандарты ATS, *Am J Resp Crit Care Med* 2011; 183:96)

Пневмоцистная пневмония

* *P. carinii* была переименована в *P. jiroveci*, но для обозначения пневмоцистной пневмонии в англоязычной литературе сохранилась аббревиатура PCP (*PneumoCystis Pneumonia*) (*Emerg Infect Dis* 2002; 8:891).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Подострое начало с постепенным (в течение нескольких дней или недель) нарастанием одышки при физической нагрузке, непродуктивного (сухого) кашля, лихорадки и болей в грудной клетке. При физикальном осмотре выявляются лихорадка, тахикардия, повышенная частота дыхательных движений ± хрипы в легких.

ИЗМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ: гипоксемия со снижением PO_2 или увеличением альвеолярно-артериальной разницы по кислороду (А-а градиента) в покое или, в легких случаях, после физической нагрузки. Уровень ЛДГ обычно >500 мг/дл. На рентгенограмме грудной клетки, как правило, выявляются двусторонние симметричные интерстициальные инфильтраты, однако в 20% случаев патологические изменения на рентгенограмме отсутствуют (*Am J Roentgenol* 1997; 169:967). К атипичным проявлениям относятся узелки, полости и буллы. Довольно часто развивается пневмоторакс, который служит характерным осложнением этого заболевания. На снимках, полученных методом КТ с использованием тонких срезов, обнаруживается феномен «матового стекла» (диффузное уменьшение прозрачности легочной ткани), а сканирование с галлием позволяет обнаружить повышенный захват радиофармпрепарата тканью легких у пациентов, у которых отсутствуют патологические изменения на рентгенограмме грудной клетки. Отсутствие патологических изменений на снимках, полученных методом КТ с использованием тонких срезов, не позволяет исключить пневмоцистную пневмонию.

ДИАГНОСТИКА. Стандартным методом начальной диагностики пневмоцистной пневмонии служит исследование образца индуцированной мокроты (по результатам метаанализа 7 публикаций чувствительность этого метода в среднем составляет 56% (*Eur Respir J* 2002; 20:982) или смывов с поверхности бронхов, полученных при бронхоальвеолярном лаваже; чувствительность метода составляет более 95%. Поскольку чувствительность исследования индуцированной мокроты низкая, пациентам с отрицательными результатами необходимо выполнить бронхоскопию. Повторные исследования индуцированной мокроты не повышают вероятность обнаружения возбудителя (*Arch Path Lab Med* 2007; 131:1582). К стандартным методам окрашивания для выявления цист и трофозоитов относятся окрашивание крезиловым фиолетовым, по Гимза, красителем «Дифф-Квик» (Diff-Quik), по Райту и по Граму-Вейгерту. Стенки цист контрастируются при окрашивании метенамином серебра по Гомори, по Граму-Вейгерту и толуидиновым синим. Некоторые лаборатории предпочитают использовать иммунофлюоресцентные красители, применение которых может повысить частоту выявления возбудителя (*Eur Respir J* 2002; 20:982). В настоящее время изучается диагностическая ценность исследования смывов со слизистой полости рта на пневмоцисты методом ПЦР. По предварительным данным, чувствительность этого метода составляет от 70 до 90%, а специфичность — 85%; невысокая специфичность объясняется возможным носительством возбудителя. Если это так, то повысить специфичность можно, выбрав некоторое пороговое значение количества обнаруженных пневмоцист и диагностируя инфекцию при превышении этого порога (*JID* 2004; 189:1697). По результатам одного исследования, среди 172 больных СПИДом, которым выполнялся бронхоальвеолярный лаваж, но у которых не было симптомов пневмоцистной пневмонии, у 117 (68%) больных в жидкости бронхоальвеолярного лаважа была обнаружена *P. jiroveci* методом ПЦР (*Thorax* 2008; 63:329). Частота обнаружения *P. jiroveci* была выше у пациентов с низком количеством лимфоцитов CD4 и у пациентов, не получавших химиопрофилактику пневмоцистной пневмонии. Поэтому для дифференциальной диагностики носительства и инфекции могут потребоваться количественные методы, например, ПЦР в реальном времени (*Respirology* 2009; 14:203; *Thorax* 2008; 63:329). В одном исследовании, в котором применялась эта технология, было показано, что прогностическая ценность отрицательного результата составляет всего 53%, как и ожидалось (*JCM* 2011; 49:1872). По данным аутопсий, *P. jiroveci* обнаруживается в легких у 60–80% здоровых людей, которые являются ее носителями (*CID* 2010; 50:347). У больных пневмоцистной пневмонией возбудитель продолжает обнаруживаться в мазках, окрашенных стандартными методами, в течение нескольких недель после окончания курса лечения (*NEJM* 2004; 350:2487), поэтому лечение начинают до забора образцов биоматериала для исследований. Могут помочь серологические анализы, в том числе обнаружение низкого титра антител класса IgG к KEX-1 (Gingo, *JAIDS* 2011: PMCID 21372726).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора: среднетяжелое или тяжелое течение**
  - ◊ Триметоприм 15–20 мг/кг/сут + сульфаметоксазол 75–100 мг/кг/сут внутрь или в/в в течение 3 недель (указанная суточная доза делится на 3–4 приема; стандартная доза для пациента с массой тела 70 кг — 320/1600 мг (2 таблетки по 160/800 мг) 3 раза в сутки). Если терапию

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

начинают с введения препарата в/в, то следует перейти на прием препарата внутрь после клинического улучшения. Продолжительность всего курса терапии составляет 21 день.

- **Альтернативные схемы: среднетяжелое или тяжелое течение**
  - ◊ Пентамидин 3–4 мг/кг/сут в/в (длительность инфузии не менее 60 минут).
  - ◊ Примахин 15–30 мг/сут (из расчета на основание) внутрь + клиндамицин 600–900 мг в/в каждые 6–8 часов или 300–450 мг внутрь каждые 6–8 часов в течение 21 дня.
- **Дополнительная кортикостероидная терапия**: пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (pO_2 <70 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом или альвеоло-артериальный градиент (A-a) >35 мм рт. ст.) нуждаются в кортикостероидной терапии (преднизон 40 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней, затем 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, затем 20 мг/сут до завершения курса лечения продолжительностью в 21 день), причем необходимо начинать лечение как можно раньше. Можно вводить метилпреднизолон в/в (75% от дозы преднизона). Эффективность кортикостероидов при гипоксемии доказана результатами исследований (*NEJM* 1990; 323:1451: *NEJM* 1990; 323:1500). Как показали результаты Кокрановского систематического обзора, применение стероидов по перечисленным выше показаниям снижает риск общей смертности (отношение шансов 0,56) (*Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD006150). Обоснованием целесообразности кортикостероидной терапии при пневмоцистной пневмонии служит установленный факт: прогноз при пневмоцистной пневмонии лучше коррелирует с уровнями маркеров воспаления, чем с количеством возбудителя (*Expert Rev Mol Med* 2005; 7:1). Прием кортикостероидов сопряжен с риском токсического действия препаратов на ЦНС и риском развития оппортунистических инфекций, в том числе кандидозного стоматита, криптококкоза, инфекции вирусом простого герпеса, туберкулеза (*JAIDS* 1995; 8:345).
- **Схема выбора: легкое или среднетяжелое течение**

  ТМП-СМК (ТМП 15–20 мг/кг/сут) 3 раза в сутки в течение 21 дня (стандартная доза для пациента с массой тела 70 кг — 320/1600 мг (2 таблетки по 160/800 мг) 3 раза в сутки)
- **Альтернативные схемы: легкое или среднетяжелое течение**
  - ◊ Дапсон 100 мг/сут внутрь + ТМП 5 мг/кг 3 раза в сутки в течение 21 дня.
  - ◊ Атоваквон 750 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды в течение 21 дня.
  - ◊ Примахин 15–30 мг/сут (из расчета на основание) внутрь + клиндамицин 600–900 мг в/в каждые 6–8 часов или 300–450 мг внутрь каждые 6–8 часов в течение 21 дня (по возможности перед началом терапии примахином выполнить обследование на дефицит Г-6-ФДГ).

НАЧАЛО АРТ. АРТ следует начинать в течение первых двух недель от начала лечения пневмоцистной пневмонии (*PLoS One* 2009; 4:e5575).

НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ. Частота неэффективности лечения при легком и среднетяжелом течении заболевания составляет примерно 10%; неэффективность лечения можно предсказать с достаточной точностью уже на ранней стадии лечения. К неблагоприятным прогностическим признакам относятся низкое давление кислорода, пожилой возраст, первый эпизод и сопутствующая легочная саркома Капоши (*CID* 2008; 46:625). Ответ на терапию медленный, и у многих пациентов в первые 3–5 дней состояние ухудшается, возможно, вследствие воспалительной реакции, которая развивается в очагах расплавления пораженных тканей.

- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Анализ данных 1122 ВИЧ-инфицированных пациентов, лечившихся от пневмоцистной пневмонии в клиниках Лондона, Милана и Копенгагена за период с 1989 по 2004 год, показал, что трехмесячная выживаемость составила 85% на фоне лечения ТМП-СМК, 81% на фоне лечения примахином и клиндамицином и 76% на фоне лечения пентамидином (*JAC* 2009; 64:1282). ОР смерти при лечении пентамидином составил 2,0.
  - ◊ Дозы: триметоприм в дозе 15 мг/кг/сут, по-видимому, не менее эффективен, чем в дозе 20 мг/кг/сут, и при этом лучше переносится (*NEJM* 1993; 328:1521; *Ann Intern Med* 1996; 124:792).
  - ◊ В исследовании ACTG 108 было показано, что схемы ТМП-СМК, ТМП + дапсон и клиндамицин + примахин обладают одинаковой эффективностью при заболевании легкой и среднетяжелой степени (*Ann Intern Med* 1996; 124:792).
  - ◊ Резистентность *P. jiroveci* к сульфаниламидам, по-видимому, связана с мутациями гена дигидроптероатсинтетазы (*JID* 2000; 182:1192; *JID* 1999; 180:1969; *JID* 2000; 182:551). Однако связь между мутациями этого гена и неэффективностью проводимой терапии не доказана (*JID* 2000; 182:551; *JAMA* 2001; 286:2450; *AIDS* 2005; 19:80).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Пентамидин в форме аэрозоля не следует применять для лечения пневмоцистной пневмонии.

◊ Побочные эффекты ТМП-СМК наблюдаются в 25–50% случаев; преимущественно кожные проявления (30–55%), лихорадка (30–40%), лейкопения (30–40%), азотемия (1–5%), гепатит (20%), тромбоцитопения (15%) и гипокалиемия (ТМП) (*JID* 1995; 171:1295; *Lancet* 1991; 338:431). Большинство пациентов могут продолжать прием препарата несмотря на побочные эффекты, принимая антигистаминные средства при кожных высыпаниях, жаропонижающие при лихорадке и противорвотные при тошноте.

◊ Специалисты пока не пришли к единому мнению по поводу начала АРТ во время курса лечения пневмоцистной пневмонии. Некоторые исследователи сообщают об улучшении показателей краткосрочной выживаемости (*JID* 2001; 183:1409), но есть сообщения и о развитии парадоксального ухудшения состояния пациента, возможно, вследствие развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:847). Описаны случаи развития острой дыхательной недостаточности у пациента на фоне восстановления иммунной системы (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:847), однако такие случаи редки, возможно потому, что при тяжелом течении пневмоцистной пневмонии применяются стероидные препараты. В исследовании ACTG 164 сравнивались результаты немедленного и отсроченного начала АРТ у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, у которых на момент обращения за медицинской помощью была СПИД-индикаторная ОИ. У большинства пациентов (63%) была пневмоцистная пневмония, и наилучшие результаты были получены у пациентов, которым была немедленно начата АРТ (медиана начала ВААРТ 12 дней против медианы 45 дней) (*PLoS One* 2009; 4:e5575).

◊ Риск развития пневмоцистной пневмонии у пациентов с подавленной вирусной нагрузкой. По данным одного обзорного исследования, у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 100–200 мкл$^{-1}$ и вирусной нагрузкой <400 копий/мл частота развития пневмоцистной пневмонии составляет всего 1,2 случая на 1000 пациенто-лет в отсутствие химиопрофилактики, что свидетельствует о том, что химиопрофилактика таким пациентам не требуется (*CID* 2010; 51:611).

◊ Географическое распространение заболевания указывает на возможность передачи инфекции от человека к человеку (*Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1617; *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1622; *NEJM* 2000; 19:1416; *Emerg Infect Dis* 2003; 9:132). Однако в настоящее время стандарты ведения больных не содержат рекомендацию об обязательной изоляции больных пневмоцистной пневмонией от людей, восприимчивых к данному заболеванию.

- **Профилактика:** см. стр. 73, 512.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Улучшение наступает медленно, обычно на 3–5 день, но нередко и только на 7–10 день лечения. Терапию выбора (ТМП-СМК) не следует отменять в связи с подозрением о ее клинической неэффективности до истечения 8 суток лечения. Побочные реакции на препараты развиваются часто и могут ошибочно трактоваться как отсутствие лечебного эффекта (Ann Intern Med 1996; 124:972). При отсутствии лечения смертность среди больных пневмоцистной пневмонией составляет 100%; среди госпитализированных пациентов, получающих лечение в соответствии с принятыми стандартами, она равна 15–20%, а среди нуждающихся в респираторной поддержке — 60% (AIDS 2003; 17:73). Анализ 524 случаев пневмоцистной пневмонии в больнице общего профиля Сан-Франциско за 1997–2006 гг. показал, что смертность пациентов составила 10%, при этом было выделено 5 неблагоприятных прогностических факторов: пожилой возраст, недавнее активное потребление внутривенных наркотиков, уровень билирубина >0,6 мг/дл, уровень альбумина <30 г/л и градиент a-A O2 >50 мм рт. ст. (Thorax 2009; 64:1070). Результаты одного метаанализа показали, что схема примахин + клиндамицин наиболее эффективна в качестве схемы «спасения» (Arch Intern Med 2001; 161:1529). Сообщалось о случаях прогрессирования пневмоцистной пневмонии, в том числе с развитием острого респираторного дистресс-синдрома как проявления воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (CID 2002; 35:491; Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:847). Необходимо помнить, что тяжесть течения пневмоцистной пневмонии в основном зависит от интенсивности воспалительного процесса, поэтому при тяжелом течении пневмоцистной пневмонии назначают стероидные препараты.

Pseudomonas aeruginosa

ДИАГНОСТИКА. Доказано, что ВИЧ-инфекция служит фактором риска развития инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, в том числе бактериемии (сепсиса) и пневмонии, особенно у пациентов с тя-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

желым иммунодефицитом и (или) нарушениями структуры легочной ткани (*Infection* 2010; 38:25; *Postgrad Med* 2003; 79:691; *JID* 2001; 184:268). Диагноз устанавливается на основании клинических симптомов и обнаружения возбудителя в обычно стерильных тканях и биологических жидкостях. Необходимо учитывать, что *P. aeruginosa* может контаминировать материал, полученный из дыхательных путей (мокроту, секрет бронхов и др.); контаминация наиболее вероятна, если пациент ранее принимал антибиотики, или при обнаружении небольшой концентрации микроорганизма.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** препаратами выбора служат беталактамы, обладающие активностью в отношении псевдомонад (цефтазидим, цефепим, пиперациллин, тазобактам), карбапенемы, аминогликозиды, колистин (при лечении инфекции, вызванной полирезистентными штаммами) и некоторые фторхинолоны. Часто в начале лечения применяют два препарата, а затем переходят на лечение одним препаратом исходя из результатов исследования возбудителя на чувствительность.
- **Дополнительные сведения**
  - ◊ При выборе антибиотика учитывают результаты исследования чувствительности *in vitro*.
  - ◊ Факторы риска инфекции — нейтропения, прием кортикостероидов, количество лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$; по возможности, их следует устранить.
  - ◊ Распространенное утверждение о том, что при лечении *P. aeruginosa* следует назначать комбинацию двух антибиотиков разных классов, обладающих активностью против *P. aeruginosa*, является спорным. Как и при лечении других инфекционных заболеваний, при данной инфекции необходимо назначить препарат, обладающий активностью против возбудителя *in vitro*, а при легочной инфекции необходим активный препарат, способный проникать в жидкость, выстилающую альвеолы. Монотерапия препаратом группы фторхинолонов обычно приводит к персистирующей инфекции фторхинолон-резистентным штаммом (*AAC* 1999;43:1379).

Rhodococcus equi

В обзоре 272 случаев у пациентов обнаруживалась подострая легочная инфекция с инфильтратами в легких на рентгенограммах органов грудной клетки; каверны выявлялись у 68% пациентов; среднее количество лимфоцитов CD4 — 51 мкл$^{-1}$; у 20% пациентов отмечались внелегочные очаги поражения (*AIDS Patient Care and STDs* 2010; 24:211). *R. equi* обнаруживался в посевах крови у 47% пациентов и в образцах мокроты или бронхоальвеолярного лаважа у 63% пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:** ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 часов или имипенем 2 г/сут в/в, обычно в комбинации с рифампином 600 мг/сут внутрь или ципрофлоксацином 750 мг 2 раза в сутки внутрь, или эритромицином внутрь или в/в в течение ≥2 недель, затем переходят на пероральный прием препаратов в течение 6 месяцев. В лечении больных очень важную роль играет АРТ (*Chest* 2003; 123:1).
- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Лечение необходимо назначать с учетом чувствительности микроорганизма к антибиотикам. Чаще всего отмечается чувствительность к фторхинолонам, ванкомицину, макролидам, имипенему и рифампину. Возбудитель резистентен *in vitro* к препаратам пенициллинового и цефалоспоринового ряда (*CID* 2002; 34:1379; *Chest* 2003; 123:1; *AIDS Patient Care and STDs* 2010; 4:211).
  - ◊ Иногда на основании результатов определения чувствительности *in vitro* применяются другие препараты: тетрациклины, линезолид или ТМП-СМК.
  - ◊ Единого мнения по поводу длительности терапии не существует, но, поскольку заболевание часто рецидивирует, большинство специалистов рекомендуют длительную поддерживающую терапию макролидами или фторхинолонами внутрь. К этим препаратам может сформироваться резистентность.
  - ◊ Решающее значение для достижения эффекта от проводимого лечения может иметь восстановление иммунной системы с помощью АРТ.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Прогноз до наступления эпохи ВААРТ был неблагоприятным (*Medicine* 1994; 73:119). Прогноз лечения антибактериальными препаратами на фоне восстановления иммунной системы — благоприятный. При отсутствии или неэффективности АРТ в 30–40% случаев заболевание переходит в хроническую форму или заканчивается летальным исходом.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Salmonella spp.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.Брюшной тиф практически не связан с иммуносупрессией, однако инфекции, вызываемые нетифозными видами сальмонелл, у больных СПИДом встречаются чаще и протекают тяжелее (*JID* 2008; 56:413). В США наиболее распространены штаммы *S. enteriditis* и *S. typhimurium*. Большинству пациентов с гастроэнтеритом, вызванным *Salmonella*, не назначают антибиотики, поскольку антибиотикотерапия может увеличить период носительства, кроме того, организм большинства пациентов самостоятельно справляется с инфекцией. Однако у больных СПИДом высокий риск бактериемии, и большинство специалистов настаивают на применении антибиотиков. Анализ данных 5578 ВИЧ-инфицированных пациентов с внебольничным сепсисом, проживающих в Африке, показал, что наиболее частым возбудителем сепсиса была *S. enterica*, которая была обнаружена у 1643 (29%) пациентов с бактериемией (*Lancet Infect Dis* 2010; 10:14) (*S. pneumoniae* и микобактерия туберкулеза заняли второе и третье место соответственно).

ЛЕЧЕНИЕ (*CID* 2001; 32:331)

- **Схема выбора.** Легкое течение и количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$: ципрофлоксацин 500–750 мг внутрь 2 раза в сутки или 400 мг в/в 2 раза в сутки; продолжительность курса лечения составляет 7–14 дней. При количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$: продолжительность курса лечения составляет 2–6 недель. При рецидивирующем сепсисе: продолжать лечение до 6 месяцев, применяя препарат, к которому возбудитель чувствителен *in vitro* по результатам тестов на чувствительность к антибиотикам. Другие фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин) столь же эффективны.
- **Альтернативные схемы:** ТМП-СМК (ТМП 5–10 мг/кг/сут) в/в или ТМП-СМК 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки более 2 недель (при условии чувствительности к препарату) или цефтриаксон 1–2 г/сут в/в (рекомендации по продолжительности курса лечения см. выше).
- **Дополнительные сведения**
  - ◊ У больных сальмонеллезом без иммунодефицита часто наблюдается положительная динамика без лечения антибиотиками. Большинство специалистов рекомендуют назначать антибиотики всем ВИЧ-инфицированным пациентам в связи с тем, что у ВИЧ-инфицированных высокий риск развития бактериемии. Анализ смертности от сальмонеллеза в США за период с 1990 по 2006 год, показал, что относительный риск летального исхода при сальмонеллезе у больных СПИДом составляет 7,4. Чаще всего заражение сальмонеллезом происходило при употреблении в пищу куриного мяса (48%), говяжьего фарша (28%), мяса индюшки (17%) и яиц (6%).
  - ◊ Часто развиваются рецидивы заболевания; устранение носительства было подтверждено только после лечения ципрофлоксацином.
  - ◊ Зидовудин обладает активностью в отношении большинства штаммов сальмонелл и может обеспечить эффективную профилактику (*JID* 1999; 179:1553).
  - ◊ При выборе антибиотика необходимо учитывать результаты исследования чувствительности *in vitro*, особенно к ампициллину. Предпочтительнее назначать ТМП-СМК при наличии чувствительности к нему. Есть отдельные сообщения о редких случаях резистентности сальмонелл к ципрофлоксацину (*NEJM* 2001; 344:1572).
  - ◊ Поддерживающая терапия: некоторые специалисты рекомендуют назначать ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении нескольких месяцев или ТМП-СМК (ТМП 5 мг/кг/сут) в/в или ТМП-СМК 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки. Показания к назначению поддерживающей терапии, рекомендации в отношении схем и продолжительности такой терапии пока не определены.

Staphylococcus aureus

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.У ВИЧ-инфицированных наиболее часто встречаются следующие виды стафилококковых инфекций:

- **Фурункулез.** Наблюдается эпидемия стафилококковых инфекций, в том числе «внебольничным штаммом» метициллин-резистентного золотистого стафилококка (штамм USA 300), распространенность которого непропорционально высока среди МСМ и в других группах высокого риска. В одном сообщении указывалось, что у МСМ показатель относительного риска развития инфекций, вызываемых MRSA, равен 13,0, и этот показатель не зависит от наличия ВИЧ-инфекции (*Ann Intern Med* 2008; 148:409). В другом сообщении говорилось, что риск развития стафилокок-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ковой инфекции у ВИЧ-инфицированных в 6 раз выше, чем в общей популяции (*CID* 2010; 50:979). Кроме того, было установлено, что у ВИЧ-инфицированных выше частота носительства стафилококков (17% и 6% соответственно; $p<0{,}04$) (*JID* 2009; 200:88). Штамм USA 300 распространен повсеместно, принадлежит к одной линии и характеризуется наличием генов, кодирующих лейкоцидин Пантон-Валентайна (возможный фактор вирулентности), и генного комплекса mec IV (детерминанты резистентности к метициллину, отличной от детерминант резистентности mec I-III, обнаруживаемых у нозокомиальных MRSA). Этот штамм наиболее часто вызывает гнойные инфекции мягких тканей, особенно «абсцесс после укуса паука». Реже он вызывает такие тяжелые гнойные инфекции, как некротическая пневмония, некротический фасциит и пиомиозит (*NEJM* 2006; 355:666; *Emerg Infect Dis* 2006; 12:894; *NEJM* 2007; 30:72: *Lancet* 2007; 367:751).

- **Пиомиозит** — типичная гнойная инфекция мышечной ткани, вызываемая *S. aureus*, как правило, чувствительными к метициллину штаммами; ее иногда называют «тропический пиомиозит», поскольку она часто встречается в тропических странах. В большинстве случаев больные жалуются на лихорадку и локализованную боль; диагноз обычно устанавливается с помощью КТ (*Radiographics* 2004; 24:1029). Лечение заключается в дренировании очага инфекции и назначении антибиотиков исходя из результатов определения чувствительности возбудителя *in vitro* (*Am J Med* 2004; 117:420; *J Rheumatol* 2001; 28:802). У некоторых пациентов наступает улучшение только на фоне антибиотикотерапии, без хирургического вмешательства (*Am Surg* 2000; 66:1064).
- **Стафилококковые инфекции, связанные с введением наркотиков инъекционным путем,** включают 1) инфекции кожи и мягких тканей, 2) инфекции межпозвонковых дисков, 3) инфекции грудинно-ключичного сочленения, 4) эндокардит, преимущественно с поражением трехстворчатого клапана. Все эти инфекции были хорошо известны задолго до появления первых случаев ВИЧ-инфекции, и при появлении ВИЧ-инфекции существенно не изменились ни показатели заболеваемости, ни рекомендации по лечению.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора**
  - ◊ **Инфекция, вызванная метициллин-чувствительными *S. aureus* (MSSA)**: антистафилококковый беталактам (цефалексин/диклоксациллин, нафциллин, оксациллин, цефазолин, цефтриаксон); применение других препаратов должно предваряться проверкой степени чувствительности к ним возбудителя инфекции *in vitro*. Как правило, стафилококки чувствительны к клиндамицину, фторхинолонам и ТМП-СМК.
  - ◊ **Нозокомиальная инфекция, вызванная метициллин-резистентными *S. aureus* (MRSA)**: ванкомицин 15 мг/кг каждые 12 часов в/в, целевой уровень минимальной концентрации препарата составляет 15–20 мкг/мл при тяжелых инфекциях (сепсисе, пневмонии, остеомиелите и т. д.) К альтернативным препаратам относятся телаванцин 10 мг/кг/сут в/в, цефтаролин 600 мг 2 раза в сутки в/в, линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в или внутрь и даптомицин 6–8 мг/кг/сут в/в. Даптомицин не следует применять при легочных инфекциях, а линезолид, возможно, предпочтительнее ванкомицина при пневмониях, вызванных MRSA.
  - ◊ **Внебольничные штаммы MRSA** часто бывают чувствительны к ТМП-СМК, клиндамицину и доксициклину, а также ванкомицину и линезолиду (*MMWR* 2003; 52:993). При тяжелом течении инфекции, когда требуется парентеральное лечение, предпочтение отдается ванкомицину или линезолиду.
- **Рекомендации по ведению больных** (*CID* 2011; 52:285)**.**

Кожный абсцесс: вскрыть и дренировать. Препараты для эмпирического применения: клиндамицин, ТМП-СМК, доксициклин/миноциклин и линезолид. Показания к назначению антибиотиков: тяжелое или распространенное поражение кожи, быстрое прогрессирование, сопутствующие заболевания, иммунодефицит, пожилой возраст, локализация абсцесса на лице или половых органах, неэффективность хирургического лечения.

Воспаление подкожной клетчатки. Если воспаление гнойное, лечить инфекцию *S. aureus* и *Streptococcus* клиндамицином, не дожидаясь результатов посевов и определения чувствительности к антибиотикам. Если нет гнойного отделяемого, назначить беталактам для лечения стрептококковой инфекции, при отсутствии общих симптомов или нечувствительности к проводимому лечению.

Рецидивирующие кожные абсцессы: а) закрыть повязками; б) личная гигиена; в) рассмотреть вопрос об устранении носительства в носовой полости с помощью мупироцина, закапываемого в нос 2 раза в сутки в течение 5–10 дней; г) устранение кожного носительства стафилококка с помощью

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ванн с разбавленным отбеливателем (5 мл отбеливателя на галлон воды или ¼ чашки/¼ объема ванны, принимать ванну в течение 15 минут еженедельно в течение 3 месяцев; д) антибиотики перорально; по возможности, назначить рифампин + пероральный антибиотик для постоянного приема, если вышеописанные тактики не принесли успеха и если возбудитель чувствителен к рифампину; е) обследовать окружающую обстановку и контактных лиц; обследовать, при необходимости лечить и (или) устранять носительство стафилококка у контактных лиц.

Системные инфекции, вызванные MRSA. При тяжелых инфекциях (сепсисе, менингите, пневмонии, эндокардите): а) ванкомицин в/в 15–20 мг/кг/одно введение (из расчета на текущий вес тела), не превышать 2 г/введение, вводить в течение ≥2 часов (чтобы не допустить развитие синдрома «красного человека»); такие дозы назначаются только пациентам с нормальной функцией почек; б) при тяжелых инфекциях добиваются, чтобы минимальная концентрация ванкомицина, измеренная в стабильном состоянии (между четвертой и пятой дозой), составляла 15–20 мкг/мл; в) минимальные концентрации препарата следует отслеживать у пациентов с тяжелыми инфекциями, с ожирением или с почечной недостаточностью; для лечения большинства пациентов с инфекциями мягких тканей, не страдающих ожирением и почечной недостаточностью, исторически рекомендуется назначать ванкомицин в дозе 1 г 4 раза в сутки в/в; г) определение чувствительности возбудителя *in vitro* — если у штамма MRSA MIC ванкомицина >2 мкг/мл, то следует применять альтернативные препараты, например, даптомицин (10 мг/кг/сут) плюс гентамицин или рифампин или линезолид.

Streptococcus pneumoniae

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.Исследования пневмококковой инфекции до начала эпохи ВААРТ показали, что у ВИЧ-инфицированных риск заболеть внебольничной пневмонией увеличивается в 8 раз (*Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1523), причем вероятность стрептококкцемии (*S. pneumoniae*) увеличивается в 150–300 раз (*JAMA* 1991; 265:3275). Частота возникновения внебольничной пневмонии и пневмококковой бактериемии коррелировала с показателями количества лимфоцитов CD4. У пациентов с пневмококковой бактериемией в течение последующих 6 месяцев с вероятностью 8–25% развивалась повторная бактериемия (*JAMA* 1991; 265:3275; *JID* 2002; 185:1364). У большинства пациентов повторная бактериемия была вызвана новыми штаммами *S. pneumoniae* и, таким образом, не была рецидивом заболевания. В эпоху ВААРТ заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекции снизилась на 49% (2004–2005 гг. по сравнению с 1994–1995 гг.), предположительно благодаря АРТ и коллективному эффекту вакцины Prevnar 7, применяющейся в педиатрической практике (*JAIDS* 2010; 55:128). Клинические проявления пневмококковой пневмонии и пневмококковой бактериемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией такие же, как и у неинфицированных ВИЧ пациентов. Это наблюдение стало основанием для проведения большого контролируемого исследования вакцины Prevnar 7 в Малави, у ВИЧ-инфицированных с пневмококковой бактериемией. Частота рецидивов пневмококковой бактериемии у этих пациентов снизилась на 74% (*NEJM* 2010; 362:812). (Необходимо отметить, что вакцина Prevnar 7 не одобрена FDA для применения у взрослых). Клинические проявления пневмококковой пневмонии и пневмококковой бактериемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией такие же, как и у неинфицированных ВИЧ пациентов. Стандартное лабораторное обследование госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией включает рентгенографию грудной клетки и определение возбудителя пневмонии при помощи посевов крови, посевов отделяемого бронхов, микроскопии окрашенных по Граму мазков отделяемого бронхов, а также определения антигена *S. pneumoniae* в моче. *(J Infect* 2007; 551:300; *Am J Emerg Med* 2010; 28:454). Факторы риска для этих инфекций включают низкое количество лимфоцитов CD4, курение и злоупотребление психоактивными веществами; низкое количество лимфоцитов CD4 служит прогностическим фактором отсроченного ответа на терапию (*HIV Med* 2008; 36:231). Химиопрофилактика TMP-SMX служит прогностическим фактором сниженной чувствительности возбудителя к антибиотикам (*AAC* 2010; 54:3756).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Препараты выбора:** пенициллин, амоксициллин, цефотаксим, цефтриаксон (см. «Дополнительные сведения») или фторхинолоны (при установленной или предполагаемой резистентности к пенициллину): левофлоксацин или моксифлоксацин.
- **Альтернативные препараты:** макролиды.
- **Дополнительные сведения** (см. «Пневмония», стр. 511)
  - ◊ Определение чувствительности *in vitro:* данные о чувствительности *S. pneumoniae* по результатам исследований 10 000 клинических изолятов, выделенных в США в 2000–2002 годах: резистентны к пенициллину — 14%, к макролидам — 25%, к клиндамицину — 6%, к докси-

циклину — 6%, к левофлоксацину — 1% (*AAC* 2003; 47:1790). В ходе недавно проведенного исследования 39 495 выделенных штаммов были получены сопоставимые результаты, кроме того, было обнаружено, что 30% штаммов резистентны к ТМП-СМК (*Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 11:7). Данные о резистентности к пенициллину неверны, поскольку изменились критерии чувствительности. По новым критериям к пенициллину чувствительны около 95% штаммов, поэтому пенициллин (или амоксициллин) стал рассматриваться как препарат выбора для лечения большинства пневмококковых инфекций (*MMWR* 2008; 57:1353). Данные о резистентности к макролидам также неверны, поскольку, по-видимому, имеет значение только механизм, связанный с геном mef A (механизм активного выведения препарата из клетки), который присутствует только у 18% штаммов.

◊ Пенициллин-резистентные штаммы. Носителями штаммов, высокоустойчивых к макролидам и пенициллину (серотипы 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F и 23F), обычно являются дети (*Lancet* 2008; 8:785). Инфекции, вызванные такими штаммами, следует лечить фторхинолонами (левофлоксацином или моксифлоксацином). Эмпирическая терапия ТМП-СМК в настоящее время не рекомендуется в связи с высокой частотой резистентности. Резистентность возбудителя к фторхинолонам формируется у взрослых пациентов и пока встречается редко (менее 2%), однако количество резистентных штаммов растет (*NEJM* 2002; 346:747; *Emerg Infect Dis* 2002; 8:594).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У большинства пациентов отмечается хорошая реакция на проводимое лечение (посевы крови становятся стерильными через 24–48 часов, а клиническое улучшение отмечается на 1–3 сутки). Пациентов с пневмококковой пневмонией можно перевести с в/в терапии на пероральный прием препаратов после наступления клинического улучшения, стабилизации показателей жизненно важных функций и газов крови при условии, что пациент способен глотать таблетки. У ВИЧ-инфицированных пациентов с пневмококковой бактериемией обычно наблюдается хороший ответ на антибиотикотерапию. Кроме того, показатели выживаемости в этой группе больных свидетельствуют о значительно более благоприятном прогнозе лечения по сравнению с другими группами пациентов с пневмококковой бактериемией (*Mayo Clin Proc* 2004; 79:604; *CID* 2008; 47:1388).

Toxoplasma gondii

Токсоплазменный энцефалит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Практически все случаи токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных обусловлены реактивацией латентной инфекции и развиваются у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$. Токсоплазмами инфицировано примерно 15% жителей США; в некоторых европейских странах и странах с ограниченными ресурсами доля инфицированных составляет 50–75%. Типичными клиническими проявлениями токсоплазменного энцефалита служат лихорадка, головные боли, спутанность сознания и/или очаговые неврологические нарушения.

ДИАГНОСТИКА: диагноз устанавливается на основании 1) патологических изменений на снимках, полученных с помощью КТ и МРТ, 2) обнаружения антител класса IgG к *T. gondii* и положительного результата исследования СМЖ на токсоплазму методом ПЦР, 3) ответа на терапию. Типичные признаки: не менее двух кольцевидных очагов повышенной плотности на МРТ, лихорадка, очаговые неврологические нарушения и наличие антител к токсоплазме класса IgG (>90% больных). ПЦР — великолепный диагностический метод, однако методы, разработанные в лабораториях («домашние наработки») не стандартизованы (*Parasitologia* 2008; 50:45). После окончания курса лечения результат ПЦР становится отрицательным. *T. gondii* можно обнаружить в биоптате мозга с помощью окраски гематоксилин-эозином или иммуноперoксидазой, однако необходимость в проведении биопсии возникает крайне редко. Провести дифференциальный диагноз между лимфомой ЦНС и токсоплазменным энцефалитом часто помогает ОЭКТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография). У большинства пациентов в первые 2 недели лечения наблюдается клиническое улучшение и уменьшение изменений на полученных методами лучевой диагностики изображениях головного мозга, что подтверждает диагноз токсоплазмоза (*CID* 2001; 34:103).

ЛЕЧЕНИЕ:

- **НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**
  - ◊ **Схема выбора**: Пириметамин 200 мг внутрь однократно, затем 50 мг/сут (<60 кг) или 75 мг/сут (>60 кг) внутрь + сульфадиазин 1000 мг (<60 кг) или 1500 мг (>60 кг) внутрь каждые 6 часов + лейковорин 10–25 мг/сут внутрь >6 недель.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ **Альтернативные схемы**: 1) пириметамин + лейковорин (в указанных выше дозах) + клиндамицин 600 мг в/в или внутрь каждые 6 часов, или 2) ТМП-СМК (5 мг/кг триметоприма и 25 мг/кг сульфаметоксазола), в/в или внутрь 2 раза в сутки, или 3) атоваквон 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды + пириметамин + лейковорин, или 4) атоваквон 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды + сульфадиазин 1000–1500 мг внутрь каждые 6 часов, или 5) атоваквон 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды, или 6) пириметамин + лейковорин + азитромицин 900–1200 мг/сут внутрь.

- **ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ**
  - ◊ **Схема выбора**: Пириметамин 25–50 мг/сут внутрь + сульфадиазин 2-4 г/сут внутрь (разделить на 2-4 приема) + лейковорин 10–25 мг/сут внутрь.
  - ◊ **Альтернативные схемы**: 1) клиндамицин 600 мг внутрь каждые 8 часов + пириметамин 25–50 мг/сут внутрь + лейковорин 10–25 мг/сут внутрь (+ препарат для профилактики пневмоцистной пневмонии); 2) атоваквон 750 мг внутрь каждые 6–12 часов ± либо пириметамин 25 мг/сут внутрь + лейковорин 10 мг/сут внутрь, либо сульфадиазин 2–4 г/сут внутрь.

Таблица 6.16. Лечение токсоплазменного энцефалита (Руководство NIH/CDC/IDSA 2009 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков; www.mmhiv.com/link/2009-OI-NIH-CDC-IDSA)

ЛЕЧЕНИЕ: ОСТРАЯ ИНФЕКЦИЯ: 6 недель
Схема выбора:
• Пириметамин 200 мг внутрь однократно, затем 50 мг/сут (<60 кг) или 75 мг/сут (>60 кг) внутрь + сульфадиазин 1000 мг (<60 кг) или 1500 мг (>60 кг) внутрь каждые 6 часов + лейковорин 10–25 мг/сут внутрь
Альтернативные схемы:
• Пириметамин + лейковорин (в указанных выше дозах) + клиндамицин 600 мг в/в или внутрь каждые 6 часов
• ТМП-СМК (5 мг/кг триметоприма), в/в или внутрь 2 раза в сутки
• Пириметамин + лейковорин (в указанных выше дозах) + атоваквон 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды
• Атоваквон 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды
• Атоваквон 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды + сульфадиазин 1000–1500 мг внутрь каждые 6 часов
• Пириметамин + лейковорин (в указанных выше дозах) + азитромицин 900–1200 мг/сут внутрь
ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ
Схема выбора:
• Пириметамин 25–50 мг/сут внутрь + сульфадиазин 2-4 г/сут внутрь (разделить на 2-4 приема) + лей-коворин 10–25 мг/сут внутрь
Альтернативные схемы:
• Пириметамин + лейковорин (в указанных выше дозах) + клиндамицин 600 мг внутрь каждые 8 часов.
• Атоваквон 750 мг внутрь каждые 6–12 часов ± либо пириметамин 25 мг/сут внутрь + лейковорин 10 мг/сут внутрь, либо сульфадиазин 2-4 г/сут внутрь

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение наступает в течение первой недели у 60–80% пациентов; уменьшение изменений на МР-томограммах ожидается к концу второй недели. При отсутствии эффекта от проводимой терапии в указанные сроки необходимо провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, в особенности с первичной лимфомой ЦНС, туберкулезом и абсцессом головного мозга. Как правило, требуется проведение стереотаксической биопсии головного мозга, которая позволяет поставить точный диагноз в 98% случаев (*CID* 2000; 30:49).

- **Дополнительные сведения**
  - ◊ Парентеральной формы пириметамина не существует. При необходимости в/в введения препаратов: ТМП-СМК или пириметамин внутрь + клиндамицин в/в.
  - ◊ Предпочтительнее назначать схему пириметамин + сульфадиазин; комбинация пириметамин + клиндамицин менее эффективна, но лучше переносится (*CID* 1996; 22:268). Все другие вышеперечисленные схемы лечения изучены в меньшей степени.
  - ◊ Для уменьшения токсического действия пириметамина на кроветворение, проявляющегося анемией, нейтропенией и тромбоцитопенией, дозу лейковорина можно увеличить до 50–100 мг/сут.
  - ◊ Применение схем с атоваквоном: в связи с непредсказуемым усвоением атоваквона может потребоваться измерение его концентрации в сыворотке крови; необходимо поддерживать концентрацию препарата ≥18 мкг/мл (*Lancet* 1992; 340:637; *AIDS* 1996; 10:1107; *CID* 1997; 24:422).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Альтернативные схемы (данные ограничены): миноциклин или доксициклин + кларитромицин или пириметамин или доксициклин в комбинации с пириметамином (и лейковорином), сульфадиазином или кларитромицином (*AAC* 1995; 39:276; *Scand JID* 1993; 25;157). Азитромицин (*AIDS* 2001; 15:583); кларитромицин (*AAC* 1991; 35:2049); атоваквон, (*CID* 2002; 34:1243); ТМП-СМК (*AAC* 1998; 42:1346).

◊ Дополнительное назначать кортикостероиды только при обнаружении масс-эффекта на томограммах головного мозга.

◊ Биопсия головного мозга: абсолютно показана при отсутствии клинического ответа на терапию и при отсутствии улучшения на томограммах головного мозга.

◊ Профилактика пневмоцистной пневмонии: пириметамин + сульфадиазин, ТМП-СМК и атоваквон + пириметамин обеспечивают эффективную профилактику пневмоцистной пневмонии; схема пириметамин + клиндамицин не способна предотвратить пневмоцистную пневмонию.

◊ Активность препаратов *in vitro*: пириметамин и атоваквон в исследованиях *in vitro* неизменно активны, степень активности сульфадиазина может быть разной (*AAC* 2008; 52:1269). Значение этих наблюдений для клинической практики неясно.

Восстановление иммунной системы: поддерживающую терапию отменяют при стабилизации количества лимфоцитов CD4 на уровне >200 мкл$^{-1}$ на протяжении 6 месяцев, при условии завершения курса начальной терапии и отсутствии симптомов.

ПРОФИЛАКТИКА: см. стр. 76.

Treponema pallidum

Сифилис: рекомендации CDC (MMWR 2010; 59:RR-12)

СТАДИИ (КЛАССИФИКАЦИЯ)

- **Первичный сифилис**: язва на половых органах (твердый шанкр).
- **Вторичный сифилис (через 2–8 недель)**: макулезная, папулезная или макулопапулезная сыпь по всему телу, включая ладони и подошвы, генерализованная лимфаденопатия ± общие симптомы или асептический менингит.
- **Третичный сифилис**: поражение сердца, ЦНС, органов зрения и слуха, гуммы.
- **Латентный сифилис**: ранний латентный (<1 года); поздний латентный (>1 года) или неизвестной продолжительности.

ДИАГНОСТИКА: см. стр. 58.

- **Первичный сифилис:** безболезненный узелок → язва (шанкр) в месте проникновения трепонем — при ВИЧ-инфекции могут быть множественные шанкры.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Первичный и вторичный сифилис:** бензатин пенициллин G 2,4 млн Ед в/м однократно; при аллергии к пенициллину: доксициклин 100 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 14 дней.
- **Ранний латентный сифилис:** (<1 года при отсутствии изменений в СМЖ): бензатин пенициллин G 2,4 млн Ед в/м однократно; при аллергии к пенициллину: доксициклин 100 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 14 дней.
- **Поздний латентный сифилис:** >1 года или неизвестной продолжительности при отсутствии изменений в СМЖ: бензатин пенициллин G 2,4 млн Ед в/м трехкратно с недельным интервалом; при аллергии к пенициллину: доксициклин 100 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 4 недель.
- **Нейросифилис:** водный раствор пенициллина G 18–24 млн Ед/сут в/в (3–4 млн Ед/сут в/в каждые 4 часа) в течение 10–14 дней. Альтернативное лечение: прокаин пенициллин 2,4 млн ед/сут в/м + пробенецид 500 мг 4 раза в сутки внутрь в течение 10–14 дней. При аллергии к пенициллину: десенсибилизация (см. таблицу 6.17) или (при аллергии, не опосредованной IgE) — цефтриаксон 2 г 1 раз в сутки в/м или в/в в течение 10–14 дней (см. ниже).
- **Нейросифилис:** менингит, потеря слуха, заболевания глаз (увеит, ирит, нейроретинит, неврит зрительного нерва), острое или хроническое нарушение психики, утрата ощущения вибрации. Диагноз устанавливается при обнаружении изменений в СМЖ, в которой обнаруживается мононуклеарный плеоцитоз (>лейкоцитов/мл), умеренное повышение белка +/- положительная реакция VDRL. Реакция VDRL с СМЖ специфична, но не чувствительна, в то время как реакция FTA-ABS с СМЖ чувствительна, но неспецифична.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Наблюдение за больными латентным сифилисом:** (вторичным, третичным и латентным). Титры нетрепонемных тестов коррелируют с активностью заболевания. Более чем четырехкратные (≥2 разведений) изменения титров антител в реакциях RPR или VDRL считаются значимыми, и отражают активность заболевания и ответ на лечение. Трепонемные тесты обычно дают положительные результаты в течение всей жизни и не коррелируют с активностью заболевания и ответом на лечение. Титр антител в RPR или VDRL следует определять через 6 и 12 месяцев после лечения при помощи одной и той же тест-системы в одной и той же лаборатории. У пациентов с персистирующими или рецидивирующими симптомами или стабильным четырехкратным повышением титра антител либо неэффективная проводимая терапия, либо произошло повторное инфицирование. Если титр не снижается (около 15%), необходимо продолжать наблюдение, исследовать СМЖ и рассмотреть вопрос о повторном лечении.

Таблица 6.17. Аллергологические кожные пробы на пенициллин и десенсибилизация (*MMWR* 2002; 51[RR-6]:28)

Кожные пробы с пенициллином

- Реагенты: бензилпенициллоил поли-L-лизин (Pre-Pen) + малая аллергенная детерминанта. При отсутствии малой аллергенной детерминанты использовать только Pre-Pen.
- Положительный контроль накожной пробы — стандартный раствор гистамина (1 мг/мл).
- Отрицательный контроль — используемый растворитель (обычно физиологический раствор).
- Последовательность выполнения: накожная проба → положительный результат (волдырь >4 мм в диаметре через 15 минут) = аллергия на пенициллин. Отрицательный результат контрольной пробы с гистамином + отрицательная проба на пенициллин = недостоверная реакция. Положительный результат контрольной пробы с гистамином + отрицательная проба на пенициллин = выполнить внутрикожную пробу.
- Накожная (скарификационная) проба: скарифицировать небольшой участок на предплечье иглой 26G (без появления крови), нанести на царапину каплю раствора. Появление через 15 минут волдыря диаметром >4 мм указывает на положительный результат.
- Внутрикожная проба: 0,02 мл аллергена ввести внутрикожно в предплечье иглой 26G или 27G; если через 15 минут волдырь более чем на 2 мм больше, чем волдырь на введение растворителя и волдырь, образовавшийся сразу после введения = положительный результат

Десенсибилизация

- Показания: положительный результат кожной пробы.
- Пути введения препарата: перорально или в/в; пероральный прием более безопасен и прост.
- Место проведения: стационар.
- Длительность: 4 часа.
- Схема: вводить препарат каждые 15 минут, для приема внутрь разводить указанное количество пенициллина в 30 мл растворителя (физраствора).

Доза	Ед/мл	мл	Ед	Доза	Ед/мл	мл	Ед
1	1 000	0,1	100	8	10 000	1,2	12 000
2	1 000	0,2	200	9	10 000	2,4	24 000
3	1 000	0,4	400	10	10 000	4,8	48 000
4	1 000	0,8	800	11	80 000	1,0	80 000
5	1 000	1,6	1 600	12	80 000	2,0	160 000
6	1 000	3,2	3 200	13	80 000	4,0	320 000
7	1 000	6,4	6 400	14	80 000	8,0	640 000

Показания к люмбальной пункции: в клинических стандартах CDC 2010 года* рекомендуется выполнять люмбальную пункцию всем больным сифилисом ВИЧ-инфицированным пациентам с неврологическими нарушениями для исследования СМЖ. Согласие по вопросу о необходимости выполнения люмбальной пункции пациентам, у которых нет неврологических проявлений, пока не достигнуто, но CDC не рекомендует выполнять люмбальную пункцию всем ВИЧ-инфицированным пациентам с сифилисом. Некоторые ведущие специалисты рекомендуют проводить люмбальную пункцию всем ВИЧ-инфицированным с количеством лимфоцитов CD4 <350 мкл$^{-1}$ и при титре антител в RPR ≥ 1:32 (*Sex Transm Dis* 2007; 34:145, *Clin Infect Dis* 2009; 48:816). Люмбальная пункция показана пациентам, у которых не наблюдается снижения титра антител в RPR через 12 и 24 месяца.

* www.mmhiv.com/link/2010-CDC-STD

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

7. ПОРАЖЕНИЕ РАЗНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Обратите внимание, что результаты раннего классического исследования (*NEJM* 1998; 339:1092) были отозваны по неясным причинам.

ПАТОГЕНЕЗ неизвестен. Гипотезы: 1) нарушение функции митохондрий как побочный эффект терапии зидовудином (*Ann Intern Med* 1992; 116:311; *Cardiovasc Res* 2003; 60:147; *CID* 2003; 37:109; *JAIDS* 2004; 37:S30; *Chem Res Toxicol* 2008; 21:990), 2) инфицирование миокардиоцитов вирусом иммунодефицита человека (*NEJM* 1998; 339:1093; *Cardiovas Toxicol* 2004; 4:97), 3) дефицит L-карнитина (*AIDS* 1992; 6:203); 4) дефицит селена (*Curr HIV Res* 2007; 5:129; *NEJM* 1999; 340:732); 5) воздействие провоспалительных цитокинов: ФНО-альфа, ИЛ-1 и ИЛ-6 (*Int J Cardiol* 2007; 120:150); 6) аутоиммунная патология (*J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1385; *Eur Heart J* 1995; 16:50) и 7) оппортунистические инфекции (*Wien Klin Wocheuschr* 2008; 120:77).

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. Частота выявления в большой степени зависит от применяющихся диагностических критериев заболевания и чувствительности основного метода диагностики. В продольных (лонгитудинальных) исследованиях, проведенных до начала эпохи ВААРТ, клинические симптомы кардиомиопатии выявлялись у 6–8% пациентов (*Eur Heart J* 1992; 13:1452; *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 68:234). Заболеваемость дилатационной кардиомиопатией в проспективном исследовании составила 16/1000 пациенто-лет (*NEJM* 1998; 339:1093). Однако, по данным скрининговых эхокардиографических исследований, диастолическая дисфункция левого желудочка развивается значительно чаще, при этом вероятность ее возникновения коррелирует со степенью тяжести иммунодефицита (*Heart* 1998; 80:184). По оценкам, после наступления эпохи ВААРТ частота возникновения кардиомиопатии уменьшилась приблизительно в 7 раз (*Wein Klin Wocheuschr* 2008; 120:77; *Am Heart J* 2006; 151:1147). Тем не менее, в исследовании SUN, в котором было выполнено эхокардиографическое исследование не отбиравшимся специально 656 ВИЧ-инфицированным пациентам со средним возрастом 41 год и медианой количества лимфоцитов CD4 462 мкл$^{-1}$, у 18% пациентов была обнаружена дисфункция левого желудочка, у 40% пациентов — увеличение левого предсердия, и у 57% пациентов — легочная гипертензия (*CID* 2011; 52:378). Эти изменения коррелировали с повышением уровня СРБ, измеренного высокочувствительным методом (СРБвч).

СИМПТОМЫ: застойная сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, цианоз и (или) обмороки.

ДИАГНОСТИКА: фракция выброса <50% от нормы (по данным эхокардиографии) ± нарушения ритма на ЭКГ, которые нельзя объяснить другими причинами. Диагностические критерии дилатационной кардиомиопатии в опорном исследовании включали следующие параметры: фракция выброса <45% и индекс конечно-диастолического объема левого желудочка >80 мл/м^2 (*NEJM* 1998; 339:1093). Гистологическое исследование биоптатов миокарда, выполненное 76 пациентам, участвовавшим в этом исследовании, выявило миокардит с клетками воспаления у 63 пациентов; в посевах были обнаружены вирусы Коксаки В у 15 пациентов и ЦМВ у 4 пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ (*Am J Cardiol* 1999; 83:1A)

- **АРТ:** по возможности, схема АРТ не должна включать AZT. Результаты одного исследования показали, что АРТ снижает риск развития кардиомиопатии, однако, по-видимому, не способствует уменьшению симптомов уже имеющейся кардиомиопатии (*J Infect* 2000; 40:282).
- **Ингибитор АПФ:** эналаприл 2,5 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы (до 20 мг 2 раза в сутки).

  Альтернативные препараты: каптоприл 6,25 мг 3 раза в сутки с постепенным повышением дозы (до 50 мг 3 раза в сутки) или лизиноприл 10 мг 1 раз в сутки с постепенным повышением дозы (до 40 мг 1 раз в сутки).
- **Если симптомы сохраняются,** добавить мочегонное средство — гидрохлоротиазид 25–50 мг 1 раз в сутки, или фуросемид 10–40 мг 1 раз в сутки (до 240 мг 2 раза в сутки), или спиронолактон 25 мг 1 раз в сутки (до 50 мг 2 раза в сутки).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **При отсутствии эффекта от проводимой терапии:** можно назначить дигоксин 0,125–0,25 мг 1 раз в сутки.
- **Другие подходы:** лечение артериальной гипертензии, гиперлипидемии; отказ от употребления алкоголя и кокаина; отмена AZT, отказ от курения. Некоторые специалисты рекомендуют прием антиоксидантных веществ (биологически активных добавок), в том числе карнитина и (или) селена (200 мкг/сут), в случае их дефицита (*NEJM* 1999; 340:732).
- **Поражение сердечно-сосудистой системы вследствие приема антиретровирусных препаратов**: см. стр. 138–145.

БОЛЕЗНИ КОЖИ

Общие сведения. При анализе 897 историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов, направленных на консультацию к дерматологу в Балтиморе за период с 1996 по 2002 год, было установлено, что к наиболее распространенным поражениям кожи у ВИЧ-инфицированных относятся фолликулит (18%), остроконечные кондиломы (12%), себорея (11%), ксеродермия (10%), дерматофитоз (7%), бородавки (7%), гиперпигментация (6%) и узелковая почесуха (6%) (*J Am Acad Dermatol* 2006; 54:581). Большинство этих заболеваний наблюдались у пациентов с низким количеством лимфоцитов CD4 (фолликулит, идиопатический кожный зуд, узловатая почесуха, контагиозный моллюск и себорея). Особенно часто пациенты жаловались на кожный зуд, которому во многих случаях не удавалось найти причину («идиопатический кожный зуд»); предположительно он обусловлен нарушением регуляции иммунной системы и иногда сопровождается эозинофилией (*JID* 1996; 54:266).

ПАПУЛЕЗНАЯ ЗУДЯЩАЯ СЫПЬ

Типичные клинические проявления (кожные элементы): зудящие темные папулы 0,2–1,0 см в диаметре, чаще всего появляющиеся на конечностях. В одной публикации было высказано предположение, что причиной появления такой сыпи служит реакция гиперчувствительности не укусы насекомых (*JAMA* 2004; 292:2614). Диагноз, как правило, устанавливается по результатам биопсии кожи. Дифференциальный диагноз проводится с эозинофильным фолликулитом и узловатой почесухой. Наилучшее лечение — эффективная АРТ, однако хороший клинический ответ наблюдается только через >16 недель от начала АРТ. Кроме того, местно применяют кортикостероидные препараты и препараты капсаицина (*Top HIV Med* 2010; 18:16).

БАЦИЛЛЯРНЫЙ АНГИОМАТОЗ

см. *Arch Intern Med* 1994; 154:524; *Dermatology* 2000; 21:326; *CID* 2005; 40:S154 и стр. 382.
Типичные клинические проявления (кожные элементы): папулы, узелки, образования на ножке и бородавки. Сначала появляются красные или багровые папулы, которые постепенно превращаются в узелки или в образования на ножке. Это сосудистые образования, которые при травме обильно кровоточат. Как правило, выявляется одно или несколько кожных образований, однако их число может достигать нескольких сотен. Дифференциальный диагноз проводится с саркомой Капоши, старческой ангиомой, гемангиомой, пиогенной гранулемой и дерматофибромой. В биоптате кожи обнаруживается дольчатая пролиферация сосудов с воспалением; при окрашивании срезов серебром по методу Вартина-Старри выявляются типичные микроорганизмы в виде мелких скоплений черных палочек. Применяются методы серологического обследования (иммунофлюоресцентный анализ и ИФА). Титр антител >1:256, определенный при помощи иммунофлюоресцентного анализа, как правило, свидетельствует об острой инфекции. См. «*Bartonella*» на стр. 382.

КРИПТОКОККОЗ

см. *CID* 2000; 30:652 и стр. 399.
Типичные клинические проявления (кожные элементы): узелки, папулы, пустулы или изъязвления на коже; могут напоминать контагиозный моллюск. Чаще всего локализуются на лице, шее, волосистой части головы. Диагноз устанавливается на основании обнаружения криптококкового антигена в сыворотке крови и типичных инкапсулированных почкующихся дрожжевых клеток в биоптате кожи, окрашенном метенамином серебра по Гомори, а также на основании положительных результатов посевов крови. Люмбальная пункция показана всем пациентам, у которых был обнаружен криптококковый антиген в сыворотке крови или получен положительный результат посева крови на *C. neoformans* (см. стр. 433). Лечение: при отрицательном результате исследования СМЖ на крипто-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

кокковый антиген назначают флуконазол 400 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 8 недель, затем 200 мг 1 раз в сутки. Тактика лечения при обнаружении антигенов возбудителя в СМЖ см. на стр. 399.

ЭПИДЕРМОФИТИИ (дерматомикозы)

Грибковые инфекции кожи, волос и ногтей, вызываемые *Tinea rubrum, T. mentagrophytes, M. canis, E. floccosum, T. tonsurans, T. verrucosum, T. soudanense* (*Candida* вызывает типичные поражения ногтей и кожи и *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*) вызывает разноцветный лишай. Примечание: *Candida* и *M. furfur* не относятся к дерматофитам.) Типичные клинические проявления:

- **Дерматомикоз стоп (tinea pedis).** Зуд, шелушение, трещины и мацерация кожи межпальцевых промежутков. Наблюдаются сопутствующие дистрофические изменения ногтевых пластинок, поражение кожи стопы и поражение по типу «мокасин», в том числе с поражением межпальцевых промежутков — покраснением кожи, сопровождающимся зудом ± образованием трещин в межпальцевых промежутках с распространением патологического процесса на прилегающие участки кожи и ногтевые пластинки. Типично шелушение кожи («стопа атлета»).
- **Онихомикоз (tinea unguium).** Начинается, как правило, с утолщения и изменения цвета свободного края ногтя с одной стороны и постепенно захватывает всю ногтевую пластинку, распространяясь в сторону другого края ногтя и кутикулы и превращая ноготь в бесформенную массу ороговевших чешуек.
- **Дерматомикоз гладкой кожи (tinea corporis).** Для очагов характерен эксцентрический циркулярный рост с шелушением и разрешением в центре (стригущий лишай).
- **Паховый дерматомикоз (tinea cruris).** Красное шелушащееся пятно на внутренней поверхности бедра с четко очерченными краями.

ДИАГНОСТИКА: микроскопия соскобов с очагов поражения кожи или с изменившей цвет ногтевой пластинки, обработанных KOH. Диагноз можно уточнить методом посева возбудителя из материала, полученного при соскобе, на среду Сабуро. Лечение зависит от возбудителя и локализации патологического процесса:

- **Онихомикоз:** местное лечение, как правило, неэффективно.
  - ◊ **Препараты выбора**: тербинафин (*Ламизил*), 250 1 раз в сутки в течение 6 недель (при поражении ногтей пальцев рук) или 12 недель (при поражении ногтей пальцев ног). Тербинафин токсичен для печени и относится к категории дорогостоящих препаратов, однако лечение тербинафином дает лучшие долгосрочные результаты, чем лечение итраконазолом (*Brit J Dermatol* 1999; 141[Suppl 56]:15). Пульс-терапия итраконазолом: 400 мг в сутки в течение одной недели в месяц в течение двух месяцев (при поражении ногтей пальцев рук) или трех месяцев (при поражении ногтей пальцев ног). Основные недостатки: токсическое действие на печень и миокард, лекарственные взаимодействия с другими препаратами и высокая стоимость лечения доброкачественной инфекции.
- **Дерматомикоз гладкой кожи (tinea corporis), паховый дерматомикоз (tinea cruris), дерматомикоз стоп (tinea pedis):** местное лечение длительностью от 2 недель (паховый дерматомикоз) до 4 недель (дерматомикоз стоп): клотримазол* (*Лотримин*), 1% крем или лосьон 2 раза в сутки; эконазол (*Spectazole*** [*Спектазол*]), 1% крем 1–2 раза в сутки; кетоконазол (*Низорал*), 2% крем 1 раз в сутки; миконазол* (*Monostat-Derm*** [*Моностат-дерм*]), 2% крем 2 раза в сутки; бутенафин (*Mentax*** [*Ментакс*]), 1% крем; тербинафин* (*Ламизил*), 1% крем или гель 1 или 2 раза в сутки; толнафтат* (*Тинактин*), 1% крем, гель, присыпка, раствор или аэрозоль 2 раза в сутки

* Отпускаются без рецепта.

** Торговые названия, не зарегистрированные в России. — *Прим. пер.*

- **Плохо поддающееся терапии, хроническое или обширное поражение:** тербинафин, 250 мг 1 раз в сутки в течение 2–4 недель; итраконазол, 100–200 мг 1 раз в сутки в течение 2–4 недель. Гризеофульвин (высокодисперсная форма) 250–500 мг 2 раза в сутки. Гризеофульвин следует применять только в случае неэффективности других схем лечения.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ СЫПЬ (см. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:826)

Чаще всего возникает на фоне приема антимикробных препаратов, в особенности сульфаниламидов (ТМП-СМК), бета-лактамов, противосудорожных препаратов, ННИОТ, а также FPV и DRV, в состав молекул которых входит сульфокомпонент.

Типичные клинические проявления (кожные элементы): кореподобные эритематозные высыпания, как правило, сопровождающиеся зудом ± субфебрильной температурой; сыпь появляется обычно в первые 2 недели приема препарата, который пациент раньше не принимал, и в первые дни после возобновления приема препарата. Чаще всего это макулопапулезная сыпь, первые элементы которой появляются на груди, лице и руках. Реже возникающие и более тяжелые формы: крапивница (сильно зудящие волдыри, четко отграниченные, возвышающиеся над поверхностью кожи); анафилактическая реакция (отек гортани, тошнота, рвота ± шок); синдром гиперчувствительности (тяжелая реакция, сопровождающаяся кожными высыпаниями и лихорадкой ± гепатитом, артралгиями, лимфаденопатией и изменениями картины крови (эозинофилией и появлением атипичных лимфоцитов); развивается, как правило, через 2–6 недель после начала приема препарата) (*NEJM* 1994; 331:1272) (см. информацию об абакавире на стр. 176 и о невирапине на стр. 311); синдром Стивенса–Джонсона (лихорадка, эрозивный стоматит, генерализованная темно-красная макулярная сыпь, эрозии ± пузыри, поражение глаз; смертность — 5%); токсический эпидермальный некролиз (эпидермальный некроз с образованием пузырей и отслоением эпидермиса ± поражение слизистых).

При развитии тяжелой кожной реакции с выраженной симптоматикой следует прекратить прием препарата, вызвавшего данную реакцию (информацию о ТМП-СМК см. на стр. 380), и назначить лечение: зудящие неосложненные лекарственные сыпи (антигистаминные препараты, местно — противозудные средства и кортикостероидные препараты); синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (тяжелые формы лечат как ожоги + поддерживающая терапия; кортикостероидные препараты не показаны) (*Cutis* 1996; 57:223); следует отменить любой препарат, вызвавший синдром Стивенса–Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, и никогда не возобновлять его прием; при развитии реакции гиперчувствительности на абакавир или невирапин следует также отменить соответствующий препарат и никогда не возобновлять его прием. Для ТМП-СМК разработан протокол десенсибилизации (см. стр. 382).

ФОЛЛИКУЛИТ

При анализе 897 историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов, направленных на консультацию к дерматологу в Балтиморе за период с 1996 по 2002 год, было установлено, что это наиболее часто встречающееся заболевание кожи у ВИЧ-инфицированных: диагноз фолликулита был установлен 161 пациенту (18%) (*J Am Acad Derm* 2006; 54:581). Наиболее часто встречается бактериальный фолликулит, вызываемый *Staphylococcus aureus*; также фолликулиты вызывают *Pityrosporum ovale* (дрожжевой грибок, размножающийся в волосяных фолликулах), *Demodex folliculorum* (клещ, паразитирующий в фолликулах); бывает также эозинофильный фолликулит, при котором в биоптате кожи обнаруживается асептическое эозинофильное воспаление. Клиническая картина: при фолликулите, вызванном *S. aureus*, обычно поражаются фолликулы на коже плеч, верхней части туловища, бедер и ягодиц (см. стр. 451). Высыпания могут быть похожи на папулезную зудящую сыпь, могут сопровождаться зудом и превращаться в пустулы (гнойнички). Для эозинофильного фолликулита характерен очень сильный зуд, элементы могут быть похожи на угревую сыпь или папулезную зудящую сыпь, однако локализуются преимущественно на коже верхней части туловища, в том числе на шее, голове и верхней части грудной клетки. Эозинофильный фолликулит отличается от угревой сыпи (акне) сильным зудом, а от папулезной зудящей сыпи — менее выраженным изменением окраски кожных элементов. Этиология этого заболевания неизвестна. Диагноз устанавливается по клинической картине и результатам биопсии кожи (воспалительная реакция в фолликулах ± разрушение фолликулов и формирование абсцессов). Окрашивание биоптата специальными красителями, например, реактивом Шиффа (PAS-реакция) или берлинской лазурью, может помочь обнаружить возбудителя кожной инфекции. При эозинофильном фолликулите обнаруживается множество эозинофилов, разрушающих стенки волосяных фолликулов, и эозинофильные абсцессы. Посевы содержимого пустул могут выявить рост *S. aureus*. Лечение: *S. aureus*: местно эритромицин или клиндамицин или системное лечение противостафилококковым антимикробным препаратом; *P. ovale*: местное или системное лечение противогрибковыми препаратами; *D. folliculorum*: перметрин в форме крема или метронидазол местно; эозинофильный фолликулит: местно кортикостероиды, фототерапия УФБ-лучами и/или

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПУВА-терапия (*NEJM* 1988; 318:1183; *Arch Dermatol* 1995; 131:360); общая рекомендация: применение антигистаминных препаратов (в высоких дозах, несколько препаратов разных классов одновременно) для облегчения симптомов.

ФУРУНКУЛЕЗ: см. *Staphylococcus aureus*, стр. 451.

ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА: см. *CID* 2005; 40:S167 и стр. 411.

ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ: см. стр. 413.

САРКОМА КАПОШИ (СК): см. стр. 484.

УЗЛОВАТАЯ ПОЧЕСУХА (*Int J Dermatol* 1999; 37:401)

Чаще всего возникает у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$. Этиология неизвестна. Типичные клинические проявления (кожные элементы): гиперпигментированные узелки >1 см в диаметре, сопровождающиеся сильным зудом, приводящим к появлению расчесов. Высыпания, как правило, симметричны; первые элементы появляются на руках и затем распространяются на верхнюю часть туловища. Места, до которых пациент не может дотянуться, например, середина спины, обычно остаются интактными. Возможно, это разновидность папулезной зудящей сыпи или другого заболевания кожи. Лечение в основном симптоматическое, направленное на разрушение сложившегося порочного круга: зуд → царапины → лихенификация → усиление зуда. Применяют сильнодействующие кортикостероидные препараты местно с наложением сверху давящих повязок; гидроксизин 10–25 мг/сут на ночь или доксепин 10–25 мг/сут на ночь или миртазипин 15–30 мг/сут на ночь. Возможно улучшение на фоне фототерапии. В случаях, плохо поддающихся лечению, может быть эффективен талидомид, назначаемый в суточной дозе 100 мг (*Arch Dermatol* 2004; 140:845).

ЧЕСОТКА (*MMWR* 2002; 51 [RR-6]: 68)

Чесотку вызывает клещ *Sacroptes scabiei*. Типичные клинические проявления (кожные элементы): мелкие, сильно зудящие папулы красного цвета. Зуд усиливается по ночам. Иногда видны чесоточные ходы длиной 3–15 мм, который самка клеща прокладывает в эпидермисе со скоростью 2 мм в сутки для откладывания яиц. Такие чесоточные ходы наиболее часто располагаются в межпальцевых промежутках, на ладонной стороне запястья, около пупка, в подмышечных впадинах, на бедрах и ягодицах, на гениталиях, на стопах и в области молочных желез. Крустозная чесотка (корковая или норвежская чесотка) — тяжелая форма чесотки, которая встречается у лиц с ослабленным иммунитетом, включая больных СПИДом. При этой форме поражаются большие участки кожи; иногда весь кожный покров покрывается чешуйками и корками, под которыми скрываются тысячи клещей. Диагноз устанавливается при обнаружении клеща черепахообразной формы с 8 лапками, размерами 0,4 x 0,3 мм. Его можно различить невооруженным глазом, но, поскольку клещи располагаются в чесоточных ходах, необходимо сделать соскоб пораженного участка кожи скальпелем и поместить материал под покровное стекло; при 10-кратном увеличении прекрасно видны как сами клещи, так и их яйца. Многие специалисты сейчас отказались от применения скальпеля, получая материал для исследования при помощи канцелярского скотча, который наклеивается на кожу на 30 секунд (*Arch Dermatol* 2011;147:468 и 147:494). Курс лечения одновременно с больным должны пройти все проживающие с ним члены семьи и лица, вступавшие с ним в близкий контакт.

- **Перметрин (5% крем)** наносится на все тело, от головы до ступней; через 8–14 часов препарат смывают. Процедуру повторяют через 1–2 недели. Курс лечения одновременно с больным должны пройти все проживающие с ним члены семьи, даже если у них нет симптомов чесотки. Для обработки взрослого человека обычно достаточно одного тюбика крема (30 г).
- **Линдан (1%)**: 30 мл лосьона или 30 г крема наносится тонким слоем на все тело от шеи вниз; через 8 часов препарат смывают. Линдан дешевле перметрина, но к нему в редких случаях наблюдается резистентность, а также у него больше побочных эффектов.
- **Ивермектин** 200 мкг/кг внутрь, повторить через 2 недели (*NEJM* 1995; 333:26). Не является препаратом выбора для лечения неосложненных случаев.
- Помните, что высыпания и зуд могут сохраняться в течение 2 недель после лечения и об этом следует предупреждать пациентов. Одежда и постельное белье, которые использовались в последнее время, должны подвергнуться обеззараживанию путем машинной стирки в горячей воде

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

и сушки горячим воздухом или химчистки. Для уменьшения зуда назначают гидроксизин или дифенгидрамин. Больной крустозной (корковой или норвежской) чесоткой подлежит немедленной изоляции; следует строго соблюдать меры профилактики дальнейшего распространения заболевания. Назначают ивермектин 200 мкг/кг внутрь дважды с интервалом 1–2 недели и обработку перметрином до полного исчезновения чешуек и корок. Также рекомендуется применять кератолитические средства, например, гель салициловой кислоты или кремы с мочевиной.

СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ

Этиология: обычно себорейный дерматит вызывает дрожжевой грибок, который обнаруживается в очагах поражения, однако при себорее у ВИЧ-инфицированных он может не играть основной роли (*J Am Acad Dermatol* 1992; 27:37). Типичные клинические проявления (кожные элементы): эритематозные бляшки без четких границ, покрытые жирными корочками, располагающиеся на волосистой части головы, в центральной части лица, за ушными раковинами, в области грудины, в подмышечных областях и, иногда, в паховых областях. Лечение включает назначение АРТ, применение кортикостероидных препаратов умеренного (триамцинолон 0,1%) или слабого (дезонид 0,05%) действия. Для лечения дерматита на лице назначают гидрокортизон 2,5% ± 2% крем кетоконазола; препараты наносятся дважды в день только во время обострений, до исчезновения эритемы. Также рекомендуются шампуни, содержащие деготь (*Z-tar, Pentrax, DHS tar, T-gel, Ionil T plus*), сульфид селена (*Selsun, Exelderm*) или пиритион цинка (*Head&Shoulders, Zincon, DHS zinc*), для ежедневного использования или шампуни с кетоконазолом для применения 2 раза в неделю. Намылить, подождать 5 минут для воздействия пены, затем смыть.

БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ПОТЕРЯ АППЕТИТА, ТОШНОТА, РВОТА

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ: побочные действия лекарственных препаратов (особенно антиретровирусных препаратов, антибиотиков, опиатов и НПВС), депрессия, патология головного мозга, заболевания ЖКТ, гипогонадизм, беременность, лактацидоз, острый гастроэнтерит.

АРТ. На тошноту ± рвоту и/или боли в животе жалуются 2–17% пациентов, принимающих ИП (*JAIDS* 2004; 37:1111). Чаще всего расстройство ЖКТ вызывают (в порядке убывания частоты) RTV, IDV, LPV/r, TPV/r, FPV, SQV, DRV и ATV. Выраженность непереносимости со стороны ЖКТ зависит от дозы препарата и наиболее часто возникает на фоне приема ИП в комбинации с ритонавиром в дозе ≥200 мг/сут. Похожие симптомы часто наблюдаются на фоне приема AZT.

ОБСЛЕДОВАНИЕ: при отсутствии очевидной связи с приемом лекарственных препаратов диагностическое обследование может включать определение уровня тестостерона натощак утром; обследование ЖКТ (ФГДС, КТ) и головного мозга (КТ или МРТ головы). Может потребоваться временное прекращение АРТ или замена одного препарата в составе схемы АРТ.

ЛЕЧЕНИЕ зависит от причины, вызвавшей эти симптомы.

- **Анорексия**
  - ◊ Мегестрола ацетат (*Мегейс*) 400–800 мг 1 раз в сутки. При его применении прибавка в весе происходит в основном за счет жировой ткани. Может снижать уровень тестостерона или повышать уровень сахара в крови. Возможно назначение мегестрола (см. стр. 305) в комбинации с тестостероном (см. стр. 367).
  - ◊ Дронабинол (*Маринол*) 2,5 мг 2 раза в сутки; производное каннабинола, содержащегося в марихуане. При его применении прибавка в весе происходит в основном за счет жировой ткани.
- **Тошнота и рвота**
  - ◊ Прохлорперазин (*Компазин*) 5–10 мг внутрь каждые 6–8 часов; триметобензамид (*Тиган*) 250 мг внутрь каждые 6–8 часов; метоклопрамид (*Реглан*) 5–10 мг внутрь каждые 6–8 часов; дименгидринат (*Драмамин*) 50 мг внутрь каждые 6–8 часов; лоразепам (*Ативан*) 0,025–0,05 мг/кг в/в или в/м; галоперидол (*Галдол*) 1–5 мг 2 раза в сутки внутрь или в/м; дронабинол 2,5–5 мг внутрь 2 раза в сутки; ондансетрон (*Зофран*) 0,2 мг/кг в/в или в/м.
  - ◊ Примечание: производные фенотиазина (галоперидол, метоклопрамид, прохлорперазин, триметобензамид) могут вызывать дистонию. Метоклопрамид предпочтительнее дименгидрината, оксазепама и ондансетрона.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Чрескожная эндоскопическая гастростомия (ЧЭГ): может потребоваться ЧЭГ для введения питательных веществ и лекарственных препаратов, в том числе антиретровирусных препаратов, входящих в схему АРТ.

БОЛЕЗНИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

АФТОЗНЫЙ СТОМАТИТ

ЭТИОЛОГИЯ неизвестна.

Очаги поражения выглядят как одиночные или множественные белые или желтые круглые язвы с красным ободком. Дифференциальный диагноз проводят с герпетической инфекцией (ВПГ); ЦМВ-инфекцией, изъязвлениями слизистой, обусловленными побочными эффектами лекарственных препаратов; при незаживающих язвах рекомендуется выполнить биопсию. Часто рецидивирует.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Легкой степени:** язвы <0,5 см в диаметре, обычно заживают самостоятельно в течение 7–10 дней.
- **Тяжелой степени:** язвы >0,5 см в диаметре, глубокие, заживают долго, болезненны и могут мешать больному принимать пищу и лекарства (*AIDS* 1992; 6:963; *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1996; 81:141).

ЛЕЧЕНИЕ

- **АРТ:** на фоне АРТ возможно резкое улучшение течения афтозного стоматита (*Int J Infect Dis* 2006; 11:278).
- **Местно (нанесение препарата на очаги поражения) 2–4 раза в сутки**
  - ◊ Нанесение раствора лидокаина перед едой.
  - ◊ Триамцинолона гексацетонид (в составе *Orabase* [*Орабейз*]) — предпочтителен для местного лечения (*J Am Dent Assoc* 2003; 134:200).
  - ◊ Флюоцинонид-гель (*Lidex* [*Лидекс*]), 0,05% мазь; смешать в пропорции 1:1 с *Orabase* или нанести сначала гель, потом *Orabase.*
  - ◊ Амлексанокс (*Aphthazol* [*Афтазол*]), 5% паста для нанесения на слизистую ротовой полости (*J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51:243).
- **Перорально или инъекции в очаги поражения (в случаях, плохо поддающихся лечению)**
  - ◊ Преднизон 40 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 1–2 недель, затем постепенно снижать дозу (*Am J Clin Dermatol* 2003; 4:669).
  - ◊ Колхицин 1,5 мг 1 раз в сутки (*J Am Acad Dermatol* 1994; 31:459).
  - ◊ Дапсон 100 мг 1 раз в сутки.
  - ◊ Пентоксифиллин (*Трентал*) 400 мг 3 раза в сутки внутрь во время еды.
  - ◊ Талидомид, 200 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 4–6 недель ± поддерживающая терапия (200 мг 2 раза в неделю). Примечание: в настоящее время исследуется эффективность талидомида для лечения афтозного стоматита. Правила продажи препарата см. на стр. 370. Применение талидомида строго ограничено, но он высоко эффективен (*NEJM* 1997; 337:1086; *CID* 1995; 20:250; *JID* 1999; 180:61; *Arch Derm* 1990; 126: 923; *Spec Care Dentist* 2005; 25:236).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.1. Болезни слизистой оболочки ротовой полости (классификация ACTG Subcommittee Oral HIV/AIDS Research Alliance [Подкомитет исследовательского объединения при ACTG в области болезней ротовой полости при ВИЧ/СПИДе]) (*J Oral Pathol Med* 2009; 38:481)

Заболевание	Характерные изменения слизистой оболочки	Локализация	Болевой синдром	Биопсия показана?
Кандидоз	Белые или желтые бляшки	Небо, язык, слизистая щек	Отсутствует или легкой степени	Нет
Волосатая лейкоплакия полости рта	Белые налеты со «сморщенной» или неравномерно «складчатой» поверхностью	Боковые поверхности языка	Нет	Нет
Простой герпес	Язвы, образующиеся после вскрытия везикул	Красная кайма губ, десны, небо	От легкой до умеренной степени	Нет
Афтозные язвы	Язвы белого или желтого цвета	Слизистая мягкого неба	Сильная	Нет
Некротизирующий гингивит	Язвы желтого цвета с некрозом	Везде	Сильная	Да
Бактериальный гингивит	Некротические, гнилостные	Локальное или генерализованное поражение	Сильная	Нет
Саркома Капоши	Красные, багровые узелки	Везде, особенно на небе	Отсутствует или от легкой до умеренной степени	Да
Плоскоклеточный рак	Красные или белые очаги с индурацией	Везде, особенно на языке	Отсутствует или от легкой до тяжелой степени	Да

ГИНГИВИТ

ВОЗБУДИТЕЛИ: анаэробные бактерии.

Стадии: краевая гингивальная эритема → некротический гингивит → некротический периодонтит → некротический стоматит.

ЛЕЧЕНИЕ:

- **Ежедневный уход за зубами.** Чистить щеткой и зубной нитью ± местные антисептики: полоскание рта «Листерином» в течение 30–60 секунд 2 раза в сутки, «Перидексом» и т.д.
- **Лечение у стоматолога:** санация ротовой полости (выскабливание некротического содержимого десневых карманов).
- **Антибиотики** (некротический стоматит): метронидазол; альтернативные препараты — клиндамицин и амоксициллин/клавуланат.

ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА: см. стр. 411.

САРКОМА КАПОШИ: см. стр. 484.

ВОЛОСАТАЯ ЛЕЙКОПЛАКИЯ ПОЛОСТИ РТА (ВЛПР)

ПАТОГЕНЕЗ: интенсивная репликация вируса Эпштейна-Барр (*CID* 1997; 25:1392).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: плотно прилегающий белый или серый налет на боковых поверхностях языка (с одной или с обеих сторон), реже на дорзальной или вентральной поверхностях языка. Поверхность налета «сморщенная», неравномерно «складчатая».

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с кандидозом (ВЛПР не поддается лечению препаратами группы азолов, и налет не удается соскоблить, в отличие от кандидоза). Кроме этого, дифференциальный диагноз проводят с плоскоклеточным раком и травматической лейкоплакией.

ДИАГНОЗ обычно ставится на основании характерной клинической картины (внешнего вида налетов); иногда рекомендуется выполнять биопсию очагов поражения слизистой, требующих лечения, но при этом плохо поддающихся терапии, однако необходимость в биопсии возникает редко.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ: встречается практически исключительно у ВИЧ-инфицированных, указывает на низкое количество лимфоцитов CD4, служит предвестником наступления стадии СПИДа и исчезает на фоне АРТ.

ЛЕЧЕНИЕ (*CID* 1997; 25:1392)**:** пациенты редко предъявляют жалобы, поэтому и лечение назначается редко. Но иногда пациента все же беспокоит боль или внешний вид данного образования. Возможности лечения:

АРТ (метод выбора).

- **Терапия, направленная против вируса Эпштейна-Барр:** ацикловир 800 мг внутрь 5 раз в сутки от 2 до 3 недель, затем по 1,2–2 г в сутки. Эффективны также фамцикловир, валацикловир, фоскарнет, ганцикловир и валганцикловир. Основная проблема заключается в том, что после прекращения приема противовирусных препаратов налеты появляются снова.
- **Другие методы лечения:** подофиллин местно.

УВЕЛИЧЕНИЕ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

ПАТОГЕНЕЗ. Наиболее частая причина увеличения слюнных желез — синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза (СДИЛ). Это патологическое состояние связано с ВИЧ и синдромом Шегрена (*Arthritis Rheum* 2006; 55:466; *Ann Intern Med* 1996; 125:494). Может развиваться на фоне восстановления иммунной системы (*Int J STD AIDS* 2008; 19:305).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: обычно безболезненное увеличение одной или обеих околоушных слюнных желез, с образованием кист. Железы могут быть болезненны, могут беспокоить пациента только потому, что приводят к косметическому дефекту; может развиваться ксеростомия (*Ear Nose Throat J* 1990; 69:475 475; *Arthritis Rheum* 2006; 55:466; *Rheumatology* 2008; 47:952).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Прежде всего необходимо провести дифференциальную диагностику между кистой и солидной опухолью, для этого проводят КТ (*Laryngoscope* 1998; 98:772) и/или тонкоигольную аспирацию с последующим бактериологическим и цитологическим исследованием содержимого кист; эта процедура также оказывает лечебный декомпрессионный эффект. Иногда может потребоваться биопсия ткани железы, чтобы исключить опухоль, особенно лимфому. При гистологическом исследовании биоптата обычно обнаруживаются изменения, напоминающие изменения при синдроме Шегрена; характерны тяжелая атипия протоков слюнных желез и очаговая лимфоцитарная инфильтрация, преимущественно лимфоцитами CD8 (*Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1773; *J Oral Pathol Med* 2003; 32:544); у некоторых больных обнаруживается гистологическая картина «неспецифического хронического сиалоаденита» (*Oral Dis* 2003; 9:55). Из инфекционных возбудителей поражение слюнных желез наиболее часто вызывают микобактерии и цитомегаловирус. В эпоху ВААРТ частота этого осложнения ВИЧ-инфекции существенно снизилась (*Arthritis Rheum* 2006; 55:466).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Тонкоигольная аспирация** для декомпрессии жидкостных кист околоушной железы; для аспирации может потребоваться игла с просветом большого диаметра.
- Лечение **ксеростомии:** жевательная резинка без сахара, искусственная слюна, пилокарпин.

КАНДИДОЗНЫЙ СТОМАТИТ И ФАРИНГИТ: см. стр. 392.

ДИАРЕЯ

Необходимо отметить, что большинство исследований случаев острой и хронической диареи были проведены до начала эпохи ВААРТ, когда это осложнение часто возникало при тяжелом иммунодефиците. В то время отмечалась высокая частота «СПИД-энтеропатии», а также случаев диареи, вызванной оппортунистическими инфекциями (МАК-инфекцией, ЦМВ-инфекцией и криптоспоридиозом), которые в настоящее время развиваются намного реже (*AIDS* 2005; 18:107).

Острая диарея (неоформленный или водянистый стул ≥3 раз в сутки в течение 3–10 дней)

ЭТИОЛОГИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ. При анализе данных 44 778 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших медицинскую помощь в более чем ста медицинских учрежде-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ниях США в течение периода с 1992 по 2002 год, было обнаружено, что ежегодная заболеваемость диареей бактериальной этиологии составляет 7,2 случая на 1000 пациенто-лет, при этом бактериальные возбудители были выявлены в 1115 случаях (*CID* 2005; 41:1621). Наиболее распространенные возбудители кишечных инфекций, в порядке убывания частоты случаев: *C. difficile* (598 случаев; 54%) *Shigella* (156 случаев, 14%), *C. jejuni* (154 случая; 14%), *Salmonella* (82 случая; 7%); *S. aureus* (43 случая, 4%), и микобактерии комплекса *M. avium* (22 случая; 2%).

ДИАГНОСТИКА

Диарея, вызванная лекарственными препаратами

- Антиретровирусные препараты, наиболее часто вызывающие диарею: все ИП, особенно лопинавир/ритонавир и саквинавир, а также диданозин (в лекарственной форме, содержащей буферные вещества).
- Рекомендуемая терапия (*CID* 2000; 30:908)
  - ◊ Лоперамид 4 мг, затем по 2 мг после каждого эпизода жидкого стула (до 16 мг/сут).
  - ◊ Кальций 500 мг 2 раза в сутки; псиллиум 1 чайная ложка 1–2 раза в сутки или 2 брикетика 1–2 раза в сутки; овсяные отруби 1500 мг 2 раза в сутки.
  - ◊ Панкреатические ферменты по 1–2 таблетки во время еды.
- **Обнаружение возбудителя** (*CID* 2001; 32:331; *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:1042)
  - ◊ Посев крови: микобактерии комплекса *M. avium*, *Salmonella.*
  - ◊ Посев кала на *Salmonella, Shigella, C. jejuni, Vibrio, Yersinia, E. coli* 0157.
  - ◊ Анализ кала на токсины А и В *C. difficile* методами ИФА, ПЦР или комбинированный тест на токсин и антиген *C. difficile*.
  - ◊ Анализ кала на паразиты и яйца глистов, окрашивание на кислотоустойчивые микроорганизмы с применением модифицированной методики (*Cryptosporidia, Cyclospora, Isospora*), окрашивание трихромом или другим красителем для выявления *Microsporidia*, а также выявление антигенов возбудителей (*Giardia*).

Рентгенологические исследования: КТ с контрастным усилением для диагностики колита, вызванного *C. difficile*, ЦМВ-колита и лимфомы.

Эндоскопия наиболее информативна при ЦМВ-инфекции, саркоме Капоши и лимфоме.

CAMPYLOBACTER JEJUNI: обнаруживается у 4–8% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей; у ВИЧ-инфицированных МСМ встречается примерно в 39 раз чаще, чем у остальных ВИЧ-инфицированных (*CID* 1997; 24:1107; *CID* 1998; 26:91; *CID* 2005; 40:S152). У ВИЧ-инфицированных повышен риск энтерита и бактериемии, вызванных другими видами кампилобактерий (не *jejuni*), в том числе *Campylobacter coli*, *cineadi*, *fennelliae*, *laridis*, *fetus* и *upsaliensis*. Большинство лабораторий не располагают возможностью выявления этих возбудителей в посевах кала, однако, как правило, могут выявлять их в посевах крови. Клинические признаки энтерита, вызванного *C. jejuni*: частый водянистый стул, может быть с примесью крови, лихорадка, количество лейкоцитов в кале может быть разным; развивается при любом количестве лимфоцитов CD4. Диагноз устанавливается на основании результатов посевов кала на *C. jejuni*; если предполагается найти в посевах кала другие виды кампилобактерий, следует предупредить об этом лабораторию. Обратите внимание, что для обнаружения видов кампилобактерий не-*jejuni* наиболее эффективны посевы крови. Лечение (*CID* 2001; 32:331)**:** ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 раза в сутки или азитромицин 500 мг внутрь 1 раз в сутки. Выбор препарата основывается на активности *in vitro*. При бактериемии следует рассмотреть вопрос о добавлении аминогликозида. Продолжительность курса лечения при легком и среднетяжелом течении составляет 7 дней; при бактериемии ≥2 недель.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE: см. стр. 396.

ВИРУСНЫЙ ЭНТЕРИТ: доля вирусных энтеритов у ВИЧ-инфицированных с острой диареей превышает 30%. Клинические проявления: острая диарея (водянистый стул), в одной трети случаев переходит в хроническую; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4. Наиболее часто вирусный энтерит вызывают норовирусы, аденовирусы, астровирусы, пикорнавирусы, калицивирусы (*NEJM* 1993; 329:14); клинические лаборатории не располагают оборудованием для выявления этих вирусов.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Норовирусная инфекция: норовирусы являются основными возбудителями инфекционной диареи во всем мире. Они также чаще всего вызывают вспышки диареи, связанные с отравлением пищевыми продуктами, внутрибольничные вспышки диареи, вспышки диареи у пассажиров круизных судов, путешественников и пациентов с иммунодефицитом (*Discov Med* 2010; 10:61; *CID* 2009; 49:1061). Заболевание проявляется рвотой и диареей, часто возникающими в зимнее время («зимняя рвотная болезнь»). Диагноз можно установить с помощью ОТ-ПЦР каловых или рвотных масс. Классическими диагностическими критериями служат «*критерии Каплана*»: 1) продолжительность клинических проявлений 12–60 часов; 2) инкубационный период 24–48 часов; 3) рвота в >50% случаев; 4) бактериальный возбудитель не обнаруживается. Необходимо принимать меры инфекционного контроля. Лечение симптоматическое.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ: у 25–40% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей заболевание обусловлено неинфекционными причинами; необходимо исключить побочные эффекты лекарственных препаратов, погрешности в диете, синдром раздраженной кишки и т. д. При тяжелом или хроническом течении необходимо исключить инфекционную природу заболевания, проведя обследование, включающее посевы кала, исследования кала на паразиты и яйца глистов и анализ кала на токсины *C. difficile*.

ЭМПИРИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ОСТРОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ДИАРЕИ

- Эмпирическое применение ломотила и лоперамида. Некоторые специалисты считают, что инфекция, вызванная *C. difficile*, служит противопоказанием к применению антиперистальтических средств, однако такая позиция представляется недостаточно обоснованной (*CID* 2009; 48:598).
- Эмпирическое лечение тяжелой диареи антибиотиками: ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 раза в сутки; офлоксацин 200–300 мг внутрь 2 раза в сутки или другой фторхинолон на протяжении 5 дней ± метронидазол (*Arch Intern Med* 1990; 150:541; *Ann Intern Med* 1992; 117:202; *CID* 2001; 32:331).

ВИЧ-энтеропатия

Описана до начала эпохи ВААРТ как диарейный синдром при тяжелом иммунодефиците (CD4 <100 мкл$^{-1}$), при котором не удается выявить возбудителя и для которого характерны неспецифические патологические изменения слизистой тонкого кишечника (*Infect Dis Clin Pract* 2010;5:293; *AIDS* 2005; 19:107). Выдвинуты следующие гипотезы о патофизиологическом механизме этого заболевания: нарушение транспортной функции (*AIDS* 1998; 12:43), изменения цитоскелета из микротрубочек в кишечном эпителии (*AIDS* 2001; 15:123), инфицирование клеток эпителия ЖКТ вирусом иммунодефицита человека (*J Biomed Sci* 2003; 10:156). Специалисты пока не пришли к общему мнению, однако это заболевание практически исчезло в эпоху ВААРТ.

***CRYPTOSPORIDIA*:** см. стр. 404.

***CYTOMEGALOVIRUS*:** см. стр. 405.

***ISOSPORA BELLI*:** см. стр. 416.

***MICROSPORIDIA: ENTEROCYTOZOON BIENEUSI ИЛИ ENTEROCYTOZOON (SEPTATA) INTESTINALIS*:** см. стр. 419.

***MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX* (МАК-инфекция):** см. стр. 420.

ЭЗОФАГИТ: см. таблицу 7.2.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Следует исключить причины, не связанные с ВИЧ-инфекцией, особенно если количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$. Наиболее часто эзофагит обусловлен приемом определенных препаратов или пищевых продуктов, а также ГЭРБ (гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью). У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ наиболее часто встречается кандидозный эзофагит, реже — афтозные язвы или цитомегаловирусный эзофагит, еще реже — герпетическое поражение (вирусом простого герпеса), и совсем редко поражение пищевода может быть вызвано туберкулезом, *M. avium*, гистоплазмозом, *P. jiroveci*, криптоспоридиозом, саркомой Капоши или лимфомой.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.2. Поражение пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов

	Кандидозный эзофагит	ЦМВ-эзофагит	Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ	Афтозные язвы
См. также	стр. 394	стр. 408	стр. 411	стр. 454
Частота	50–70%	10–20%	2–5%	10–20%
Клинические проявления				
Дисфагия	+++	+	+	+
Боль при глотании	++	+++	+++	+++
Кандидоз полости рта и глотки	50–70%	<25%	<5%	<10%
Язвы в полости рта	редко	нетипично	часто	нетипично
Боль	разлитая	локализованная	локализованная	локализованная
Лихорадка	нечасто	часто	нечасто	нечасто
Диагностика				
Эндоскопическое обследование	• Обычно лечение назначают эмпирически • Псевдомембранозные бляшки; нити гриба могут прорасти всю толщу стенки пищевода	• Диагноз ставится на основании результатов биопсии • Эритема, эрозии или язвы, одиночные или множественные, не сливающиеся, часто в дистальном отделе пищевода	• Диагноз ставится на основании результатов биопсии • Эритема, эрозии или язвы, обычно небольших размеров, сливающиеся, неглубокие	• По внешнему виду и локализации язвы похожи на ЦМВ-инфекцию • Для исключения ЦМВ и герпетической инфекции необходимо выполнить биопсию
Микробиологическое исследование	• Соскоб: в препаратах, обработанных КОН или реактивом Шиффа (PAS-реакция), обнаруживаются дрожжевые клетки и псевдомицелий • При подозрении на наличие у возбудителя резистентных свойств выполняются посевы с определением спектра чувствительности возбудителя	• Биопсия: внутриклеточные включения и/или выделение культуры возбудителя • Наиболее информативно гистологическое исследование биоптата с выделением культуры вируса. Однако культуральное исследование не рекомендуется ввиду большого количества ложноположительных результатов	• Соскоб/биопсия: цитоплазматические включения и многоядерные гигантские клетки, выявление вируса с помощью флюоресцирующих антител и/или выделение культуры вируса	• Отрицательные результаты обследования на Candida, ЦМВ и вирус простого герпеса, а также отсутствие другого диагноза

Дополнительные сведения

1. До начала эпохи ВААРТ симптомы поражения пищевода развивались у трети больных СПИДом (*Gut* 1989; 30:1033). Язвы пищевода, как правило, либо обусловлены ЦМВ-инфекцией (45%), либо представляют собой идиопатические (афтозные) язвы (40%). На долю ВПГ-инфекции приходится только 5% случаев поражения пищевода (*Ann Intern Med* 1995; 122:143).
2. При проведении эндоскопии диагноз устанавливается в 70–95% случаев (*Arch J Med* 1991; 151:1567). Если у пациента наступило клиническое улучшение на фоне эмпирического противогрибкового лечения, то необходимости в подтверждении диагноза кандидозного эзофагита с помощью эзофагоскопии нет. Рентгенологическое исследование с барием позволяет установить диагноз только в 20–30% случаев.
3. При появлении симптомов со стороны пищевода необходимо исключить дисфагию, обусловленную побочными эффектами лекарственных препаратов (*Am J Med* 1988; 88:512), к числу которых относится зидовудин (*Ann Intern Med* 1990; 162:65), инфекции, в том числе *M. avium*, туберкулез, криптоспоридиоз, *P. jiroveci*, первичную ВИЧ-инфекцию (острый ретровирусный синдром), гистоплазмоз, а также опухоли, в том числе саркому Капоши и лимфому (*BMJ* 1988; 296:92; *Gastrointest Endosc* 1986; 32:96).
4. Для лечения кандидоза препаратом выбора является флуконазол, поскольку эффективность данного препарата подтверждена результатами исследований, его биодоступность при приеме внутрь более предсказуема, и у него меньше взаимодействий с другими лекарственными средствами по сравнению с другими противогрибковыми препаратами группы азолов.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В настоящее время болезни печени занимают первое место среди не связанных со СПИДом причин смерти ВИЧ-инфицированных (*Arch Intern Med* 2006; 166:1632; *AIDS* 2010; 24:1537). К основным факторам, способствующим развитию печеночной недостаточности, относятся гепатита B и C, злоупотребление алкоголем и, возможно, гепатотоксическое действие антиретровирусных препаратов (*JID* 2008; 197 Suppl 3:S279). Предполагается, что печень играет важную роль в активации иммунной системы благодаря купферовским клеткам, которые захватывают и уничтожают микроорганизмы, проникшие в кровь из просвета кишечника (*AIDS* 2009; 23:2397). Далее приведены краткие рекомендации по ведению ВИЧ-инфицированных с болезнями печени. Освежите в памяти побочные эффекты АРТ (см. стр. 146–148).

ГЕПАТИТЫ

ГЕПАТИТЫ A, B (см. стр. 462) **и C** (см. стр. 467).

Злоупотребление алкоголем или другими психоактивными веществами (*JAIDS* 2001; 27:4426).

Хронический гепатит невирусной этиологии: алкогольный и неалкогольный стеатогепатит (см. ниже), аутоиммунный гепатит, гемохроматоз, саркоидоз.

Побочные эффекты лекарственных препаратов: ацетаминофена (*CID* 2004; 38:565), изониазида, статинов, антиретровирусных препаратов: 1) стеатогепатит (ddI, d4T, AZT); 2) некроз печени (NVP) (см. стр. 315), реакция гиперчувствительности к ABC (см. стр. 146, 180); 3) тяжелая печеночная недостаточность (TPV) (предупреждение FDA от 2007 года, www.aptivus.com) и трансаминит (ИП) (*AIDS* 2004; 18:2277) (см. стр. 147).

Реакция гиперчувствительности: фенитоин, абакавир, ТМП-СМК, невирапин.

Оппортуистические инфекции, включая МАК-инфекцию и цитомегаловирусную инфекцию: см. стр. 459 и 441.

АРТ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГЕПАТИТ: см. стр. 147.

- Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС) (*JAIDS* 2001; 27:426; *CID* 2004; 38:S65) (см. стр. 478).
- Обострение гепатита B на фоне ВСВИС.
- Лекарственный гепатит на фоне приема невирапина; может сопровождаться сыпью и другими симптомами реакции гиперчувствительности. Чаще всего возникает у женщин с исходным количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл$^{-1}$ и у мужчин с исходным количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл$^{-1}$ (см. стр. 315).
- Бессимптомное повышение активности трансаминаз в 2 и более раз по сравнению с верхней границей нормы (трансаминит) на фоне приема ИП и ННИОТ наблюдается у 15–30% пациентов; при сопутствующей инфекции вирусом гепатита C риск в 2 раза выше (*CID* 2002; 34:831; *JAMA* 2000; 283:74; *Hepatology* 2002; 35:182). Факторами риска развития лекарственного гепатита также являются почечная недостаточность и тромбоцитопения (*JAIDS* 2006; 43:320). TPV/r — наиболее гепатотоксичный ИП.
- Повышение уровня непрямого билирубина при приеме ATV и IDV.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.3. Вирусные гепатиты (A, B, C)

Тип	Серопревалентность (доля лиц, имеющих антитела к вирусу гепатита)* Пути передачи	Инкубационный период	Диагностика	Течение заболевания
A	Фекально-оральный; с пищей; в 50% случаев источник инфекции неизвестен • Иммунитет против вируса гепатита A есть у 40–50% населения в целом • Острый гепатит: 50% случаев	15–50 дней	• Острый гепатит: IgM к вирусу гепатита A • О перенесенном гепатите A или проведенной вакцинации против гепатита A свидетельствует факт наличия антител к вирусу гепатита A (IgG)	• Фульминантный гепатит (молниеносная форма) с летальным исходом в 0,6% случаев; у больных сочетанной инфекцией вирусами гепатитов A и C фульминантная форма развивается в 15% случаев • Очень высокая активность АЛТ/АСТ • Самоизлечение в >99% случаев • Не переходит в хроническую форму
B	Передается при контакте с кровью, при половых контактах, перинатальным путем • Доля лиц, имеющих антитела к HBsAg: 90% лиц, вакцинированных против гепатита B менее 10 лет назад; 3–14% населения в целом; 60–80% ПИН; 35–80% МСМ • Доля лиц, у которых обнаруживается HBsAg (хронический гепатит B): 0,1–0,2% населения в целом; 6–17% МСМ; 7–10% ПИН; 13% иммигрантов из регионов с высокой распространенностью гепатита B; 7–10% ВИЧ-инфицированных (в США)	45–160 дней	• Острая инфекция: HBsAg + антитела класса IgM к HBcAg • Хроническая форма: HBsAg в течение 6 месяцев + антитела класса IgG к HBcAg • Поствакцинальный иммунитет: антитела к HBsAg	• Фульминантный гепатит (молниеносная форма) с летальным исходом: 1,4% случаев • Переход в хроническую форму происходит в 6% случаев среди населения в целом и в 10–15% случаев у ВИЧ-инфицированных
C	Контакт с кровью (чаще, чем при половых контактах и перинатальным путем) • 1,8% населения в целом • 60–90% ПИН • 60–90% больных гемофилией • 2–8% МСМ	15–50 дней	• Антитела к ВГС методом ИФА + определение РНК ВГС (количественным методом)	• Острый гепатит C переходит в хроническую форму в 80% случаев • В течение 20 лет цирроз печени развивается у 10–15% больных; риск прогрессирования заболевания выше у ВИЧ-инфицированных и у лиц, злоупотребляющих алкоголем • Вирусный гепатит C практически не влияет (или оказывает незначительное влияние) на величину риска прогрессирования ВИЧ-инфекции

* Серопревалентность среди взрослого населения США.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

СТЕАТОЗ

Стеатоз — жировая дистрофия (дегенерация) печени, при которой происходит накопление триглицеридов в цитоплазме клеток печени; этот процесс может сопровождаться воспалением (стеатогепатит). Стеатоз может быть проявлением алкогольной болезни печени (алкогольного стеатоза) или неалкогольной болезни печени. Предположительный диагноз устанавливается на основании повышенной активности АЛТ и АСТ при наличии факторов риска. Окончательный диагноз устанавливается по результатам биопсии печени или визуализационных методов исследования (ультразвуковое исследование, КТ, МРТ). К развитию стеатоза приводят множество факторов, однако у ВИЧ-инфицированных это в первую очередь гепатотоксическое воздействие антиретровирусных препаратов и сопутствующий гепатит С (*CID* 2006; 43:365; *Gastroenterology* 2011;140:809). Вероятность развития стеатоза повышается при ожирении, алкоголизме, сахарном диабете и гиперлипидемии. Из антиретровирусных препаратов наибольшую роль в развитии этого заболевания играют аналоги тимидина (d4T, AZT) и ddI, которые в настоящее время редко применяются в США. В настоящее время наибольшую роль играет гепатит С, который вызывает выраженный фиброз печени (*AIDS* 2005; 19:585; *Hepatology* 2008; 47:1118; *JID* 2005; 192:1943). Анализ данных 28 ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С, которым было выполнено несколько биопсий печени через определенные промежутки времени, показал, что у 74% пациентов отмечалась значимая регрессия стеатоза печени на фоне АРТ и увеличения количества лимфоцитов CD4 (*Gastroenterology* 2011; 140:809). Авторы публикации указывают на необходимость диагностики и профилактики стеатоза, в первую очередь у пациентов с ожирением и (или) злоупотребляющих алкоголем.

ХОЛАНГИОПАТИЯ У БОЛЬНЫХ СПИДом (*Dig Dis* 1998; 16:205)

Этиология: если удается выявить возбудителя, то наиболее часто обнаруживается *Cryptosporidium* (см. стр. 404). Также холангиопатию могут вызывать микроспоридии, ЦМВ и *Cyclospora*. В 20–40% случаев устанавливается диагноз идиопатической холангиопатии. Частота выявления: относительно редкое заболевание, преимущественно наблюдается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Клиническая картина: боль в верхнем правом квадранте живота, изменения ПФП, типичные для холестаза. Поздняя стадия ВИЧ-инфекции, когда количество лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$. Диагностика: высокая активность щелочной фосфатазы, зачастую превышающая верхнюю границу нормы в 8 и более раз. Прогноз заболевания зависит от уровня активности этого фермента. Обычно для установления диагноза проводят эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) (метод выбора); специфичность ультразвукового исследования составляет 75–95%. Лечение: самую большую роль в лечении этих пациентов играет АРТ. Если обнаружен возбудитель — необходимо, по возможности, лечить соответствующую инфекцию (ЦМВ, *Cyclospora*). Обычно выполняется механическое расширение суженных желчных протоков и/или папиллотомия. ЭРХПГ применяется как для диагностики, так и для лечения.

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

ГЕПАТИТ В (HEPATOLOGY 2007; 45:507)

ДИАГНОСТИКА. Если HBsAg обнаруживается в крови пациента в течение ≥26 недель, это означает, что гепатит перешел в хроническую форму (см. стр. 65).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕПАТИТА В. Вирус гепатита В передается так же, как ВИЧ — через кровь, половым и перинатальным путем. Первичная инфекция вирусом гепатита В у взрослых протекает, как правило, субклинически и заканчивается в большинстве случаев выздоровлением, однако в 6% случаях развивается хроническая инфекция, определяемая как персистирование HBsAg в течение 6 месяцев. Доля взрослых жителей США, у которых в крови обнаруживается HBsAg, составляет приблизительно 0,2%; этот показатель выше среди МСМ, ПИН, лиц, имеющих несколько половых партнеров, и иммигрантов, приехавших из регионов, эндемичных по гепатиту В (Африка, Юго-Восточная Азия и Восточная Европа). Доля носителей HBsAg среди ВИЧ-инфицированных в США и Европе составляет 7–10% (*JAIDS* 1991; 4:416; *JID* 2003; 188:571; *Topics HIV Med* 2007; 15:163). В некоторых странах, эндемичных по гепатиту В, показатели частоты сочетанной инфекции ВИЧ и ВГВ намного выше (*AF J Med Sci* 2006; 35:337).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ОСОБЕННОСТИ ЕСТЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В. Течение нелеченого хронического гепатита В как моноинфекции бывает разным. Примерно у 25% вирусоносителей наблюдается персистирующая репликация вируса, при которой в сыворотке крови обнаруживается HBeAg и высокий уровень ДНК ВГВ (как правило, >20 000 МЕ/мл) и для которой характерно прогрессирующее повреждение печени с переходом в цирроз и риск развития печеночноклеточного рака. У других развивается спонтанная ремиссия со снижением уровня ДНК ВГВ и сероконверсией (исчезновением HBeAg и появлением антител к HBeAg). При моноинфекции сероконверсия происходит с частотой примерно 10% в год, однако у ВИЧ-инфицированных с гепатитом В сероконверсия наблюдается значительно реже (*Ann Intern Med* 1981; 94:744; *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:936). У пациентов, у которых в крови не определяется HBeAg, уровни ДНК ВГВ ниже, однако у некоторых из них наблюдается прогрессирующий гепатит с уровнем ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл либо прогрессирующий тяжелый HBeAg-отрицательный гепатит. Внепеченочные осложнения гепатита В развиваются относительно редко и включают гломерулонефрит, узелковый полиартериит и васкулит.

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ ОКАЗЫВАЕТ СУЩЕСТВЕННОЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА В: см. *Hepatology* 2009; 49 Suppl 5: S138.

- У ВИЧ-инфицированных значительно выше риск перехода гепатита В в хроническую форму после острой инфекции (10–15%), особенно при низком количестве лимфоцитов CD4.
- Реже происходит исчезновение HBeAg.
- Менее выражена воспалительная реакция в печени (боле низкие показатели активности АЛТ).
- У ВИЧ-инфицированных выше уровни ДНК ВГВ и частота обнаружения HBeAg, которые являются факторами риска тяжелого повреждения печени и развития печеночноклеточного рака (*JAMA* 2006; 295:65; *CID* 2003; 37:1678; *Lancet* 2002; 360;1921; *JAIDS* 1991; 4:416). Возможно, этим объясняется возрастание риска смерти от печеночной недостаточности при наличии сопутствующей ВИЧ-инфекции в 19 раз в когортном исследовании MACS (*Lancet* 2002; 360:1921).
- Лечение обеих инфекций осложняется наличием у препаратов перекрестной активности и риска формирования резистентности к нуклеозидным аналогам — 3TC, FTC, TDF и энтекавиру.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И НАБЛЮДЕНИЕ

- **Скрининговое обследование на гепатит В:** HBsAg, антитела к HBsAg и HBcAg (см. таблицу 7.4).
- **При отсутствии HBsAg и антител к HBsAg:** вакцинировать**.**
- **Начальное обследование** (при обнаружении в крови HBsAg):
  - ◊ Репликация ВГВ: HBeAg, антитела к HBeAg и ДНК ВГВ (обнаружение ДНК ВГВ указывает на активное течение гепатита В).
  - ◊ Показатели функции печени: активность АЛТ, уровни альбумина, билирубина, протромбиновое время, клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов.
  - ◊ Наличие сопутствующей инфекции: антитела к ВГС и антитела к ВГА.
- Примечание: антитела к HBsAg могут исчезать, а затем снова появляться, особенно при низком количестве лимфоцитов CD4. При необъяснимом повышении показателей функции печени может потребоваться повторное скрининговое обследование на гепатит В.
- Причины обнаружения антител к HBeAg при отсутствии HBsAg неясны; перед вакцинацией необходимо выполнить скрининговый анализ на ДНК ВГВ.
- **Наблюдение при отсутствии лечения гепатита В:** показатели функции печени каждые 6 месяцев (АЛТ, альбумин, билирубин, протромбиновое время, клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов). Учитывая риск развития печеночноклеточного рака, некоторые специалисты рекомендуют каждые 6 месяцев определять уровень альфа-фетопротеина или выполнять ультразвуковое исследование печени (*Hepatology* 2001;34:1225), однако эффективность этой стратегии неясна и наилучший скрининговый метод не установлен; в «*Руководстве NIH/CDC/IDSA 2009 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков*» (www.mmhiv.com/link/2009-OI-NIH-CDC-IDSA) такой мониторинг проводить не рекомендуется.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.4. Диагностика гепатита В

Статус	HBsAg	Антитела к HBsAg	Антитела к HBcAg	HBeAg	Антитела к HBeAg	Вирусная нагрузка
Инкубационный период	+	–	–	+/–	–	Низкая
Острый гепатит В	+	–	+	+	–	Высокая
Неактивная форма	+	–	+	–	+	Низкая
Хронический гепатит	+	–	+	+/–	–	Высокая/низкая
Выздоровление	–	+	+	–	+	Отрицательный результат
Поствакцинальный иммунитет	–	+*	–	–	–	Отрицательный результат
Латентная форма	–	–	+	–	–	Высокая/низкая

* Для иммунной защиты необходим титр антител 10 МЕ/л

ТЕРМИНОЛОГИЯ (см. таблицу 7.5 и 7.6)

- Хронический гепатит В: обнаружение в крови HBsAg дважды с интервалом в 6 месяцев.
- Неактивное носительство: наличие в крови HBsAg при отсутствии HBeAg, низкий уровень ДНК ВГВ в плазме крови (<20 000 МЕ/мл) и нормальный уровень активности АЛТ. Прогноз благоприятный, однако существует риск реактивации и развития печеночноклеточного рака (*J Med Virol* 2005; 77:173; *Semin Liver Dis* 2005; 25:143).
- Сероревертсия по HBeAg: исчезновение HBeAg и появление антител к HBeAg. При моноинфекции сероревертсия происходит с частотой примерно 10% в год; данных по сероревертсии у ВИЧ-инфицированных с гепатитом В нет; предположительно, у таких пациентов сероревертсия происходит реже (*Ann Intern Med* 1981; 94:744).
- Реактивация или обострение гепатита В: может развиваться спонтанно, на фоне иммуносупрессии или химиотерапии. Как правило, проявляется повышением активности АЛТ. Дифференциальную диагностику следует проводить с лекарственной гепатотоксичностью, сопутствующей инфекцией вирусами гепатитов А, С или D, обострением гепатита В на фоне отмены препаратов, обладающих активностью против вируса гепатита В (3TC, FTC, TDF), формированием резистентности вируса гепатита В к 3TC/FTC или TDF и т. д.), алкогольным поражением печени и т. д. (*CID* 1999; 28:1032; *JAMA* 2000; 283:2526)

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ (см. таблицы 7.5–7.9)

- **Отрицательные результаты скринингового обследования на гепатит В:** пациентов с отрицательными результатами анализов на HBsAg и антитела к HBsAg следует вакцинировать против гепатита В (см. стр. 80). В отношении пациентов, у которых обнаруживаются только антитела к HBcAg, мнения расходятся, однако некоторые специалисты рекомендуют вакцинировать таких пациентов против гепатита В при отсутствии признаков хронической инфекции (отрицательном результате анализа на ДНК ВГВ) (*JID* 2005; 191:1435).
- **ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом В** следует 1) убеждать либо отказаться от потребления алкоголя, либо его ограничить; 2) вакцинировать против гепатита А, особенно если количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$; 3) обследовать для выявления показаний к лечению гепатита В; 4) лечить от ВИЧ-инфекции с использованием схем АРТ, которые включают нуклеозидные аналоги, обладающие активностью против вируса гепатита В (см. ниже); 5) предупреждать о риске передачи вируса гепатита В, в том числе о необходимости использования барьерных методов контрацепции; 6) убеждать в необходимости обследования лиц, находившихся в эпидемиологически значимом контакте с пациентом, для выявления показаний к вакцинации против гепатита В.
- **Лечение гепатита В (см. таблицу 7.5):** при наличии показаний к лечению гепатита В. Цель лечения: замедлить рост показателей заболеваемости и смертности, связанных с гепатитом В. У HBeAg (+) пациентов цель лечения состоит в достижении сероконверсии (появлении антител к HBeAg и исчезновении HBeAg) и снижении концентрации ДНК ВГВ до неопределяемого уровня.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

У HBeAg (-) пациентов с повышенным уровнем ДНК ВГВ цель лечения состоит в достижении устойчивой супрессии вируса; рекомендации по продолжительности лечения отсутствуют; терапия может проводиться сколь угодно долго или пожизненно. Показания к лечению гепатита В («*Руководство NIH/CDC/IDSA 2009 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков*» (www.mmhiv.com/link/2009-OI-NIH-CDCIDSA).

1. HBeAg (+) + ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ.
2. HBeAg (-) + ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ.
3. Большинство специалистов рекомендуют проводить лечение гепатита В всем ВИЧ-инфицированным пациентам с определяемым уровнем ДНК ВГВ, поскольку для ВИЧ-инфицированных характерно более быстрое прогрессирование гепатита В. Настоятельность этой рекомендации увеличивается при наличии повышенной активности АЛТ или при обнаружении признаков фиброза или воспаления в биоптате печени.

- **Наблюдение за эффективностью лечения**: определять активность АЛТ и уровень ДНК ВГВ каждые 3 месяца. Определяемый уровень ДНК ВГВ через 6 месяцев терапии, как правило, указывает на неэффективность лечения и необходимость изменения схемы терапии (*AIDS Rev* 2007; 9:40).

Таблица 7.5. Лечение гепатита В у ВИЧ-инфицированных (руководство NIH/CDC/IDSA 2008 года)

Категория ВИЧ-инфицированных	Лечение гепатита В
Получающие АРТ	**Не получавшие 3TC и FTC:** 3TC 300 мг/сут или FTC 200 мг/сут + TDF 300 мг/сут **Получающие 3TC или FTC + определяемый уровень ДНК ВГВ:** 1. не получающие TDF: добавить TDF к 3TC (или FTC) или 2. адефовир 10 мг/сут + 3TC (или FTC) или 3. энтекавир 1 мг/сут, если вирусная нагрузка ВИЧ <50 копий/мл + отсутствие мутации YMDD у вируса гепатита В **Продолжительность лечения:** не определена.
Не получающие АРТ и нуждающиеся в лечении гепатита В	**HBeAg (-) и ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл:** адефовир 10 мг/сут или пегилированный интерферон **HBeAg (+), АЛТ↑, ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл:** пегилированный интерферон альфа-2а 180 мг в неделю подкожно в течение 48 недель
Получающие АРТ + отсутствие показаний к лечению гепатита В	TDF/FTC или TDF/3TC, применять TDF, FTC или 3TC только в комбинации со вторым препаратом, обладающим активностью против вируса гепатита В

Таблицы 7.6. Рекомендации Нью-Йоркского Института по изучению СПИДа по лечению гепатита В у ВИЧ-инфицированных (www.mmhiv.com/link/NYSD-HIV-HBV)

Показания к лечению

Уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл

Рассматривать возможность лечения гепатита В при определяемой вирусной нагрузке ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл у пациентов с повышенным уровнем активности АЛТ или признаками фиброза или воспаления в биоптате печени

Лечение

Назначить АРТ независимо от количества лимфоцитов CD4; схема АРТ должна включать два препарата, обладающих активностью против вируса гепатита В

Предостережения

Прекращение медикаментозной терапии гепатита В или ВИЧ-инфекции: крайне нежелательно, однако при возникновении такой необходимости отслеживать уровень активности АЛТ

Замена схемы АРТ: продолжать прием препаратов, обладающих активностью против вируса гепатита В

Препараты: назначать TDF + (3TC или FTC) (как правило, TDF/FTC), при отсутствии противопоказаний (почечная недостаточность или фульминантный гепатит)

Лечение гепатита В без антиретровирусной терапии: пегилированный интерферон альфа-2а 180 мг в неделю в течение 48 недель.

Не назначать монотерапию 3TC, FTC, телбивудином, энтекавиром или адефовиром

Цирроз: риск угрожающего жизни гепатита при восстановлении иммунной системы и исходном количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Рассмотреть возможность добавления к терапии адефовира, однако данная рекомендация спорна

Печеночноклеточный рак: при повышенном риске развития печеночноклеточного рака определять альфа-фетопротеин (АФП) каждые 3–6 месяцев или получать изображения ткани печени ежегодно (КТ, МРТ, УЗИ); при циррозе печени получать изображения ткани печени каждые 6 месяцев

Наблюдение

Исследование	Частота
HBeAg и антитела к HBeAg	При начальном обследовании и каждые 3–6 месяцев, если HBeAg(+)
АЛТ	Каждые 3–6 месяцев
ДНК ВГВ	Несколько измерений подряд, если <2000 МЕ/мл + HBeAg(+) + повышенная активность АЛТ. На фоне терапии измерять каждые 3–6 месяцев
Протромбиновое время, МНО, АСТ, тромбоциты	При начальном обследовании и каждые 6 месяцев
АФП	При начальном обследовании и каждые 3–6 месяцев при повышенном риске печеночноклеточного рака
Биопсия печени	В случае откладывания начала лечения гепатита В и при сочетанной инфекции ВИЧ/ВГВ/ВГС

Таблица 7.7. Показания к лечению гепатита В без одновременного назначения АРТ

Источник*	HBeAg	Рекомендации
AASLD	+	ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ до уровня >2 х ВГН
	-	ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ до уровня >2 х ВГН
AGA	+	ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ
	-	ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ
EASL	+	ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл и (или) повышение активности АЛТ + биохимические показатели, характерные для некротического воспаления или фиброза печени‡
	-	ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл и (или) повышение активности АЛТ + биохимические показатели, характерные для некротического воспаления или фиброза печени
DHHS	+	Кол-во лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$ + ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ до уровня >2 х ВГН
	-	Кол-во лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$ + ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ до уровня >2 х ВГН

* *AASLD* = Am Assoc Study of Liver disease (Американская ассоциация изучения болезней печени); *AGA* = Amer Gastroenterology Assoc (Американская ассоциация гастроэнтерологов); EASL = European Assoc Study of Liver Disease (Европейская ассоциация изучения болезней печени); DHHS = Dept of Health and Services 2008 (рекомендации Министерства здравоохранения и социального обеспечения США 2008 года).

‡ Также могут учитываться неинвазивные маркеры.

Таблица 7.8. Лечение гепатита В у ВИЧ-инфицированных. Рекомендации DHHS 2011 года и Thio (*Hepatology* 2009;49 Suppl 5:S 138)

Лечение ВИЧ-инфицированных с гепатитом В
С одновременным назначением АРТ
Схема выбора: включить в схему АРТ TDF/FTC (в стандартных дозах), измерять уровень ДНК ВГВ каждые 6–12 месяцев для своевременного выявления резистентности вируса гепатита В
Альтернативные схемы: при невозможности применения TDF

1. Энтекавир (0,5–1,0 мг/сут): можно добавить к схеме АРТ, но только при условии полного подавления вирусной нагрузки ВИЧ, поскольку энтекавир обладает слабой активностью против ВИЧ и есть риск селекции штаммов с мутацией 184V (*AIDS* 2008; 22:947; *NEJM* 2007; 356:2614). Штаммы ВГВ, резистентные к 3TC, с более высокой вероятностью также резистентны к энтекавиру; увеличить дозу энтекавира до 1,0 мг/сут и измерять уровень ДНК ВГВ каждые 3 месяца.
2. Пегинтерферон альфа-2а (180 мкг подкожно один раз в неделю): можно назначать для лечения гепатита В, поскольку к этому препарату резистентность не возникает.
3. Адефовир (10 мг/сут): следует отметить, что этот препарат обладает относительно слабой активностью в отношении ВГВ (*Lancet* 2001; 358:718; *Antivir Ther* 2008; 13:895).
4. Телбивудин: резистентность к препарату через 2 года монотерапии развилась у 25% пациентов, и этот препарат можно назначать только при условии полного подавления вирусной нагрузки ВИЧ. В одной публикации было сделано предположение о наличии у этого препарата некоторой активности против ВИЧ (*AIDS* 2009; 23:546), хотя результаты других исследований это не подтвердили (*AAC* 2010; 54:2670; *Antivir Ther* 2009;14:869).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Альтернативные схемы при резистентности ВГВ к 3TC
1. TDF (предпочтительно)
2. Адефовир, энтекавир или телбивудин
Лечение только гепатита В (без назначения АРТ)
По возможности, не назначать 3TC, FTC, TDF и энтекавир пациентам, не получающим АРТ.

Таблица 7.9. Лечение гепатита В у ВИЧ-инфицированных: препараты и дозы

Препарат, доза	Активность против		Дополнительные сведения
	ВИЧ	ВГВ	
3TC 300 мг/сут	++	++	Частота возникновения резистентных штаммов с мутацией в участке YMDD гена ДНК-полимеразы на фоне монотерапии: 21% через год и 94% через 4 года (*AIDS* 2006;20:863; *CID* 2004:37:1678): Назначать комбинации с TDF.
FTC 200 мг/сут	++	++	Предполагается, что этот препарат практически идентичен ламивудину за исключением более длительного периода полувыведения.
TDF 300 мг/сут	++	++	Хорошая активность в отношении ВГВ, особенно в сочетании с 3TC или FTC (*NEJM* 2003:348:177).
Телбивудин 600 мг/сут	–	+	Мутация резистентности та же, что и для 3TC. Активность против ВИЧ in vitro не выявлена, однако клинический опыт применения у пациентов с сочетанной инфекцией ограничен. Общая частота резистентности составила 34% через 3 года применения (Seto WK, *J Hepatol* 2010; PMID 2114718)
Интерферон альфа 5 млн ед/сут или 10 млн ед 3 раза в неделю в течение 16–48 недель	+	+	Нет проблемы резистентности. Единственный препарат, вызывающий сероконверсию HBsAg (*J Gen Intern Med* 2011; 26:326). К недостаткам относятся токсичность и снижение количества лимфоцитов CD4 у пациентов с ВИЧ-инфекцией.
Энтекавир 0,5–1,0 мг/сут	+	++	Для формирования резистентности требуется 3 мутации (*AAC* 2004; 48:3498). Резистентность к энтекавиру более вероятна при резистентности к ламивудину. Слабая активность в отношении ВИЧ обеспечивает селекцию штаммов с мутацией184V, если вирусная нагрузка ВИЧ подавлена не полностью (*NEJM* 2007;356:2614)
Адефовир	+/–	++	Активен в отношении ВИЧ, но не в применяемых дозах. Резистентные к адефовиру штаммы частично резистентны к TDF и 3TC. Для уменьшения риска формирования резистентности назначать в сочетании с 3TC (*Gastroenterology* 2007; 133:1445). Уступает энтекавиру по активности против ВГВ (*Hepatology* 2011; 54:91)

ГЕПАТИТ С

ДИАГНОСТИКА. Обследование на гепатит С включает: 1) скрининговое обследование, как правило, анализ на антитела к ВГС методом ИФА; 2) подтверждение положительного результата с помощью анализа на РНК ВГС; 3) определение генотипа вируса, если планируется лечение гепатита С, поскольку это прогностический фактор ответа на терапию; 4) количественный анализ на РНК ВГС для наблюдения за ответом на терапию. Если врач подозревает гепатит С на основании повышенной активности трансаминаз или наличия факторов риска, но антитела к ВГС не обнаруживаются, следует выполнить анализ на РНК ВГС (*Clin Liver Dis* 2003; 7:179). Ложноотрицательные результаты скринингового анализа на антитела к ВГС наиболее часто наблюдаются при количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$. В отличие от ВИЧ-инфекции, уровень вирусной нагрузки ВГС не коррелирует с темпом прогрессирования гепатита.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Эпидемиологическое исследование распространенности вирусного гепатита С национального масштаба в США (NHANES), проведенное в 1999–2002 годах (*Ann Intern Med* 2006; 144:705) показало, что антитела к вирусу гепатита С есть у 1,6% населения США или почти у 4 миллионов человек, из которых 3,2 миллиона составляют больные хроническим гепатитом С. По данным недавнего эпидемиологического исследования частота серопревалентности составила 1,68% (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:524). Наибольшему риску подвержены ПИН, доля которых среди инфицированных составляет 54% (*CID* 2005; 40:951). По данным эпидемиологического исследования CIDUS III, проведенного в США с 2002 по 2004 год, у 35% ПИН в крови обнаруживаются антитела

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

к вирусу гепатита С (*CID* 2008; 46:1852). Частота обнаружения антител к ВГС коррелирует с количеством лет употребления наркотиков; отношение шансов составляет 1,09 на каждый год, после двух лет употребления. С 2004 года отмечается существенное повышение распространенности гепатита С среди МСМ в Европе, Австралии и США (*Curr Infect Dis Rep* 2010; 12:118; *AIDS* 2011; 25:1083). Общемировая распространенность вирусного гепатита С составляет 3% или 170 миллионов человек. Около 15–30% ВИЧ-инфицированных заражены также вирусом гепатита С (*CID* 2001; 33:562). Сочетанная инфекция вирусом ВИЧ и вирусом гепатита С встречается часто, поскольку оба вируса передаются одинаково: с кровью, при половом контакте и перинатальным путем (*J Hepatol* 2006; 44:Suppl. S6; *AIDS* 2005;19:969; *CID* 2007; 44:1123). Однако вероятности передачи вирусов каждым из этих путей очень сильно различаются (см. ниже).

Частота передачи ВИЧ и вируса гепатита С (при отсутствии лечения или профилактики)		
	ВИЧ	**Вирус гепатита С**
Укол инфицированной иглой	0,3%	3%
Передача вируса в дискордантных парах	13% в год	3% в год
Перинатальный путь передачи	20–30%	2–5%

ОСОБЕННОСТИ ЕСТЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С. Острый гепатит С развивается через 2–12 недель после инфицирования вирусом гепатита С; через 2–8 недель уровень активности АЛТ обычно превышает верхнюю границу нормы в 10–20 раз, РНК ВГС начинает обнаруживаться через 1–2 недели, а антитела к ВГС появляются через 6–8 недель (*Am J Gastroenterol* 2008; 103:1283). Примерно в 20–30% случаев появляются симптомы заболевания, как правило, через 6–8 недель. Спонтанное выздоровление наступает в 20–40% случаев; если РНК ВГС продолжает обнаруживаться спустя ≥6 месяцев после инфицирования, то устанавливается диагноз хронического гепатита С.

У 5–25% больных хроническим гепатитом С в течение 20 лет от начала заболевания формируется цирроз печени; после появления цирротических изменений вероятность развития печеночной недостаточности составляет 1–2% в год, а печеночноклеточного рака — 1–7% в год (*NEJM* 1995; 332:1463; *NEJM* 1992; 327:1906; *NEJM* 1999; 340:1228; *Gastroenterology* 1997; 112:463). В США гепатит С обнаруживается примерно у 15–30% ВИЧ-инфицированных (*Sex Trans Infect* 2004; 80:326; *World J Gastroenterol* 2007; 13:2436); при сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС отмечается более низкая частота спонтанного излечения, более высокий уровень вирусной нагрузки ВГС и втрое больший риск развития цирроза, печеночной недостаточности и печеночноклеточного рака, чем при моноинфекции вирусом гепатита С (*CID* 2001; 33:240; *Lancet* 1997; 350:1425; *JID* 1996; 174:690; *Blood* 1994; 84:1020; *JID* 2000; 181:844; *JAIDS* 1993; 6:602; *JID* 1999; 179:1254; *CID* 2001; 22:562; *JID* 2001; 183:1112; *CID* 2004; 38:128). Другие факторы, повышающие вероятность более быстрого прогрессирования вирусного гепатита С, включают принадлежность к мужскому полу, потребление алкоголя более 50 г/сут, возраст старше 35 лет и низкое количество лимфоцитов CD4 (*CID* 2004; 38:128). Гепатит С практически не влияет (или оказывает незначительное влияние) на прогрессирование ВИЧ-инфекции и осложняющих ее заболеваний, а также не влияет на эффективность АРТ (*JAMA* 2002; 288:199). В нескольких исследованиях была установлена статистически значимая разница между показателями смертности лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С и лиц только с ВИЧ-инфекцией, однако частично это наблюдение объясняется потреблением инъекционных наркотиков, которое в большей степени характерно для лиц с сочетанной инфекцией (*JAIDS* 2003; 33:365). По данным обзора, сделанного сотрудниками сети медицинских учреждений при Управлении по делам ветеранов США, у лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С цирроз печени развивается в 10 раз, а рак печени в 5 раз чаще, чем у лиц только с гепатитом С (*Arch Intern Med* 2004; 164:2349). Частота развития цирроза печени в эпоху ВААРТ увеличилась в 19 раз. С другой стороны, результаты множества исследований свидетельствуют о том, что АРТ уменьшает частоту развития фиброза печени, связанного с гепатитом С, у пациентов с сочетанной инфекцией (*J Hepatol* 2006; 44:47; *CID* 2006; 42:262; *Antivir Ther* 2006; 11:839; *Lancet* 2003; 362:1708). В одной публикации сообщалось о том, что показатель трехлетней выживаемости у ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С и циррозом печени относительно высокий (87%), однако при декомпенсации заболевания печени он резко снижается (*AIDS* 2011; 25:899). По-видимому, гепатит С не влияет на скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции (*JAMA* 1998; 280:544; *JAMA* 1998; 279:35).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ, ВХОДЯЩИХ В СХЕМЫ АРТ: см. стр. 146. Прием антиретровирусных препаратов, особенно ингибиторов протеазы, увеличивает риск бессимптомного повышения уровней активности печеночных трансаминаз у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С (*JAMA* 2000; 283:74; *AIDS* 2000; 14:2895; *JAIDS* 2001; 27:426). Тем не менее, согласно результатам крупного когортного исследования с участием лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С, активность трансаминаз часто спонтанно возвращается к норме даже при продолжении приема ИП, при этом не было зарегистрировано ни одного случая развития необратимой печеночной недостаточности (*JAMA* 2000; 283:74). Результаты ретроспективного анализа данных 5272 ВИЧ-инфицированных пациентов, из которых 48% были больны хроническим гепатитом В или С, показали, что показатели частоты повышения уровня активности трансаминаз у пациентов, получавших АРТ, и у пациентов, не получавших АРТ, были сопоставимы (*AIDS* 2007; 21:599). Четко сформулированных рекомендаций по подбору схем антиретровирусной терапии пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С не существует, хотя широко применяется рекомендация об отмене гепатотоксичных антиретровирусных препаратов в случае появления клинических симптомов гепатита, а также если уровень активности какой-либо из печеночных трансаминаз превышает либо в 5 раз верхнюю границу нормы, либо в 3,5 раза уровень активности перед началом лечения. У большинства пациентов, у которых степень повышения активности трансаминаз соответствует 3–4 степени тяжести лекарственного гепатита, клинические симптомы отсутствуют (*JID* 2002; 186:23). В этих случаях необходимо исключить другие причины поражения печени (гепатиты А и В, оппортунистические инфекции, алкогольное поражение печени, прием других гепатотоксичных препаратов), после чего отменить прием антиретровирусных препаратов, если не была найдена другая причина, которую можно устранить. Если после отмены АРТ уровень активности АЛТ не меняется или возрастает, следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени и начала терапии гепатита С. Если же уровень активности АЛТ снижается, назначают новую схему АРТ и тщательно следят за изменениями активности АЛТ на фоне лечения. Невирапин — единственный антиретровирусный препарат, который многие специалисты относят к числу противопоказанных пациентам с заболеваниями печени, включая сочетанную инфекцию вирусом гепатита С, однако нет данных, подтверждающих, что вирус гепатита С играет какую-либо роль в развитии некроза печени, который относится к числу побочных эффектов этого препарата (*Lancet* 2004; 363:1253; *JAIDS* 2004; 36:772). Частота повышения активности АЛТ и АСТ, соответствующего 3–4 степени тяжести по классификации побочных эффектов, на фоне приема TPV/r в клинических исследованиях II/III фазы составила 11,1%, но в 85% случаев клинические симптомы отсутствовали (*BMC Infect Dis* 2009; 9:203). Пациентам с заболеваниями печени TPV/r следует назначать с осторожностью.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ: не установлено, способствует ли АРТ замедлению прогрессирования гепатита С, и также не установлено, способствует ли лечение гепатита С замедлению прогрессирования ВИЧ-инфекции (клинические стандарты DHHS 2011 года по применению антиретровирусных препаратов и руководство NIH/CDC/DSA по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков).

- Всех пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С необходимо 1) убеждать отказаться от употребления алкоголя или по крайней мере ограничить его потребление до <20–50 г спирта в неделю (т. е. не более 2–5 стандартных доз); 2) лечить без применения гепатотоксических препаратов, в том числе препаратов железа (при отсутствии дефицита железа) и ацетаминофена (парацетамола) в дозах >2 г/сут; 3) информировать о мерах профилактики передачи обеих инфекций (использование презервативов и отказ от использования общих игл); 4) вакцинировать против гепатита В и гепатита А при наличии восприимчивости; 5) обследовать для оценки степени тяжести поражения печени и необходимости начала лечения; 6) при наличии ВИЧ-инфекции рассматривать как кандидатов для начала АРТ независимо от количества лимфоцитов CD4; 7) по возможности обследовать на печеночноклеточный рак каждые 6–12 месяцев, либо выполняя ультразвуковое исследование, либо определяя уровень альфа-фетопротеина (АФП).
- **Оценка тяжести вирусного гепатита С**
  - ◊ Количественное определение уровня РНК ВГС методами ОТ-ПЦР или рДНК: по результатам этого анализа нельзя сделать спрогнозировать течение заболевания, однако он позволяет спрогнозировать ответ на терапию и применяется для отслеживания эффективности проводимого лечения.
  - ◊ Генотипирование ВГС: позволяет спрогнозировать ответ на терапию и определить эффективную дозу рибавирина.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Печеночные трансаминазы: следует отметить, что уровни активности АЛТ и АСТ колеблются и могут быть в пределах нормы даже при выраженном поражении печени (*Gastroenterology* 2003;124:97).

◊ КТ или УЗИ печени для выявления печеночноклеточного рака.

◊ Оценка морфологических изменений паренхимы печени (стадии фиброза) включает биопсию печени. Это инвазивная процедура, однако это единственный метод, одобренный FDA для определения стадии заболевания, и он считается «золотым стандартом» диагностики. Следует помнить, что при биопсии возможны ошибки при заборе образца ткани. Кроме того, для определения стадии болезни печени применяются эластография при помощи аппарата *FibroScan* (новая методика, не везде доступна и не одобрена FDA для определения стадии болезни печени) и расчет индексов фиброза по формулам, в которых используются результаты лабораторных анализов (доступны повсеместно, однако различаются по чувствительности и специфичности) (*Hepatology* 2006; 43:1317; *AIDS* 2003; 17:721; *JAIDS* 2005; 40:538; *JAIDS* 2006; 41:175; *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:827; *Liver Int* 2008; 28:486; *Clin Chim Acta* 2007; 381:119; *Intervirology* 2008; 51 Suppl 1:11 и 27; *J Hepatol* 2008; 48:835). Одна из наиболее широко используемых формул для расчета индекса фиброза — **FIB-4**, разработанная для предсказания выраженного фиброза исходя из возраста пациента и значений трех лабораторных показателей (активности АЛТ, АСТ и количества тромбоцитов). Эта формула была создана на основании результатов биопсий печени у 832 пациентов, у которых степень фиброза определялась гистологически по балльной шкале Ishak. В ходе исследования была выведена следующая формула: возраст (годы) х АСТ (МЕ/л) х кол-во тромбоцитов (10^9/л) х активность АЛТ (МЕ/л). Значения, соотвестствующие разным степеням фиброза: <1,45 соответствует 1-й степени фиброза; 1,46–3,25 соответствует 2-й степени фиброза; >3,25 соответствует 3-й степени фиброза (*Hepatology* 2006; 43:1377). Вторая формула для оценки тяжести фиброза — расчет индекса **APRI** (отношения активности АСТ к количеству тромбоцитов): (активность АСТ/значение верхней границы нормы активности АСТ)/кол-во тромбоцитов (х10^9/л) х 100. Верхняя граница нормы активности АСТ = 40 МЕ/мл). Значения, соответствующие разным степеням фиброза по индексу APRI: <0,5 соответствует 1-й степени фиброза; 0,5–1,5 соответствует 2-й степени фиброза; >1,5 соответствует 3-й степени фиброза (*JAIDS* 2005;40:538). Применение этих индексов дает возможность во многих случаях избежать проведения биопсии печени (*CID* 2011; 52:1164).

- **Показания к лечению гепатита С.** Цель лечения гепатита С — добиться элиминации вируса, о котором свидетельствует «устойчивый вирусологический ответ» (УВО), кнедостижимый при лечении гепатита В и ВИЧ-инфекции. Исторически сложилось, что об успехе лечения (частоте УВО) большей частью судят по опыту лечения гепатита С, вызванного вирусом 1-го генотипа, поскольку инфекция, вызванная вирусом этого генотипа, наиболее устойчива к лечению и штаммы этого генотипа преобладают в США, Европе и Японии. В первых исследованиях частота излечений после 6-месячного курса лечения интерфероном составляла всего 5%; добавление рибавирина и удлинение продолжительности курса лечения до 48 недель повысили частоту УВО до 25%. При лечении пегилированным интерфероном частота УВО составляет 40% (*Lancet* 2001; 359:958; *NEJM* 2002; 347:975). Эра новых препаратов (так называемых «противовирусных препаратов прямого действия») началась в 2011 году, когда FDA одобрило к применению телапревир и боцепревир. Это ингибиторы протеазы для перорального приема, добавление которых к комбинации пегинтерферона и рибавирина позволяет увеличить вероятность УВО до 55–75% (*Lancet* 2010; 376:705; *NEJM* 2009; 360:1827). При использовании новых возможностей в лечении гепатита С у ВИЧ-инфицированных следует помнить о нескольких важных моментах, изложенных ниже.
  ◊ На момент одобрения FDA ингибиторов протеазы (май 2011 года) опыт применения у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С был только у телапревира (TVR).
  ◊ По-видимому, без применения комбинации пегинтерферона и рибавирина пока обойтись невозможно (*Lancet* 2010; 376:705).
  ◊ Применение новых ингибиторов протеазы для лечения гепатита С напоминает применение первых ИП-содержащих схем АРТ для лечения ВИЧ-инфекции — широкий спектр лекарственных взаимодействий, побочные эффекты, риск развития резистентности вируса и необходимость многократного приема препаратов в сутки.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- ◊ Пациенты, получающие TVR, должны получать схемы АРТ на основе ATV/r, EFV или RAL по причине лекарственных взаимодействий или отсутствия данных о применении в сочетании с другими антиретровирусными препаратами.
- ◊ Новые препараты дорогостоящие, и их добавление к курсу лечения пегинтерфероном и рибавирином существенно повышает стоимость и без того недешевого лечения.
- ◊ В настоящее время на стадии разработки находится множество новых препаратов для лечения гепатита С разных фармакологических групп: интерферон лямбда, ингибиторы протеазы, ингибиторы полимеразы, ингибиторы NS5A и ингибиторы циклофилина. Ожидается, что эти препараты появятся в продаже в 2013–2014 годах. Как и в случае появления новых антиретровирусных препаратов, ожидается, что новые препараты будут более просты в применении и более эффективны, поэтому пациентам, которым можно отложить лечение гепатита С, лучше подождать. Приоритетность лечения новыми препаратами, возможно, будет определяться исходя из степени фиброза, определенной при гистологическом исследовании биоптата печени, и наличия противопоказаний к лечению пегинтерфероном (см. стр. 321) и рибавирином (см. стр. 337).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ

- **Комплексное обследование до начала лечения для оценки возможности применения пегинтерферона и рибавирина**
  - ◊ Лабораторные показатели: клинический анализ крови, активность АЛТ и АСТ, уровень креатинина.
  - ◊ Оценка сопутствующей патологии: злоупотребление психоактивными веществами, психические расстройства, заболевания сердца и легких, болезни почек.
  - ◊ Оценка тяжести течения ВИЧ-инфекции: количество лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка, активные оппортунистические инфекции.
  - ◊ Оценка тяжести вирусного гепатита С: генотип вируса гепатита С, вирусная нагрузка (РНК ВГС), уровень активности АЛТ.
  - ◊ Рассмотрите возможность проведения биопсии печени или эластографии (*FibroScan*); при наличии противопоказаний, отсутствии возможности проведения или отказе пациента от биопсии врач может начать терапию и без результатов биопсии. (Биопсия печени наиболее важна в случаях, когда вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа невелика, например, при инфекции вирусом генотипа 1.)
  - ◊ Консультирование пациента о преимуществах и рисках терапии.
  - ◊ Пересмотрите схему АРТ — возможно, ее придется изменить в связи с началом лечения вирусного гепатита С. Не следует применять одновременно с рибавирином ddI и AZT (увеличивает тяжесть лекарственной анемии).

ТЕЛАПРЕВИР (предварительные рекомендации, составленные на момент получения одобрения FDA и прозвучавшие на конференции CROI 2011 года) (см. стр. 357): TVR метаболизируется изоферментом 3A4 системы цитохрома P450, поэтому AUC TVR существенно уменьшается при одновременном применении с DRV/r, FPV/r, LPV/r (↓ на 35–54%) и, в меньшей степени, с ATV/r (↓ на 20%). Кроме того, отмечается снижение концентраций TVR при одновременном применении с EFV, что можно скорректировать при помощи повышения дозы TVR (1125 мг каждые 8 часов). Для одновременного применения с TVR лучше всего подходят схемы АРТ на основе ATV/r, EFV и (предположительно) RAL (Sulkowski M., конференция CROI 2011 г.; тезисы 147LB). Показания и противопоказания к применению, а также рекомендуемые режимы дозирования изложены на стр. 360. Необходимо подчеркнуть, что лечение телапревиром ВИЧ-инфицированным с гепатитом С назначается только при выполнении следующих критериев: 1) инфекция вирусом 1-го генотипа; 2) контролируемое течение ВИЧ-инфекции (вирусная нагрузка <50 копий/мл) на фоне приема АРТ на основе ATV/r, EFV или RAL; 3) соответствие всем критериям для назначения пегинтерферона и рибавирина; 4) компенсированное течение болезни печени с изменениями ткани печени, при которых дальнейшее откладывание начала лечения до появления новых препаратов для лечения гепатита С по программам расширенного доступа (2012 г.) или после одобрения FDA (2013 г.) прогностически неблагоприятно.

НАБЛЮДЕНИЕ (лечение пегинтерфероном и рибавирином): см. пегинтерферон (стр. 321) и рибавирин (стр. 337)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Регулярно напоминать** о важности использования надежных методов контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после окончания курса лечения.
- **Лабораторные показатели**:
  - ◊ Клинический анализ крови, активность АЛТ через 2 и 4 недели от начала терапии, затем каждые 4–8 недель.
    — Абсолютное количество нейтрофилов <750 мкл$^{-1}$ — снизить дозу интерферона или назначить гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ).
    — Абсолютное количество нейтрофилов <500 мкл$^{-1}$ — отменить интерферон; рассмотреть возможность назначения Г-КСФ.
  - ◊ Уровень гемоглобина <100 г/л — рассмотреть возможность назначения эритропоэтина или снизить дозу рибавирина на 200 мг/сут.
    Уровень гемоглобина <80 г/л — отменить рибавирин; рассмотреть возможность назначения эритропоэтина.
  - ◊ ВИЧ: вирусная нагрузка + количество лимфоцитов CD4 каждые 12 недель.

Функция щитовидной железы — определять уровень ТТГ каждые 3–6 месяцев.

- **Неврологические симптомы и изменения психического состояния** — оценивать ежемесячно; рассмотреть возможность назначения антидепрессантов (СИОЗС) ± консультации специалистов.
- **Вирусный гепатит С**: определить концентрацию РНК ВГС через 12 недель от начала терапии. Если РНК ВГС определяется (в любой концентрации) или если не произошло снижение вирусной нагрузки (РНК ВГС) более чем на 2 lg (при инфекции вирусом 1-го генотипа), большинство специалистов отменяют терапию (поскольку вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа <3%). Вирусную нагрузку (РНК ВГС) повторно определяют через 24 недели лечения; если вирусная нагрузка не определяется, то лечение продолжают до истечения 48 недель, затем снова определяют уровень РНК ВГС.
- **После завершения курса терапии**: ПЦР на РНК ВГС через 6 месяцев после окончания курса терапии.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ

США (по данным сайта www.hivtransplant.com на 1 июня 2011 года).

- **Источники:** многоцентровое исследование «HIV + Solid Organ Transplant» («Пересадка солидных органов ВИЧ-инфицированным»); спонсоры: Калифорнийский университет в Сан-Франциско и NIH (21 исследовательский центр).
- **Критерии включения:**
  - ◊ Количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$ в любой момент в течение 16 недель, предшествующих трансплантации.
  - ◊ Вирусная нагрузка ВИЧ: <50 копий/мл (*Amplicor*) или <75 копий/мл (*bDNA Versant*) в течение 16 недель, предшествующих трансплантации.
  - ◊ Соответствие стандартным критериям для внесения в лист ожидания трансплантата.
- **Критерии исключения:**
  - ◊ ПМЛ в анамнезе.
  - ◊ Хронический криптоспоридиоз >1 месяца.
  - ◊ Первичная лимфоме ЦНС.

Примечание: печеночноклеточный рак в анамнезе не входил в критерии исключения.

ОПЫТ (*AIDS* 2011; 25:777)**:** анализ данных 15 серий случаев, в которые вошли в общей сложности 686 ВИЧ-инфицированных пациентов с медианным периодом наблюдения 42 месяца, показал: 1) годовая выживаемость составила 84,5%, а пятилетняя выживаемость – 63%; 2) через 5 лет вирусная нагрузка ВИЧ была подавлена у 89% пациентов; 3) рецидив активного гепатита С был зарегистрирован у 95/184 (52%) пациентов; медиана времени до развития рецидива составила 2 месяца.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПАНКРЕАТИТ (*Am J Med* 1999; 107:78)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ: Согласно результатам анализа данных EuroSIDA, полученных с 2001 по 2006 год, частота возникновения панкреатита составляет 1,3 случая на 1000 пациенто-лет (*AIDS* 2008; 22:47). При анализе данных 2001–2006 гг., полученных в рамках программы медицинского обслуживания сети Kaiser Permanente (Kaiser Permanente Medical Care Program), было установлено, что показатель заболеваемости панкреатитом для ВИЧ-инфицированных в 5 раз выше, чем показатель заболеваемости для населения в целом, при этом после наступления эпохи ВААРТ снижения показателей заболеваемости не произошло (*AIDS* 2008; 22:145). Такая разница в показателях заболеваемости, возможно, объясняется различными применявшимися диагностическими критериями панкреатита (в анализе данных Kaiser панкреатит определялся как повышение активности липазы до уровня >4 x ВГН, а в исследовании EuroSIDA анализировалась каждая медицинская карта в отдельности) (*AIDS* 2008; 22:997).

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ

- **Лекарственные препараты:** особенно часто развивается при применении ddI и комбинации ddI + d4T ± гидроксимочевина. Может быть осложнением лактацидоза (как проявления нарушения функции митохондрий, обусловленного НИОТ) или гипертриглицеридемии (побочного эффекта ингибиторов протеазы; при этом уровень триглицеридов обычно превышает 1000 мг/дл). **Реже** панкреатит может развиваться на фоне приема d4T, 3TC (в педиатрии), LPV/r, RTV, изониазида, рифампина, ТМП-СМК, пентамидина, кортикостероидных препаратов, сульфаниламидов, эритромицина, паромомицина. В ходе недавно проведенного анализа данных EuroSIDA не было установлено связи между величиной кумулятивной дозы ddI или d4T и риском панкреатита (*AIDS* 2008; 22:47).
- **Оппортунистические инфекции:** ЦМВ-инфекция. Реже: МАК-инфекция, туберкулез, криптоспоридиоз, токсоплазмоз, криптококкоз.
- **Распространенные причины панкреатита среди населения в целом:** чаще всего — алкоголизм. Реже — желчнокаменная болезнь, гипертриглицеридемия (в среднем 4500 мг/дл), осложнение ЭРХПГ (после 3–5% вмешательств), травма. **Примечание:** несмотря на наличие связи между гипертриглицеридемией и приемом ИП, по-видимому, более 90% случаев лекарственного панкреатита обусловлено приемом других препаратов (*Pancreas* 2003; 27:E1)

ДИАГНОСТИКА

- **Активность амилазы** более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы; более патогномоничен уровень активности панкреатической изоамилазы, но его обычно не определяют (*Mayo Clin Proc* 1996; 71:1138). Причиной повышения активности общей амилазы могут быть другие заболевания органов брюшной полости, заболевания слюнных желез, опухоли (легких и яичников), почечная недостаточность.
- **Другие методы исследования**
  - ◊ Активность липазы. По сравнению с определением активности амилазы чувствительность метода такая же, но специфичность выше. Единого мнения о необходимости проведения обоих анализов вместе нет.
  - ◊ КТ позволяет лучше всего визуализировать железу (*Radiology* 1994; 193:297). Используется для 1) исключения другой тяжелой патологии органов брюшной полости; 2) определения стадии панкреатита и 3) распознавания осложнений.

ЛЕЧЕНИЕ: поддерживающая терапия — в/в введение растворов, купирование болевого синдрома и полное голодание («ничего через рот»).

ПРОГНОЗ: прогностическая шкала APACHE II позволяет наиболее точно предсказать исход панкреатита (*Am J Gastroenterol* 2003; 98:1278)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

БОЛЕЗНИ КРОВИ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ. Гематологические нарушения включают нейтропению, анемию и тромбоцитопению. Эти нарушения были основной проблемой при лечении ВИЧ-инфицированных во всем мире до наступления эпохи ВААРТ, однако сейчас продолжают быть актуальными в основном в странах с ограниченными ресурсами. В исследовании ACTG PEARLS («Проспективная оценка применения антиретровирусных препаратов в условиях ограниченных ресурсов») были проанализированы показатели частоты этих нарушений среди 1571 не получавшего АРТ ВИЧ-инфицированного жителя Бразилии, Гаити, Индии, Малави, ЮАР, Таиланда, Зимбабве и США с 2005 по 2007 год. В исследование включались пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <300 мкл$^{-1}$, у которых не было активных заболеваний (*Internal J Infect Dis* 2010; 14:e1088). Основные результаты изложены ниже.

- Нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов <1300 мл$^{-1}$): частота выявления 4,3%; чаще всего обнаруживалась у жителей Африки, Гаити и США.
- Анемия (уровень гемоглобина ≤100 г/л): частота выявления 11,9%; в 50% случаев макроцитарная анемия; чаще всего у жителей Африки и Гаити.
- Тромбоцитопения (количество тромбоцитов <120 000 мл$^{-1}$): частота выявления 7,2%; чаще всего у жителей Индии, Бразилии, Малави и США.

АНЕМИЯ

СИМПТОМЫ. При уровне гемоглобина <80–90 г/л организм человека испытывает недостаток кислорода при физической нагрузке, а при снижении гемоглобина ниже 50 г/л — и в состоянии покоя (*JAMA* 1998; 279:217). К симптомам хронической анемии относятся одышка при физической нагрузке, повышенная утомляемость и гипердинамический тип гемодинамики (частый пульс, сердцебиение, шум в ушах). Поздними осложнениями анемии могут быть спутанность сознания, застойная сердечная недостаточность, стенокардия.

ЭТИОЛОГИЯ

- **ВИЧ-инфекция и активация иммунной системы.** Инфицирование ВИЧ клеток-предшественников костного мозга (*CID* 2000; 30:504). Заболеваемость анемией повышается при снижении иммунитета: анемия развивается у 12% пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ и у 37% больных со СПИД-индикаторными оппортунистическими инфекциями (*Blood* 1998; 91:301). Анемия служит прогностическим фактором летального исхода независимо от количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки (*Semin Hematol Suppl* 4; 6:18; *AIDS* 1999; 13:943; *AIDS Rev* 2002; 4:13; *JAIDS* 2004; 37:124; *Antir Ther* 2008; 13:595; *HIV Med* 2010; 11:143). В недавно опубликованных статьях было высказано предположение, что анемия служит проявлением активации иммунной системы, наряду с повышением уровней СРБвч и ИЛ-6.
  - ◊ Результаты обследования: нормоцитарная, нормохромная анемия с низким количеством ретикулоцитов и низким уровнем эритропоэтина (ЭПО).
  - ◊ Факторы, коррелирующие с вероятностью развития анемии: количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$, высокая вирусная нагрузка, принадлежность к женскому полу, прием зидовудина, низкий индекс массы тела, принадлежность к негроидной расе (*CID* 2004; 38:1454; *JAIDS* 2004; 37:1245), а также биомаркеры активации иммунной системы.
  - ◊ Лечение: АРТ. По результатам ранних исследований, при восстановлении иммунитета уровень гемоглобина повышается на 10–20 г/л через 6 месяцев (*JAIDS* 2001; 28:221; *AIDS* 1999; 13:943), однако не все исследования подтверждают это (*CID* 2000; 30:504). При наличии клинических проявлений и в случаях рефрактерной анемии, можно назначить ЭПО (начиная с дозы 40 000 Ед 1 раз в неделю или 50–100 Ед/кг 3 раза в неделю) (см. стр. 252). Следует отметить, что стоимость лечения эритропоэтином, исходя из средней оптовой цены на препарат, составляет 550 долл. в неделю. Кроме того, применение эритропоэтина не влияет на уровень активации иммунной системы.
- **Инфекционное поражение костного мозга или инфильтрация его опухолевыми клетками:** опухоли (лимфома, особенно из клеток с нерасщепленными ядрами, или, редко, саркома Капоши) или инфекционное поражение (МАК-инфекция, туберкулез, ЦМВ-инфекция, гистоплазмоз). Результаты обследования: нормоцитарная, нормохромная анемия с низким уровнем тромбоцитов; обнаружение причины анемии.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Парвовирус B19** поражает клетки-предшественники эритроцитов; появление симптомов свидетельствует об истощении резервов эритропоэза (например, при серповидно-клеточной анемии и т. д.) и неспособности иммунной системы уничтожить вирус вследствие иммунодефицита. Результаты недавно проведенных исследований показывают, что парвовирус B19 крайне редко вызывает анемию у ВИЧ-инфицированных (*CID* 2010; 50:115).
  - ◊ Результаты обследования: нормоцитарная, нормохромная анемия, отсутствие ретикулоцитов, наличие антител к парвовирусу классов IgG и IgM, положительный результат точечной блот-гибридизации или ПЦР на парвовирус B19. Этот диагноз наиболее вероятен при тяжелой анемии, т. е. уровне гематокрита <24%, отсутствии ретикулоцитов, количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$ (*JID* 1997; 176:269).
  - ◊ Лечение: элиминация возбудителя из организма может произойти на фоне АРТ (*CID* 2001; 32:E122). Стандартная схема лечения персистирующей инфекции парвовирусом B19 у пациентов с иммунодефицитом — в/в введение иммуноглобулина (IVIG) в дозе 400 мг/кг/сут в течение 5 дней (*Ann Intern Med* 1990; 113:926).
- **Недостаточность поступления питательных веществ, витаминов и микроэлементов** обычно наблюдается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. В частности, у 20% больных СПИДом обнаруживается дефицит витамина B_{12} (*Eur J Haematol* 1987; 38:141), а также дефицит фолиевой кислоты, обусловленный нарушением ее всасывания (*J Intern Med* 1991; 230:227).
  - ◊ Результаты обследования: мегалобластная анемия (средний объем эритроцита >100 фл, анемия не связана с приемом AZT или d4T) ± гиперсегментация ядер нейтрофилов, низкое количество ретикулоцитов; уровень B_{12} (кобаламина) в сыворотке крови <125–200 пг/мл (*Semin Hematol* 1999; 36:75) или уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови <2–4 нг/мл (более патогномонично снижение <2 нг/мл). Необходимо отметить, что однократный прием больничной пищи может значительно повысить уровень фолиевой кислоты в эритроцитах.
  - ◊ Лечение: при дефиците фолиевой кислоты назначают фолиевую кислоту в дозе 1–5 мг/сут в течение 1–4 месяцев, при B_{12}-дефиците — кобаламин, 1 г в/м 1 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в неделю на протяжении 4 недель, затем 1 раз в месяц или 1–2 г внутрь ежедневно (*Blood* 1998; 92:1191).
- **Дефицит железа** обычно указывает на кровотечение, особенно из ЖКТ.
  - ◊ Результаты обследования: согласно данным большинства исследований, наиболее часто дефицит железа обусловлен анемией, связанной с хроническим заболеванием, для которой характерны низкий уровень железа (<60 мкг/дл), низкий уровень трансферрина (<300 мкг/дл) и нормальное или повышенное содержание ферритина. Уровень ферритина <40 нг/мл заставляет предположить железодефицитную анемию; уровень ферритина <15 нг/мл служит диагностическим признаком с 99% чувствительностью, но только 50% специфичностью (*J Gen Intern Med* 1992; 7:145).
  - ◊ Лечение: выявление и устранение источника кровотечения + сульфат железа, 325 мг 3 раза в сутки.
- **Угнетение кроветворной функции костного мозга лекарственными препаратами ± парциальная красноклеточная аплазия** чаще всего связаны с побочным действием AZT; реже возникают как побочный эффект терапии ганцикловиром, валганцикловиром, сульфаниламидами, дапсоном, противоопухолевыми препаратами, амфотерицином, рибавирином, пириметамином, интерфероном, ТМП-СМК, фенитоином. Кроме того, угнетение кроветворной функции может быть следствием поражения костного мозга непосредственно вирусом иммунодефицита человека или инфекции парвовирусом B19, а также инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками при неходжкинской лимфоме.
  - ◊ Результаты обследования: нормоцитарная, нормохромная анемия (при приеме зидовудина или ставудина развивается макроцитарная анемия), низкое или нормальное количество ретикулоцитов.
  - ◊ Лечение: прекратить прием лекарственного препарата, вызвавшего данный побочный эффект ± эритропоэтин (см. стр. 252).
- **Лекарственная гемолитическая анемия** наиболее часто вызывается дапсоном, примахином и рибавирином. Гемолитическая анемия также может быть проявлением тромболитической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Риск развития гемолитической анемии на фоне терапии дапсоном и примахином зависит от дозы препарата; наиболее часто гемолитическая анемия развивается при дефиците Г-6-ФД. См. стр. 68.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Результаты обследования: ретикулоцитоз, повышение активности ЛДГ, повышение уровня непрямого билирубина, метгемоглобинемия, снижение уровня гаптоглобина. Сочетание низкого уровня гаптоглобина (<25 мг/дл) и повышенного уровня активности ЛДГ специфично на 90% и чувствительно на 92% в отношении диагноза гемолитической анемии (*JAMA* 1980; 243:1909). В мазке периферической крови могут быть сфероциты и фрагментированные эритроциты. Следует отметить, что реакция Кумбса, как правило, положительна.

◊ Лечение: кислородотерапия, гемотрансфузии и прекращение приема препарата, вызвавшего гемолиз. Тяжелые формы анемии при отсутствии дефицита Г-6-ФД лечат метиленовым синим в/в (1 мг/кг) (*JAIDS* 1996; 12:477). Для снижения уровня дапсона можно назначить активированный уголь (см. стр. 214).

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- **Лабораторные анализы:** средний объем эритроцита (MCV), мазок периферической крови, количество ретикулоцитов, уровень билирубина (общего и прямого), метаболизм железа (уровни ферритина, железа, трансферрина, общая железосвязывающая способность сыворотки крови), определение следов крови в кале, при необходимости биопсия костного мозга.
- **Алгоритм, предложенный AETC** (www.mmhiv.com/link/AETC-anemia)

◊ Количество ретикулоцитов >2%

— Высокий уровень непрямого билирубина
  1. Реакция Кумбса – положительная
  2. Препараты-оксиданты + дефицит Г-6-ФДГ
  3. Фрагментированные эритроциты и низкий уровень тромбоцитов: ДВС-синдром

— Уровень непрямого билирубина в норме
  1. Острая потеря крови
  2. Возмещение железа, фолатов или B_{12}

◊ Количество ретикулоцитов <2%

— Высокий уровень непрямого билирубина: фолиеводефицитная или B_{12}-дефицитная анемия

— Уровень непрямого билирубина в норме или низкий
  1. Средний объем эритроцита (MCV) ниже нормы: хроническая кровопотеря.
  2. Средний объем эритроцита (MCV) в пределах нормы: анемия хронического заболевания, лекарственная, связанная с ВИЧ, инфильтрация костного мозга.
  3. Средний объем эритроцита (MCV) выше нормы: AZT, противоопухолевая терапия, терапия d4T, ганцикловиром, другими препаратами.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ИТП)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: снижение количества тромбоцитов до уровня <100 000 мл$^{-1}$ неясной этиологии.

ЭТИОЛОГИЯ

- **Большинство случаев** объясняют инфицированием ВИЧ полипотентных клеток-предшественников кроветворения в костном мозге (*CID* 2000; 30:504; *NEJM* 1992; 327:1779). Сообщалось о случае развития ИТП на фоне восстановления иммунной системы (*AIDS* 2007; 21:2559).
- **Побочный эффект лекарственных препаратов:** в результате анализа данных, приведенных в 561 публикации, было обнаружено, что тромбоцитопению у не инфицированных ВИЧ пациентов могут вызывать гепарин, хинидин, препараты золота и ТМП-СМК (*Ann Intern Med* 1998; 129:886). К препаратам «первого уровня доказательности», которые применяются у ВИЧ-инфицированных пациентов и способны вызывать тромбоцитопению, также относятся рифампин, амфотерицин, ванкомицин, этамбутол, сульфизоксазол и соли лития. Оказалось, что ВИЧ-инфекция увеличивает риск развития тромбоцитопении на фоне лечения гепарином (*CID* 2007; 45:1393).

ЛЕЧЕНИЕ (*CID* 1995; 21:415; *NEJM* 1999; 341:1239) (см. таблицу 7.10)

- **АРТ:** было опубликовано два сообщения о том, что на фоне низкой вирусной нагрузки и восстановления количества лимфоцитов CD4 количество тромбоцитов через 3 месяца повышается в среднем на 18 000 мл$^{-1}$ (по результатам одного исследования) или на 45 000 мл$^{-1}$ (по результатам другого исследования) (*CID* 2000; 30:504; *NEJM* 1999; 341:1239). В одном исследовании отмечалось наличие обратной зависимости между количеством тромбоцитов и уровнем вирусной нагрузки ВИЧ (*AIDS Res Human Retroviruses* 2007; 23:256).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Тромбоцитопения, вызванная лекарственными препаратами:** медианный период времени, в течение которого происходит восстановление количества тромбоцитов после прекращения приема препарата, вызвавшего тромбоцитопению, составляет 7 дней (*Ann Intern Med* 1998; 129:886).
- **Стандартные методы лечения ИТП** (преднизон, в/в иммуноглобулин, спленэктомия и др.): улучшение наблюдается у 40–90% пациентов, но достигнутый эффект трудно закрепить (*CID* 1995; 21:415).

Таблица 7.10. Лечение ИТП в зависимости от тяжести клинических проявлений

Клиническая картина	Лечение
Бессимптомное течение	• АРТ • Отменить лекарственные препараты, вызвавшие тромбоцитопению, и наблюдать за состоянием пациента
Хроническое симптоматическое течение или желание пациента получать лечение	• См. выше • Преднизон, 30–60 мг/сут с быстрым снижением дозы до 5–10 мг/сут. Риск развития оппортунистических инфекций. Только у 10–20% пациентов достигнутый эффект сохраняется длительное время. • В/в иммуноглобулин, 400 мг/кг в 1-й, 2-й и 14-й день, затем каждые 2–4 недели. Повышение количества тромбоцитов можно зарегистрировать уже на 4-й день; максимальный эффект от проводимой терапии наблюдается примерно через 3 недели (медиана). Очень высокая стоимость лечения. • Пациентам Rh(+) вводят моноклональный анти-Rho(D)-иммуноглобулин G (*WinRho*) в дозе 25–50 мкг/кг в течение 3–5 минут, при необходимости препарат вводят повторно через 3–4 дня, затем препарат продолжают вводить по показаниям с интервалом 3–4 недели. Результат такой же, как и при применении в/в иммуноглобулина, но препарат вводится быстрее и стоимость его меньше (10% от стоимости в/в иммуноглобулина). Возможен гемолиз (максимальная интенсивность на 6-е сутки); ответ на лечение наблюдается уже в первые 1–3 дня, максимальный ответ ожидается на 8-е сутки. • Спленэктомия — может улучшить состояние пациента (*Arch Surg* 1989; 124:625), а может и ухудшить (*Lancet* 1987; 2:342).
Кровотечение	Переливание эритроцитарной массы и тромбоцитарной массы плюс преднизон 60–100 мг/сут или в/в иммуноглобулин 1 г/кг (в 1-й, 2-й и 14-й дни).

НЕЙТРОПЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: общее количество нейтрофилов <750 мкл$^{-1}$ (иногда за пороговый уровень принимается 500 мкл$^{-1}$ или 1000 мкл$^{-1}$).

ПАТОГЕНЕЗ. Нейтропения обычно обусловлена непосредственно ВИЧ-инфекцией или связана с приемом лекарственных препаратов, например, AZT, ганцикловира, валганцикловира, фоскарнета, рибавирина, флуцитозина, пириметамина, ТМП-СМК, интерферона и противоопухолевых препаратов.

СИМПТОМЫ. В различных публикациях сообщаются разные показатели риска развития бактериальных инфекций; самое крупное обзорное исследование показало, что частота госпитализаций повышается при снижении общего количества нейтрофилов до уровня <500 мкл$^{-1}$ (*Arch Intern Med* 1997; 157:1825). Другие обзорные исследования показали, что повышение количества инфекций, связанное с нейтропенией, наблюдается у немногих ВИЧ-инфицированных (*CID* 2001; 32:469).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Нейтропения, обусловленная ВИЧ-инфекцией.** АРТ: общее количество нейтрофилов повышается при восстановлении иммунной системы; прирост количества нейтрофилов может быть разным (*CID* 2000; 30:504; *JAIDS* 2001; 28:221). При тяжелой или персистирующей нейтропении могут быть эффективны Г-КСФ или ГМ-КСФ (см. стр. 277).
- **Нейтропения как побочный эффект лекарственных препаратов:** чаще всего развивается на фоне приема AZT, ганцикловира или валганцикловира; также нейтропению вызывают флуцитозин, амфотерицин, сульфаниламиды, пириметамин, пентамидин, противоопухолевые препараты и интерферон. Прекращают прием препарата, вызвавшего нейтропению, и при необходимости назначают Г-КСФ или ГМ-КСФ (см. стр. 277).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Г-КСФ или ГМ-КСФ** (см. стр. 277)**:** обычно начальная доза составляет 150–300 мкг/сут или 3 раза в неделю. Дозу медленно снижают до достижения наименьшей эффективной дозы, необходимой для поддержания общего количества нейтрофилов выше 1000 мкл$^{-1}$ (*NEJM* 1987; 371:593). На фоне терапии цитокинами общий анализ крови следует выполнять 2 раза в неделю.

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ТТП)

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ: для тромботической микроангиопатии, гемолитико-уремического синдрома (ГУС) и ТТП характерны гемолитическая анемия, тромбоцитопения и почечная недостаточность, часто с лихорадкой и неврологическими нарушениями (*CID* 2006; 42:1488).

ПАТОГЕНЕЗ: образование тромбоцитарных тромбов в различных органах.

ЧАСТОТА: не установлена, может наблюдаться как на ранних, так на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (*Ann Intern Med* 1988; 109:194).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА: 1) анемия; 2) тромбоцитопения (количество тромбоцитов 5 000–120 000 мл$^{-1}$); 3) в мазке периферической крови фрагментированные эритроциты (шизоциты, шлемовидные эритроциты) ± ядерные формы эритроцитов; 4) повышение уровня креатинина; 5) признаки гемолиза: повышение количества ретикулоцитов, уровня непрямого билирубина, активности ЛДГ в сыворотке крови и низкий уровень гаптоглобина; 6) нормальные показатели коагулограммы.

ЛЕЧЕНИЕ. Течение заболевания обычно прогрессирующее, с развитием необратимой почечной недостаточности и летальным исходом. Стандартом лечения является обменное переливание плазмы, которое проводят до тех пор, пока количество тромбоцитов и активность ЛДГ не нормализуются (*NEJM* 1991; 325:393). Для достижения ремиссии обычно требуется от 7 до 16 обменных переливаний плазмы. При неудовлетворительном ответе на терапию дополнительно назначают преднизон в дозе 60 мг/сут; также применяют в/в иммуноглобулин, антитромбоцитарные препараты, винкристин и спленэктомию. Анализ 24 случаев показал, что своевременное начало АРТ и обменных переливаний плазмы ± назначение кортикостероидных препаратов быстро приводило к ремиссии заболевания. В некоторых устойчивых к лечению случаях применялся ритуксимаб (*Brit J Haematol* 2011; 153:515).

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (ВСВИС)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ. Определение ВСВИС для практического применения: парадоксальное ухудшение течения ранее диагностированной инфекции или проявление ранее недиагностированного заболевания у ВИЧ-инфицированного пациента вскоре после начала АРТ (French., *CID* 2009; 48:101). В большинства случаев ВСВИС развивается в первые недели или месяцы приема АРТ. «Парадоксальная реакция» диагностируется у пациентов с ранее диагностированной инфекцией, состояние которых улучшилось на фоне патоген-специфического лечения, но затем ухудшилось на фоне АРТ. В этом случае во время развития ВСВИС возбудитель может не обнаруживаться в посевах. Под «снятием маски» подразумевается выявление ранее неизвестного возбудителя инфекции, который способен культивироваться и, как правило, вызывает заметные клинические проявления на фоне восстановления иммунной системы (*Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5:504).

«Официальные определения»

- **M.A. French:** (*AIDS* 2004: 18:1615): для диагностики ВСВИС необходимы либо два больших критерия (А и В), либо один большой критерий из группы А и два любых малых критерия.
  - ◊ **Большие критерии**

    А. Атипичное течение оппортунистической инфекции или опухолевого заболевания у пациента с ответом на АРТ**.**

    — Локализованное заболевание.

    — Чрезмерная воспалительная реакция (например, тяжелая лихорадка или болезненное очаговое поражение).

    — Атипичный иммунный ответ (например, некроз, образование гранулем, нагноение или образование воспалительных периваскулярных лимфоцитарных клеточных инфильтратов).

    — Прогрессирование или органная недостаточность или увеличение ранее существовавшего очагового поражения после отчетливого клинического улучшения на фоне патоген-специ-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

фического лечения до начала АРТ, при этом исключено токсическое действие лекарственных препаратов и развитие нового заболевания.

B. Снижение вирусной нагрузки на >1 lg копий/мл.

◊ **Малые критерии**

— Увеличение количества лимфоцитов CD4.

— Повышение иммунного ответа, специфического в отношении конкретного возбудителя (например, появление реакции гиперчувствительности замедленного типа на микобактериальные антигены).

— Спонтанное разрешение заболевания в отсутствие специфического антимикробного лечения или противоопухолевой химиотерапии на фоне продолжения АРТ.

- **Robertson и соавт.** (*CID* 2006;42:1639)
  - ◊ Появление новых или ухудшение ранее появившихся симптомов инфекции или воспалительной реакции после начала АРТ.
  - ◊ Появление симптомов, которые невозможно объяснить:
    — развитием новой инфекции;
    — ожидаемым течением ранее диагностированной инфекции;
    — побочными эффектами медикаментозной терапии.
  - ◊ Снижение вирусной нагрузки на >1 lg копий/мл.

ПАТОГЕНЕЗ И ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ. Предположительный механизм возникновения этого синдрома — количественное и качественное восстановление патоген-специфического клеточного и гуморального иммунного ответа против различных возбудителей оппортунистических заболеваний, прежде всего против микобактерий, грибов и вирусов: микобактерии туберкулеза, комплекса *M. avium* (МАК), цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, вирусов гепатитов B и C, а также *C. albicans*, у пациентов с тяжелой лимфопенией CD4 и нарушением регуляции иммунного ответа (*Science* 1997; 277:112; *CID* 2000; 30:882; *AIDS* 2002; 616:2129; *JID* 2002; 185:1813; *Drugs* 2008; 68:191; *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 22:651; *Clin Microbiol Rev* 2009; 22:651). ВСВИС может развиться в отношении живых или разрушенных возбудителей инфекций, собственных антигенов (с развитием аутоиммунного заболевания) или опухолевых антигенов. Наиболее часто ВСВИС проявляется возникновением или обострением туберкулеза, диссеминированной МАК-инфекции или криптококкового менингита. По результатам одного ретроспективного анализа случаев ВСВИС частота каждого из этих трех заболеваний составила 30–34% (*AIDS* 2005; 19: 399). По другим данным частота любого из этих заболеваний как проявления ВСВИС составляет 10–23% (*CID* 2006; 42:418; *HIV Med* 2005; 6:140; *AIDS* 2006; 20:2390; *CID* 2009; 49:1424). В США, по данным исследования ACTG 5164, частота ВСВИС составляет 7,6%, однако этот показатель может быть занижен, поскольку наиболее частой ОИ является пневмоцистная пневмония, а ее лечение кортикостероидными препаратами, возможно, способствует занижению частоты развития ВСВИС в этой подгруппе пациентов (*PLoS One* 2009;4:e5575)

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Почти все возбудители инфекций способны вызывать ВСВИС, однако чаще всего его вызывают микобактерии (микобактерии туберкулеза и микобактерии комплекса *M. avium*) и грибы (особенно *Cryptococcus*). В 60% случаев ВСВИС развивается в первые 60 дней от начала АРТ (зарегистрированный диапазон возникновения ВСВИС составляет от 3 до 658 дней от начала АРТ) (*Curr Opinion Infect Dis* 2006; 19:20). Факторы риска обострения ОИ: количество лимфоцитов CD4 <50–100 мкл$^{-1}$ на момент начала АРТ, высокая вирусная нагрузка на момент начала АРТ, быстрое снижение вирусной нагрузки, начало лечения ОИ до начала АРТ и короткий промежуток времени между началом АРТ и началом лечения ОИ (*AIDS* 2005; 19:399, *CID* 2006; 42:418; *HIV Med* 2000; 1:107; *AIDS Res Ther* 2007; 4:9). Если два «сценария» развития ВСВИС: 1) «парадоксальная реакция» — АРТ начинают на фоне лечения ОИ, после чего наблюдается парадоксальное ухудшение течения ОИ несмотря на проводимое лечение, и 2) «снятие маски» — АРТ начинают клинически стабильному пациенту, после чего у него возникает обострение латентного заболевания, которое ранее не было диагностировано. Дифференциальный диагноз включает следующие состояния: 1) парадоксальное ухудшение ОИ на фоне проводимого лечения; 2) первое проявление ранее не диагностированного осложнения ВИЧ-инфекции; 3) неэффективность проводимого лечения ОИ; 4) побочные эффекты лекарственных препаратов.

ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. Профилактика возникновения ВСВИС состоит в эффективном подавлении оппортунистических инфекций, которые с большой вероятностью способны обостриться при одновременном лечении ОИ и ВИЧ-инфекции.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Когда начинать АРТ:** в клинических стандартах DHHS 2011 года содержится три алгоритма начала АРТ у ранее не получавших антиретровирусные препараты ВИЧ-инфицированных, обратившихся за медицинской помощью на фоне ОИ:
  1) Для данного осложнения ВИЧ-инфекции не существует специфической терапии — АРТ следует начинать немедленно. Примерами служат криптоспоридиоз, микроспоридиоз, ВИЧ-ассоциированная деменция и прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.
  2) Для данного осложнения существует специфическая терапия и известно, что оно служит частым проявлением ВСВИС. В этом случае целесообразно на короткое время отложить начало АРТ. Примерами служат диссеминированная МАК-инфекция, пневмоцистная пневмония и криптококковый менингит. Единого мнения по поводу продолжительности «короткого времени отсрочки» АРТ нет. В исследовании ACTG 5164 было рандомизировано 282 пациента из этой категории в группы «немедленного начала АРТ» (в течение 14 дней) и «отсроченной АРТ» (>28 дней). Сравнение показателей смертности и прогрессирования до стадии СПИДа оказалось в пользу немедленного начала АРТ (14% и 24% соответственно; p=статистически незначимо); показатели частоты возникновения побочных эффектов 3-й и 4-й степени тяжести, степени соблюдения режима лечения, частоты госпитализаций или риска возникновения ВСВИС в обеих группах значимо не различались (*PLoS One* 2009; 4:e5575). Медианное значение отсрочки АРТ в группе «немедленного начала АРТ» составляло 12 дней. На основании этих данных рекомендуется откладывать начало АРТ не более чем на две недели, если немедленное начало терапии сопряжено с высоким риском возникновения ВСВИС, а вследствие необходимости приема большого количества препаратов — риском развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.
  3) Туберкулез: для этой сопутствующей инфекции существуют отдельные рекомендации, поскольку туберкулез у ВИЧ-инфицированных представляет собой наиболее сложную проблему вследствие высокой частоты ВСВИС, повышенной смертности при низком количестве лимфоцитов CD4 и трудностей, связанных с лечением семью препаратами с перекрестной токсичностью и сложными лекарственными взаимодействиями (с рифампином). Тем не менее, как указывалось выше, основной риск связан с откладыванием АРТ у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$), что приводит к ранней смертности таких больных, которая чаще всего обусловлена отсрочкой начала АРТ и крайне редко — туберкулезом как проявлением ВСВИС (*JAIDS* 2007; 44:229). В исследовании ACTG 5221 (STRIDE) было обнаружено, что у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$ немедленное начало АРТ (в первые 2 недели противотуберкулезного лечения) сопровождалось более высокими показателями выживаемости по сравнению с началом АРТ через 8–12 недель от начала противотуберкулезной терапии, несмотря на то, что частота ВСВИС при немедленном начале АРТ была выше (Havlir, конференция CROI 2011 г.: тезисы 38). См. рекомендации на стр. 431.
- **Лечение ВСВИС**, как правило, заключается в продолжении приема АРТ и препаратов для лечения ОИ с добавлением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и/или кортикостероидных препаратов для симптоматического лечения ВСВИС. Контролируемых исследований эффективности НПВС или стероидных препаратов при ВСВИС не проводилось, имеются только единичные сообщения об их эффективности. Безусловно, предпочтение отдается НПВС, однако при тяжелых системных проявлениях или образовании крупных очагов воспаления нередко требуется применение кортикостероидов. В этом случае назначают преднизон в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 1–2 недель с постепенным снижением дозы в зависимости от симптомов. У большинства пациентов через 3 дня наблюдается улучшение состояния (*Thorax* 2004; 59:704; *CID* 2005; 41:1483). В некоторых случаях возникает необходимость в длительных курсах стероидных препаратов, хирургической резекции очагов воспаления или дренирования абсцессов, и даже отмены АРТ или лечения ОИ по причине угрожающего жизни ВСВИС.

ОСОБЫЕ ФОРМЫ ВСВИС:

- **Туберкулез как проявление ВСВИС.** Частота возникновения устойчиво коррелирует с продолжительностью временного промежутка между началом противотуберкулезной терапии и началом АРТ, однако откладывание начала АРТ существенно увеличивает смертность пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$ (*JAIDS* 2007; 44:229). Наиболее частые клинические симптомы включают лихорадку, лимфаденопатию, увеличение ин-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

фильтрации в легких и (или) плевральный выпот (*Lancet Infect Dis* 2005; 5:361). Внелегочные проявления включают увеличение очагов в ЦНС, менингит, очаги в спинном мозге и шейную лимфаденопатию. В большинстве случаев проявления легочного туберкулеза появляются в первые 8 недель от начала АРТ; внелегочный туберкулез нередко развивается позже — обычно через 5–10 месяцев (*CID* 1998; 26:1008; *CID* 1994; 19:793). Дозы и продолжительность курса кортикостероидов подбирают индивидуально, однако чаще всего назначают преднизон в дозе 20–80 мг/сут в течение 5–12 недель (*AIDS Res Ther* 2007; 4:9). См. стр. 430.

- **МАК-инфекция как проявление ВСВИС.** Чаще всего развивается лимфаденит с формированием абсцесса (*Lancet* 1998; 351:252). Эти проявления возникают обычно через 1–3 недели после начала АРТ, самое позднее возникновение МАК-лимфаденита зарегистрировано на 84-й день от начала АРТ (*JAIDS* 1999; 20:122). При больших абсцессах может потребоваться хирургическое лечение: вскрытие с дренированием или аспирация иглой; часто наблюдается плохое послеоперационное заживление (*CID* 2004; 38:461). Кроме того, могут развиваться пневмония, остеомиелит и септический артрит. См. стр. 423.
- **ЦМВ-инфекция как проявление ВСВИС.** ВСВИС после ЦМВ-ретинита с витреитом возникает в 18–63% случаев (*HIV Med* 2000; 1:107; *JID* 1999; 179:697; *Ophthalmology* 2006; 113:684). Заболевание может быстро прогрессировать и привести к слепоте. Стандартное лечение — внутриглазное введение кортикостероидов (*Retina* 2003; 23:495; *Br J Ophth* 1999; 83:540). См. стр. 406.
- **Криптококковый менингит как проявление ВСВИС.** Менингит, вызванный *C. neoformans*, как проявление ВСВИС, не отличается от криптококкового менингита, развивающегося на стадии СПИДа. Наиболее часто наблюдается прогрессирование клинических симптомов менингита (*CID* 2005; 40:1049). Другие клинические проявления включают лимфаденит и медиастинит (*J Infect* 2002; 45:173). Лечение менингита как проявления ВСВИС включает применение противокриптококковых препаратов, люмбальные пункции для контроля внутричерепного давления и системную кортикостероидную терапию (*Int J STD AIDS* 2002; 13:724). См. стр. 403.
- **Гепатиты B и C**: обычно отмечается небольшое повышение активности трансаминаз, однако у пациентов с циррозом печени заболевание может перейти в декомпенсированную форму.
- **ПМЛ**: возникновение или ухудшение поражения ЦНС (*J Neurovirol* 2005; 11 Suppl 2:16; *CID* 2002; 35:1250). См. стр. 417.
- **Смешанные формы**: см. таблицу 7.11.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.11. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы

Возбудитель	Клинические проявления
Инфекционные заболевания	
Аспергиллез (стр. 389)	Заболевание легких с поражением слизистых оболочек дыхательных путей (описание отдельных случаев)
Бартонеллез (стр. 391)	Лимфангит, воспалительный процесс в селезенке
Chlamydia trachomatis	Синдром Рейтера
Герпетическая инфекция (ВПГ) (стр. 411)	Эрозивные поражения
Гистоплазмоз (стр. 414)	Поражение легких, лимфаденит, поражение кожи
Герпесвирус человека 8-го типа (стр. 484)	Ухудшение течения саркомы Капоши; болезнь Кастлемана
Вирус папилломы человека	Кондиломы
Вирус JC (стр. 417)	Воспалительная ПМЛ с МР-сигналом повышенной интенсивности от белого вещества
Лейшманиоз	Прогрессирование поражения кожи, поражение внутренних органов, увеит
Контагиозный моллюск	Прогрессирование поражения кожи
M. tuberculosis (стр. 423)	Лихорадка, лимфаденопатия (лимфоузлов брюшной полости, средостения и шеи), пневмонит, плевральный выпот, абсцессы легких, прогрессирующий туберкулез ЦНС
Другие микобактерии БЦЖ *M. leprae* *M. xenopi* *M. genavense* *M. scrofulaceum* *M. kansasii*	 Кожный абсцесс; лимфаденит Изъязвления кожи, невриты Пневмония Лимфаденит Лимфаденит, паротит Пневмония
P. jiroveci (стр. 436)	Прогрессирующая пневмония; респираторный дистресс-синдром; гранулематозная пневмония
Парвовирус B19	Энцефалит
Strongyloides stercoralis	Диссеминированный стронгилоидоз
Токсоплазмоз (стр. 444)	Энцефалит
Неинфекционные заболевания	
Аутоиммунные	
заболевания	Гипертиреоз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Грейвса
Злокачественные опухоли (стр. 483)	Саркома Капоши с воспалительным поражением кожи и слизистых оболочек, пневмония, лимфаденопатия Рецидив неходжкинской лимфомы
Смешанные формы	Синдром Гийена-Барре, воспалительная реакция на чернила для татуировок, интерстициальная лимфоидная пневмония и саркоидоз, увеличение околоушных слюнных желез

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Доказано, что ВИЧ-инфекция служит фактором риска развития нескольких злокачественных онкологических заболеваний, который отнесены к СПИД-индикаторным. По сравнению с общей популяцией у ВИЧ-инфицированных риск заболеть саркомой Капоши (ВГЧ-8) выше в 3640 раз, неходжкинской лимфомой (вирус Эпштейна–Барр) — в 77 раз, в раком шейки матки (ВПЧ) — в 8 раз. Эти опухоли вызывают вирусы (указаны в скобках) и, предположительно, увеличение риска их возникновения обусловлено нарушением иммунного ответа (*J Nat Cancer Instit* 2011; 103:753). С появлением АРТ и увеличением продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных отмечается резкое снижение частоты СПИД-индикаторных опухолей и общего количества онкологических заболеваний (см. таблицу 7.12), однако при этом доля не-СПИД-индикаторных злокачественных опухолей в структуре смертности ВИЧ-инфицированных в настоящее время составляет примерно 10% и отмечается необъяснимое увеличение частоты некоторых онкологических заболеваний (раков анального канала, печени, легких, молочной железы, предстательной железы, болезни Ходжкина) в популяции ВИЧ-инфицированных (*AIDS* 2010; 24:1537).

Данные, представленные в таблице 7.12, получены в исследовании HIV/AIDS Cancer Match Study («Сравнительное исследование частоты злокачественных онкологических заболеваний у пациентов с ВИЧ/СПИДом по сравнению с общей популяцией»), в котором были обработаны базы данных 15 регистров по ВИЧ-инфекции и онкологическим заболеваниям в США. По мнению исследователей, увеличение частоты не-СПИД-индикаторных злокачественных опухолей связано в первую очередь с увеличением продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных. Возможно, следовало бы разделять опухоли, в патогенезе которых участвуют и не участвуют микроорганизмы, поскольку в развитии лимфогранулематоза (болезнь Ходжкина), рака анального канала и рака печени, как правило, определенную роль играют микроорганизмы. Похожие результаты были получены в Германии (*Eur J Med Res* 2011; 16:101). Нерешенной загадкой пока остается 2–3-кратное увеличение частоты рака легких у ВИЧ-инфицированных даже после коррекции показателей с учетом курения (*CID* 2007; 45:203; *JAIDS* 2010; 55:510).

Стратегии профилактики онкологических заболеваний:

- АРТ (уменьшает заболеваемость саркомой Капоши и неходжкинской лимфомой).
- Отказ от курения: см. таблицу 7.28.
- Соблюдение правил безопасного секса и реабилитация ПИН для профилактики передачи и заражения онкогенными вирусами: ВГВ, ВГС, ВПЧ и ВГЧ-8; показано, что презервативы уменьшают только риск передачи ВПЧ.
- Лечение гепатитов В и С.
- Вакцинация против ВПЧ (*Lancet* 2011; 377:2085).
- Скрининговое обследование на онкологические заболевания пациентов в возрасте >50 лет: колоноскопия каждые 5–10 лет; анализ на скрытую кровь в кале ежегодно.
- Женщины >40–50 лет: ежегодная маммография; МРТ при высоком риске.
- Мужчины >50 лет: ректальное пальцевое обследование и скрининговый анализ на ПСА (польза не доказана).
- Пап-мазок из анального канала: МСМ, однако в текущих клинических стандартах четкие рекомендации отсутствуют (см. стр. 64).
- Пап-мазок из шейки матки (см. стр. 63).
- Цирроз: анализ на альфа-фетопротеин (АФП) 2 раза в год или ультразвуковое исследование, экономическая эффективность не установлена.

Прогноз заболевания в основном зависит от типа опухоли и ответа на стандартное противоопухолевое лечение, однако также получены данные о том, что низкое количество лимфоцитов CD4 и высокая вирусная нагрузка (>400 копий/мл) достоверно ухудшают конечные показатели лечения (*AIDS* 2011; 25:691). В этом исследовании в группе из 650 ВИЧ-инфицированных онкологических больных, получающих АРТ, наиболее высокие показатели смертности через 2 года отмечались в подгруппах пациентов с лимфомой ЦНС (91%), раком печени (84%) и раком легких (68%).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

РИСК. При анализе записей в регистрах случаев онкологических заболеваний и записей в регистрах случаев СПИДа, сделанных в 1981–1996 годах, в том числе записей о 8 828 больных СПИДом старше 60 лет, было обнаружено, что риск развития саркомы Капоши у больных СПИДом выше в 545 раз по сравнению с риском для населения в целом; неходжкинской лимфомы — в 24,6 раза; лимфогранулематоза — в 13,1 раза; рака анального канала — в 8,2 раза; лейкоза — в 2,4 раза; рака легких — в 1,9 раза. В этом исследовании не было выявлено существенного повышения риска развития рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных (*JAIDS* 2004; 36:861). При анализе данных исследования MACS было установлено, что с появлением АРТ частота возникновения СПИД-индикаторных онкологических заболеваний уменьшилась на 75% (*JAIDS* 2008; 48:485). Сильная корреляция между количеством лимфоцитов CD4 и частотой СПИД-индикаторных опухолей была показана в многоцентровом исследовании US Military Study [«Исследование с участием военнослужащих США»] (Crum-Cianflone NF, 5-я конференция IAS; тезисы WEPEB250). Результаты анализа базы данных клиники Мура (Moore Clinic) показали, что АРТ уменьшает заболеваемость СПИД-индикаторными злокачественными опухолями, однако при этом было выявлено повышение заболеваемости другими видами онкологических заболеваний, особенно легких и печени (*AIDS* 2008; 22:489). О повышении заболеваемости другими видами опухолей сообщают и другие исследователи (*Ann Intern Med* 2008; 148:728). В датском исследовании ATHENA в когорте из 11 459 было зарегистрировано 232 случая не-СПИД-индикаторных злокачественных опухолей, преимущественно рака легких (44 случая), анального канала (37 случаев), лимфогранулематоза и рака гортани (20 случаев).

Таблица 7.12. Количество случаев злокачественных онкологических заболеваний у больных СПИДом в США

Онкологические заболевания	1991–1995 гг.	2001–2005 гг.
СПИД-индикаторные		
Саркома Капоши	21 483	3827†
Неходжкинская лимфома	12 778	5968†
Рак шейки матки	327	530
Всего	**34 587**	**10325†**
Не-СПИД-индикаторные		
Рак		
ротовой полости	181	503†
толстой кишки	108	438†
анального канала	206	1564†
печени	116	583†
легких	875	1882†
молочной железы	36	337†
предстательной железы	87	759†
Лимфогранулематоз (лимфома Ходжкина)	426	897†
Всего	**3193**	**10 059†**
Общее количество случаев онкологических заболеваний	**38922**	**20821†**

* Источник: *J Nat Cancer Instit* 2010; 103:753, с изменениями.
† p <0,001.

РАК АНАЛЬНОГО КАНАЛА: см. стр. 54.

САРКОМА КАПОШИ

ВОЗБУДИТЕЛЬ: герпесвирус человека 8-го типа. Полагают, что герпесвирус человека 8-го типа передается со слюной (*JAIDS* 2006; 42:420; *Sex Transm Infect* 2006; 82:229; Nat *Rev Cancer* 2010; 10:707).

ЧАСТОТА. Среди ВИЧ-инфицированных саркома Капоши встречается примерно в 3640 раз чаще, чем среди населения в целом, и в 300 раз чаще, чем среди пациентов с иммунодефицитами, вызванными другими причинами (*Lancet* 1990; 335:123; *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1204). Заболеваемость среди МСМ в 10–20 раз выше; риск заболеть саркомой Капоши для ВИЧ-инфицированной женщины более чем в 200 раз превосходит риск для женщины, не инфицированной ВИЧ и принадлежащей к

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

той же расе и возрастной группе (*JAIDS* 2004; 36:978). Полагают, что в основе механизма развития саркомы Капоши лежит повышение продукции цитокинов, регулирующих процессы ангиогенеза и лимфангиогенеза, обусловленное действием ВИЧ (*Lancet* 2004; 364:740). Заболеваемость саркомой Капоши среди ВИЧ-инфицированных в эпоху ВААРТ снизилась примерно в 5–6 раз (*JAMA* 2002; 287:221; *J Nat Cancer Instit* 2010; 103:753; *JAMA* 2011; 305:1450)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: твердые на ощупь, обычно безболезненные и не сопровождающиеся зудом пятна, бляшки, узелки, папулы, от багрового до темно-коричневого цвета. Наиболее часто появляются на ногах, лице, гениталиях и в полости рта. К осложнениям относятся лимфедема (особенно нижних конечностей, лица и наружных половых органов) и поражение внутренних органов (особенно полости рта, ЖКТ и легких). АРТ снижает частоту развития саркомы Капоши (*JAIDS* 2003; 33:614); кроме того, саркома Капоши, развившаяся на фоне антиретровирусной терапии, характеризуется менее агрессивным течением (*Cancer* 2003; 98:2440).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ проводят с бациллярным ангиоматозом (микроскопия биоптата, окрашенного серебром, для обнаружения микроорганизмов), гематомой, невусом, гемангиомой, В-клеточной лимфомой и пиогенной гранулемой. Для подтверждения диагноза необходимо выполнить биопсию хотя бы одного элемента; это особенно важно в случае быстрого роста элементов.

ПРОГНОЗ зависит от количества лимфоцитов CD4 и распространенности поражения (ACTG – *J Clin Oncol* 1989; 7:201). Определен прогностический критерий продолжительности жизни пациента TIS (T — распространенность поражения, I — иммунный статус, S — тяжесть системного заболевания) (*J Clin Oncol* 1997; 15:385). Прогноз благоприятный, если очаги саркомы Капоши есть только на коже, количество лимфоцитов CD4 >150 мкл$^{-1}$, отсутствуют общие симптомы («B»-симптомы — лихорадка неясной этиологии, ночные поты, немотивированная потеря веса >10% от исходного, диарея, продолжающаяся более 2 недель).

Таблица 7.13. Частота выявления, клинические проявления и диагностика саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных

Локализация	Частота *	Клинические проявления	Диагностика
Кожные покровы	>95%	Багровые или черно-коричневые узелки на коже или на слизистых оболочках ± отек	Типичные по внешнему виду элементы + результаты биопсии
Полость рта	30%	Обычно на небе или на деснах	Типичные по внешнему виду элементы + результаты биопсии (предпочтительно проводить биопсию кожных элементов)
ЖКТ	40%	Боль, кровотечение или обструкция • В большинстве случаев протекает бессимптомно • В большинстве случаев у пациентов есть элементы саркомы Капоши на коже • Может развиваться на любой стадии	Диагноз устанавливается при обнаружении геморрагических узелков во время эндоскопического исследования; биопсия часто дает отрицательный результат (*Gastroenterology* 1985; 89:102). При положительном результате биопсии кожных элементов следует предположить возможность поражения ЖКТ
Легкие	20–50%	• Одышка, кашель, свистящее дыхание, кровохарканье; возможно поражение паренхимы легких, поражение слизистой бронхов, плевральный выпот • Плевральный выпот: серозно-кровянистый, цитологическое исследование дает отрицательный результат • Рентгенография грудной клетки: диффузные или узелковые инфильтраты	Диагноз устанавливается при помощи КТ и бронхоскопии. Эндобронхиальное поражение — красные выпуклые элементы на стенках бронхов — биопсия часто дает отрицательный результат

* Частота у ВИЧ-инфицированных пациентов с саркомой Капоши любой анатомической локализации.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ДИАГНОСТИКА (рекомендации Института по изучению СПИДа штата Нью-Йорк (NYS AIDS Institute))

- **Кожные покровы и ротовая полость**: осмотр + биопсия одного типичного очага.
- **Легкие**: предполагаемый диагноз устанавливается при обнаружении очагов на коже у пациента с необъяснимой одышкой, хрипами в легких или кровохарканьем. Обследование: на рентгенограммах или компьютерных томограммах обнаруживаются двусторонние сетчато-узелковые инфильтраты в прикорневой зоне нижних долей легких, часто похожие на языки пламени (*Ann Thorac Med* 2010; 5:201). Подтверждение диагноза: бронхоскопия для обнаружения типичных красных выпуклых или плоских элементов, как правило, в местах ветвления бронхов. Диагноз устанавливается по внешнему виду элементов; в биопсии нет необходимости, кроме того, взятие биопсии может спровоцировать кровотечение.
- **ЖКТ**: предполагаемый диагноз устанавливается при обнаружении очагов на коже у пациента с необъяснимыми симптомами со стороны ЖКТ (чаще всего боль, кровотечение или непроходимость). Подтверждение диагноза: эндоскопическое обследование верхних и нижних отделов ЖКТ для обнаружения типичных выпуклых красных элементов на слизистой оболочке.

ЛЕЧЕНИЕ

- **На фоне АРТ** наблюдается регрессия элементов опухоли, снижение заболеваемости и увеличение продолжительности жизни пациента (*J Clin Oncol* 2001; 19:3848; *J Med Virol* 1999; 57:140; *AIDS* 1997; 11:261; *Mayo Clin Proc* 1998; 73:439; *AIDS* 2000; 14:987).
- **Противовирусная терапия:** активностью против герпесвируса человека 8-го типа обладают фоскарнет, цидофовир и ганцикловир (*J Clin Invest* 1997; 99:2082); однако лечение этими препаратами не приводит к регрессии элементов опухоли (*JAIDS* 1999; 20:34).
- **Местное лечение:** инъекции винбластина, местные аппликации геля 9-цис-ретиноевой кислоты (*Панретина*), прижигания жидким азотом, лучевая терапия (низкодозная), криохирургическое лечение или лазеротерапия.
- **Системное лечение**
  - ◊ Показания: 1) легочная форма саркомы Капоши; 2) висцеральная форма саркомы Капоши; 3) распространенное поражение кожи (>25 кожных элементов, данное количество выбрано произвольно); 4) быстро прогрессирующая кожная форма саркомы Капоши; 5) лимфедема как осложнение саркомы Капоши.
  - ◊ Системное лечение: 1) сначала оптимизировать схему АРТ и профилактику оппортунистических инфекций; 2) лекарственные препараты: липосомальные антрациклины: липосомальный доксорубицин (*Доксил*) или липосомальный даунорубицин (*Даунозом*); паклитаксел (*Таксол*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ: саркома Капоши неизлечима; цель терапии заключается в уменьшении симптоматики и предотвращении прогрессирования заболевания. На фоне АРТ происходит регрессия элементов опухоли. В настоящее время целесообразность применения противовирусных препаратов, обладающих активностью против герпесвируса человека 8-го типа, не доказана (*JAIDS* 1999; 20:34).

- **Местное лечение:** у большинства пациентов инъекции винбластина в элементы опухоли приводят к уменьшению размеров опухоли, но не к ее исчезновению (C*ancer* 1993; 71:1722).
- **Системное лечение:** липосомальные антрациклины, как правило, дают хороший результат и обладают небольшим количеством побочных эффектов. Паклитаксел столь же эффективен, но обладает большей токсичностью (нейтропения и тромбоцитопения); тяжесть побочных реакций зависит от дозы препарата; меньшие дозы препарата, по всей видимости, обладают такой же эффективностью, но в меньшей степени угнетают функцию костного мозга. См. стр. 224.
- **Обострение саркомы Капоши на фоне восстановления иммунной системы.** Из 150 ранее не получавших АРТ пациентов с саркомой Капоши, начавших получать АРТ, у 10 (6,6%) пациентов саркома Капоши начала прогрессировать (*J Clin Oncol* 2005; 23:5224). При ухудшении течения саркомы Капоши развивалась лимфаденопатия, увеличивалось число кожных элементов, элементы саркомы Капоши набухали и приобретали фиолетовый цвет, увеличивалась отечность тканей (*CID* 2004; 39:1852).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛИМФОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Большинство лимфом, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, относятся к В-клеточным лимфомам. Гистологические типы: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная экссудативная лимфома, первичная В-клеточная лимфома ЦНС, лимфома Беркитта и лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина). Среди проанализированных 6 788 случаев неходжкинских лимфом (НХЛ) доля случаев Т-клеточных лимфом составила 1,4% (96 случаев); по этим данным, риск для больных СПИДом в 15 раз превышает риск для населения в целом. Из Т-клеточных лимфом у больных СПИДом развиваются грибовидный микоз, периферические и кожные Т-клеточные лимфомы, Т-клеточная лимфома взрослых (*JAIDS* 2001; 26:371). Вероятность возникновения большинства лимфом, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, возрастает по мере снижения количества лимфоцитов CD4. Исключение составляет лимфогранулематоз, что, возможно, объясняет увеличение показателей заболеваемости лимфогранулематозом среди ВИЧ-инфицированных в эпоху АРТ (*Blood* 2006; 108:3788; *J Natl Cancer Instit* 2011; 103:753). При анализе 187 случаев лимфогранулематоза у ВИЧ-инфицированных была установлена сильная корреляция с низким количеством лимфоцитов CD4 (50–100 мкл$^{-1}$), при этом заболевание чаще всего развивалось в первые 1–3 месяца после начала АРТ, что позволяет предположить наличие связи между развитием лимфогранулематоза и восстановлением иммунной системы (*Blood* 2011; 178:44; *AIDS* 2011; 25:1395).

НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА (НХЛ)

ПАТОГЕНЕЗ: иммуносупрессия (количество лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$) и наличие вируса Эпштейна-Барр (в 50–80% случаев).

ЧАСТОТА И ТИП ЛИМФОМЫ. Среди ВИЧ-инфицированных НХЛ встречается в 200–600 раз чаще, чем среди населения в целом (*Int J Cancer* 1997; 73:645; *JAIDS* 2004; 36:978). Распространенность заболевания среди больных СПИДом составляет 3% (*JAIDS* 2002; 29:418). Чаще всего (в 70–90% случаев) это диффузная крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности или беркиттоподобная лимфома (*Am J Med* 2001; *Brit J Haematol* 2001; 112:863). В эпоху ВААРТ заболеваемость НХЛ существенно снизилась (*CID* 2009; 48:633). Анализ данных онкологических регистров и регистров случаев ВИЧ-инфекции в США выявил уменьшение количества случаев НХЛ с 12 778 в 1991–1995 годах до 5968 в 2001–2005 годах (*J Natl Cancer Instit* 2011; 103:753). Недавний анализ 61 случая НХЛ у больных СПИДом во Франции показал, что медианный возраст на момент установления диагноза НХЛ составил 40 лет, а медианное количество лимфоцитов CD4 — 237 мкл$^{-1}$. Основными независимыми факторами риска были время, в течение которого количество лимфоцитов CD4 не превышало 350 мкл$^{-1}$, и вирусная нагрузка >500 копий/мл (Bruyand M., 5-я конференция IAS, 2009 г.; тезисы WEPEB243; *CID* 2009; 49:1109).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. По сравнению с течением НХЛ у населения в целом, у ВИЧ-инфицированных чаще наблюдается IV стадия заболевания с наличием общих симптомов («В»-симптомов — лихорадки неясной этиологии, ночных потов, немотивированной потери веса >10% от исходного, диареи, продолжающейся более 2 недель) и поражением отдельных лимфоузлов. Наиболее часто наблюдаются лихорадка неясной этиологии, нарушение функции печени, поражение костного мозга, поражение легких (плевральный выпот, множественные округлые инфильтраты (узелки), уплотнение легочной ткани, объемные образования, ограниченные или диффузные интерстициальные инфильтраты, поражение лимфоузлов корней легких), поражение ЖКТ (при любой локализации опухоли развиваются болевой синдром и потеря веса) и поражение ЦНС (асептический менингит, параличи черепно-мозговых нервов, объемные образования в ЦНС).

ДИАГНОСТИКА. Необходимо выполнить биопсию лимфоузлов более 2 см в диаметре или лимфоузлов, быстро увеличивающихся в размерах. При наличии необъяснимых общих симптомов, таких как лихорадка, потеря веса или ночные поты в течение ≥2 недель, рекомендуется получить изображения лимфоузлов с помощью визуализационных методов диагностики. Необходимо выполнить биопсию новых, увеличенных (>2 см) или увеличивающихся в размерах лимфоузлов. Диагностическая эффективность тонкоигольной аспирации у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфаденопатией составляет 65–75% (*Internat J STD AIDS* 2008; 19:553; *ACTA Cytol* 2001; 45:589; *Acta Cytol* 2000; 44:960). Прежде всего необходимо провести дифференциальную диагностику с ПГЛ; злокачественные опухоли составляют 10–20%.

ОБСЛЕДОВАНИЕ: 1) анализы крови: клинический анализ крови, показатели функции печени, уровни креатинина, кальция, фосфора, активность ЛДГ; 2) аспирация и биопсия костного мозга; 3)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

МРТ головного мозга с контрастным веществом; 4) люмбальная пункция для определения цитоза, содержания белка и концентрации ДНК вируса Эпштейна-Барр. ПЭТи КТ часто применяются для диагностики лимфом, установления локализации очагов опухоли и оценки ответа на химиотерапию (*Cancer* 2005; 104:1066), однако остается необходимость подтверждения диагноза с помощью биопсии и привлечения опытного специалиста для интерпретации изменений при диссеминированном процессе и для оценки ответа на проводимое лечение (*Transfus Apher Sci* 2011; 44:167).

ЛЕЧЕНИЕ

- **АРТ**: пациенты, получающие АРТ, должны продолжать прием антиретровирусных препаратов на фоне химиотерапии. При отмене ННИОТ-содержащей схемы АРТ следует помнить о том, что у EFV и NVP длительные периоды полувыведения (см. стр. 121). Необходимо исключить прием AZT во время химиотерапии.
- **Профилактика ОИ**: зависит от количества лимфоцитов CD4. Если количество лимфоцитов CD4 >400 мкл$^{-1}$, следует применять схемы химиопрофилактики исходя из уровня иммуносупрессии, вызванного химиотерапией.
- **Химиотерапия**: по возможности, назначать в полной дозе.
  - ◊ **CHOP** (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон) (*J Clin Oncol* 2001; 19:2171; *Cancer* 2001; 91:155) или
  - ◊ **CDE** (циклофосфамид, доксорубицин и этопозид) (*J Clin Oncol* 2004; 22:1491).
  - ◊ **Ритуксимаб** может улучшить противоопухолевый эффект, однако повышает риск смерти от инфекций у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$ (см. *Blood* 2005;105:1891; *Br J Haematol* 2008; 140:411; *Cancer* 2008; 113:117).
- **Профилактика поражения ЦНС**: зависит от концентрации ДНК вируса Эпштейна-Барр в СМЖ (*J Clin Oncol* 2000; 18:3325).
- **Трансплантация периферических стволовых клеток** ВИЧ-инфицированным с лимфомами стала возможной в эпоху ВААРТ; сообщалось о более чем 100 таких случаев, при этом полная ремиссия достигалась с частотой 48–90% (*Cell Transplant* 2011; 20:351).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение в начале терапии наблюдается у 50–60% пациентов, однако характерна высокая частота рецидивов и неблагоприятный долгосрочный прогноз — медиана продолжительности жизни составляет менее года. При возникновении рецидива у ВИЧ-инфицированных пациентов со стабильным течением ВИЧ-инфекции рассматривают возможность применения экспериментального метода лечения — химиотерапии в сочетании с введением стволовых клеток (*Blood* 2001; 98:3857). Обычно причиной смерти является прогрессирующая лимфома или прогрессирующая ВИЧ-инфекция с присоединением оппортунистических инфекций (*Semin Oncol* 1998; 25:492). АРТ значительно улучшает прогноз; сообщалось, что при проведении АРТ в сочетании с химиотерапией 84% пациентов прожили более года (*AIDS* 2001; 15:1483). Все же в эпоху ВААРТ прогноз у ВИЧ-инфицированных с лимфомой значительно хуже, чем у не инфицированных ВИЧ больных лимфомой. Анализ данных 259 ВИЧ-инфицированных и 8230 не инфицированных пациентов с НХЛ показал, что в группе ВИЧ-инфицированных через 2 года умерло 59% пациентов, а в группе не инфицированных ВИЧ — 30%. Неблагоприятными прогностическими факторами были количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$, СПИД-индикаторное заболевание в анамнезе и лимфома Беркитта (*AIDS* 2010; 24:1765). Тем не менее, результаты одного исследования показали, что у пациентов, у которых достигнута полная ремиссия с помощью химиотерапии, показатель трехлетней выживаемости (74%) сопоставим с показателем трехлетней выживаемости больных лимфомой, не инфицированных ВИЧ (*CID* 2004; 38:142). Согласно результатам другого исследования, у лиц, получающих АРТ, менее выражены токсичные эффекты химиотерапии и выше показатели выживаемости (*J Clin Oncol* 2004; 22:1491).

ЛИМФОМА БЕРКИТТА

Стандартные схемы лечения, как для не инфицированных ВИЧ пациентов.

ПЛАЗМАБЛАСТИЧЕСКАЯ ЛИМФОМА

Стандартные схемы лечения (эффективные схемы лечения не разработаны).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ ХОДЖКИНА)

Классический лимфогранулематоз развивается на фоне иммунодефицита; выделяют три формы этого заболевания: ВИЧ-ассоциированную, ятрогенную (на фоне длительной кортикостероидной терапии и т. д.) и посттрансплантационную. Все формы лечат по схеме ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин) (*Am J Hematol* 2011; 86:170). Применение АРТ позволило применять более агрессивные стратегии лечения, в том числе высокодозную химиотерапию и пересадку стволовых клеток, для спасения пациентов, не ответивших на стандартное лечение (Spina M., *Adv Hematol* 2011; PMCID PMC2948898).

ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА ЦНС: см. стр. 501.

ПЕРВИЧНАЯ ЭКССУДАТИВНАЯ ЛИМФОМА (ПЭЛ)

ВОЗБУДИТЕЛИ: герпесвирус человека 8-го типа и вирус Эпштейна-Барр (*NEJM* 1995; 332:1186; *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:439; *CID* 2008; 47:1209).

ЧАСТОТА: встречается редко — при сравнении данных онкологических реестров и реестров случаев СПИДа было установлено, что данный вид неходжкинской лимфомы развивается у 0,004–0,14% больных СПИДом (*JAIDS* 2002; 29:418).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: серозный выпот (в плевральных, перитонеальной, перикардиальной, суставных полостях) без объемных образований (*Hum Pathol* 1997; 28:801). Лимфомы мягких тканей развиваются редко (*Acta Hematol* 2010; 123:237).

ДИАГНОСТИКА: экссудат серозный, содержит большое количество лимфоцитов с признаками высокой степени злокачественности и герпесвирус человека 8-го типа.

ЛЕЧЕНИЕ:

- **АРТ** + ритуксимаб, кортикостероидные препараты и циклофосфамид (*Acta Hematol* 2010; 123:237).
- **Альтернативные схемы:** пегилированный липосомальный доксорубицин или липосомальный даунорубицин. Недавно появились сообщения об эффективности ритуксимаба и (или) талидомида при болезни Кастлемана, вплоть до полной регрессии заболевания (*AIDS* 2008; 22:1232; *Am J Hematol* 2004; 73:176; *Am J Hematol* 2008; 22:498).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Как правило, эта опухоль не распространяется за пределы серозных полостей, однако прогноз неблагоприятный — медиана продолжительности жизни составляет от 2 до 6 месяцев (*JAIDS* 1996; 13:215; *J Clin Oncol* 2003; 21:3948; *AIDS* 2008; 22:1685; *Am J Hematol* 2008; 83:804). У большинства пациентов на фоне лечения уменьшается объем выпота. Наиболее важным прогностическим фактором прогрессирования заболевания служит количество лимфоцитов CD4 (*CID* 2005; 40:1022). Сообщалось о полной регрессии ПЭЛ на фоне АРТ (*AIDS* 2008; 22:1236).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Периферическая нервная система

СИНДРОМ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ СЛАБОСТИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ
(HIV-Associated Neuromuscular Weakness Syndrome, HANWS)

ЭТИОЛОГИЯ. Полагают, что нервно-мышечная слабость обусловлена нарушением функции митохондрий вследствие токсичного действия НИОТ из группы дидезоксинуклеозидов, особенно d4T (*NEJM* 2002; 346:811; *CID* 2003; 15:131; *AIDS* 2004; 18:1403).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Анализ данных 19 пациентов с предположительным диагнозом синдрома нервно-мышечной слабости показал, что медиана уровня лактата у этих пациентов составила 4,9 ммоль/л; 88% пациентов принимали d4T, при этом медиана продолжительности приема d4T составила 10,5 месяцев (*AIDS* 2004; 18:1403). Единственное лечение — отмена d4T. При гистологических исследованиях и электромиографии (ЭМГ) выявлялись признаки поражения периферических нервов и/или мышц. Клинические проявления включали восходящий паралич, арефлексию и нейропатии черепных нервов. Активность креатинфосфокиназы часто была выше нормы. Диагноз устанавливался на основании появления слабости в конечностях ± нарушений чувствительности; симптомы могли развиваться остро (в течение 1–2 недель) или подостро (>2 недель), с поражением только нижних конечностей или как нижних, так и верхних конечностей в отсутствие других заболеваний, которые способных вызывать подобные симптомы: синдрома Гийена-Барре, генерализованной миастении (myasthenia gravis), миелопатии, гипокалиемии, нарушения мозгового кровообращения. Это осложнение практически исчезло после отказа от применения d4T, хотя иногда встречается в странах с ограниченными ресурсами (*J Med Assoc Thai* 2011; 94:501).

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЙ РАДИКУЛИТ: см. стр. 409.

ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

ПАТОГЕНЕЗ неизвестен; возможно, задействованы некие иммунопатогенетические механизмы, приводящие к воспалению и разрушению миелиновой оболочки периферических нервных волокон.

ЧАСТОТА: редкое заболевание.

ДИАГНОСТИКА. Различают две формы: острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ОВДП, синдром Гийена-Барре), которая развивается на начальных стадиях ВИЧ-инфекции, и медленно прогрессирующий синдром рецидивирующей мышечной слабости (ХВДП), который обычно развивается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Клинические проявления обеих форм полинейропатии — прогрессирующий восходящий паралич, сопровождающийся незначительным нарушением чувствительности. В СМЖ определяются повышенное содержание белка и мононуклеарный плеоцитоз; данные электромиографии и исследования скорости проведения нервного импульса являются решающими для постановки диагноза. Иногда может потребоваться биопсия нерва; в биоптате обнаруживается макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация и сегментарная демиелинизация (*Ann Neurol* 1987; 21:3240).

ЛЕЧЕНИЕ

- **ОВДП**: плазмаферез: 5 сеансов; в дальнейшем при необходимости или, в качестве альтернативы, в/в иммуноглобулин 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней (следить за функцией почек).
- **ХВДП**: преднизон 1 мг/кг/сут внутрь или регулярные сеансы плазмафереза или IVIG; продолжать до наступления клинического улучшения.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Обычно удается остановить прогрессирование заболевания; при ХВДП могут потребоваться длительные курсы терапии (*Ann Neurol* 1987; 21:3240).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.14. Проведение дифференциального диагноза при наличии симптомов со стороны нижних конечностей у ВИЧ-инфицированных пациентов

Синдром	Симптоматика	Клиническая картина	Вспомогательные методы исследования Лечение
Дистальная сенсорная нейропатия (ДСН)	• Боль и нарушение чувствительности в области стоп и пальцев стоп; в далеко зашедшей стадии процесс распространяется на лодыжки, икры и пальцы рук. • Как правило, количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$, но данный синдром может развиваться и при более высоком количестве лимфоцитов CD4.	• Нарушение болевой и вибрационной чувствительности. • Снижение или отсутствие лодыжечных рефлексов. • В большинстве случаев наблюдается тактильная аллодиния (контактная гиперестезия).	• Биопсия кожи выявляет денервацию эпидермиса. • Электромиография с определением скорости проведения импульса по нервному волокну (ЭМГ/СПИ) выявляет преимущественно аксональный тип нейропатии. • Можно выполнить количественные тесты для определения порогов тактильной и температурной чувствительности
Антиретровирусная токсическая нейропатия (АТН)	• Симптомы такие же, как и при ДСН (см. выше), но они появляются на фоне терапии ddI, d4T. • Развивается при любом количестве лимфоцитов CD4. • Чаще у пожилых пациентов и пациентов с диабетом	• Такая же, как и при ДСН (см. выше).	• ЭМГ/СПИ выявляет преимущественно аксональный тип нейропатии. • В тяжелых случаях требуется отменить препарат, предположительно вызвавший нейротоксическую реакцию. • После отмены препарата симптомы могут ухудшаться в течение нескольких недель («по инерции»), затем наступает улучшение.
Синдром тарзального канала (относится к туннельным синдромам)	• Боль и нарушение чувствительности преимущественно в передней части подошвенной поверхности стопы.	• Снижение чувствительности передней части подошвенной поверхности стопы. • Положительный симптом Тинеля в области тарзального канала	• Местная инфильтративная анестезия в области тарзального канала снимает болевой синдром.
Синдром нервно-мышечной слабости при ВИЧ-инфекции	• Восходящий паралич с арефлексией ⑥ краниальная нейропатия или нарушение чувствительности. • Обычно развивается на фоне длительного приема ставудина.	• Повышение уровня лактата и КФК. • ЭМГ/СПИ выявляет аксональный тип нейропатии и миопатию.	• Прекращение приема НИОТ, особенно ставудина. • Неблагоприятный прогноз в отношении продолжительности жизни
Миопатия, связанная с ВИЧ-инфекцией, и миопатия как побочный эффект терапии зидовудином	• Мышечные боли, обычно в мышцах бедер и плеч. • Мышечная слабость в тех же группах мышц (трудно встать со стула, поднять руки). • Развивается при любом количестве лимфоцитов CD4.	• Слабая или умеренная болезненность мышц при пальпации. • Мышечная слабость, преимущественно в проксимальных группах мышц (т. е. дельтовидных мышцах, мышцах-сгибателях бедра). • Нет нарушений чувствительности, рефлексы в норме.	• Повышенный уровень КФК. • ЭМГ выявляет признаки воспалительной миопатии. • Прекращение приема зидовудина, определение уровня КФК каждые 2 недели. В течение месяца после отмены препарата ожидается клиническое улучшение и возврат уровня КФК к норме.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.14. Проведение дифференциального диагноза при наличии симптомов со стороны нижних конечностей у ВИЧ-инфицированных пациентов (*продолжение*)

Синдром	Симптоматика	Клиническая картина	Вспомогательные методы исследования Лечение
Полирадикулит	• Быстро прогрессирующая мышечная слабость и нарушение чувствительности в нижних конечностях (как в проксимальных, так и в дистальных отделах) с недержанием мочи и кала. • Может развиваться при высоком или низком уровне лимфоцитов CD4	• Генерализованная мышечная слабость в нижних конечностях • Генерализованное нарушение чувствительности в нижних конечностях и ягодицах • Снижение или отсутствие коленных и лодыжечных рефлексов	• ЭМГ/СПИ выявляет множественное поражение нервных корешков. • В СМЖ обнаруживается ЦМВ или ВПГ (как причина патологии). • ЦМВ полирадикулопатию лечат ганцикловиром или фоскарнетом.
Вакуолярная миелопатия	• Скованность и слабость мышц нижних конечностей, нарушение чувствительности в нижних конечностях. • Недержание мочи и кала при далеко зашедшем процессе. • Количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$.	• Слабость и спастичность мышц, преимущественно сгибателей бедра, голени и стопы. • Повышенные коленные рефлексы и патологические рефлексы стопы. • При наличии сенсорной нейропатии – нарушение чувствительности и отсутствие или снижение рефлексов в дистальных отделах конечностей.	• В СМЖ может быть повышенное содержание белка, лейкоциты 0–10 мкл$^{-1}$. • Необходимо исключить дефицит B12 и сочетанную инфекцию HTLV^{-1}. • На рентгенограмме грудного отдела позвоночника патологических изменений нет. • Стандартного метода лечения нет; улучшения можно добиться с помощью физиотерапии и АРТ, также применяют метионин в дозе 3 г 2 раза в сутки (*Neurology* 1998; 51:266).
Воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	• Преимущественно мышечная слабость в верхних и нижних конечностях с минимальным нарушением чувствительности. • Развивается при любом количестве лимфоцитов CD4.	• Генерализованная мышечная слабость, в том числе лицевых мышц, на ранних стадиях — асимметричное поражение; генерализованное отсутствие рефлексов. • Незначительные нарушения чувствительности.	• ЭМГ/СПИ выявляет признаки демиелинизирующей полинейропатии. • В СМЖ очень высокое содержание белка с незначительным или умеренным лимфоцитарным плеоцитозом; посевы СМЖ отрицательны. • Лечение: плазмаферез; IVIG и/или АРТ
Мононеврит или множественные мононевриты	• Различные двигательные нарушения и нарушения чувствительности. • Поражение асимметрично. • Развивается в течение нескольких недель. • При любом количестве лимфоцитов CD4.	• ЭМГ/СПИ выявляет асимметричные множественные нарушения. • Необходимо исключить ЦМВ-инфекцию (исследование СМЖ или биоптата икроножного нерва) и инфекцию ВГС	• При количестве лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$ можно назначить кортикостероиды • При количестве лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$ и тяжелом течении следует лечить ЦМВ-инфекцию.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ И СЕНСОРНАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Периферическая нейропатия определяется как утрата вибрационной чувствительности больших пальцев обеих ног или отсутствие или снижение ахилловых рефлексов с обеих сторон. Эта форма заболевания протекает бессимптомно и выявляется с помощью неврологического осмотра. Сенсорная периферическая нейропатия (СПН) разделяется на две формы: ВИЧ-ассоциированную дистальную сенсорную нейропатию (ВИЧ-ДСН) и антиретровирусную токсическую нейропатию (АТН). Эти сенсорные нейропатии очень похожи на нейропатии, развивающиеся при сахарном диабете или алкоголизме. Диагноз устанавливается на основании жалоб на онемение, парестезии или жгучую боль в ступнях; при осмотре выявляется отсутствие или снижение ахилловых рефлексов с обеих сторон.

Среди 2141 пациентов, участвовавших в исследованиях ACTG с 2000 по 2007 год, частота возник-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

новения периферической нейропатии составила 32%, а СПН — 8,6% (*AIDS* 2011; 25:919). АТН развивалась на фоне приема ddI и аналогов тимидина, в основном d4T. В настоящее время эти препараты применяются редко, за исключением стран с ограниченными ресурсами (*Neurology* 1988; 38:794; *Neurology* 2006; 66:1679). Основные результаты исследования ACTG изложены ниже.

- Распространенность бессимптомной периферической нейропатии составила 22,6%, а симптоматической — 4.3%.
- У не получавших АРТ пациентов с нейропатией симптомы сохранялись после начала АРТ, и их интенсивность не зависела от вирусологического и иммунологического ответа на АРТ.
- Частота возникновения симптоматической ПН повышалась с возрастом и была выше у пациентов с исходным количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$, высокой исходной вирусной нагрузкой, сахарным диабетом в анамнезе у получающих статины (*Neurology* 2002; 58:1333).
- После прекращения приема нейротоксических антиретровирусных препаратов у 54% пациентов симптомы сохранялись, а у 18% пациентов исчезали.

ДИСТАЛЬНАЯ СЕНСОРНАЯ НЕЙРОПАТИЯ (ДСН)

И АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТОКСИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ (АТН) (см. *AIDS* 2002; 16:2105)

ЛЕЧЕНИЕ

- **Препараты и заболевания, способствующие развитию нейропатии**: ddI, d4T, метронидазол (длительный прием), передозировка витамином B6, изониазид (частота нейропатий при приеме изониазида составляет всего 0,07%) (*AIDS* 2010; 24 Suppl 5:S29), повышенный уровень триглицеридов (*AIDS* 2009; 23:2317; *AIDS* 2011; 25:F1), внкристин, талидомид, дефицит B_{12}, алкоголизм, диабет и уремия). По-видимому, гепатит С не влияет на развитие нейропатии (*Neurology* 2009; 73:309).
- **Обзор литературы**: анализ опубликованных до 2010 года включительно результатов контролируемых клинических исследований медикаментозной терапии ВИЧ-ассоциированной сенсорной нейропатии с болевым синдромом показал, что по сравнению с плацебо были эффективны следующие методы лечения: курение марихуаны, аппликации мазей с капсаицином (8%) и применение рекомбинантного фактора роста нервной ткани. Примечание: последний препарат пока не одобрен к применению, а курение марихуаны не может быть рекомендовано всем пациентам (*PLoS One* 2010; 5:e14433).
- **Медикаментозное лечение**
  - ◊ Габапентин (*Нейронтин*), 300–1200 мг внутрь 3 раза в сутки. В одном плацебо-контролируемом исследовании была выявлена небольшая эффективность этого препарата (*J Neurol* 2004; 251:1260).
  - ◊ Габапентин (от 400 мг 2 раза в сутки до 3600 мг/сут) ± нортриптилин (от 10 мг 2 раза в сутки до 100 мг/сут) (*Lancet* 2009; 374:1252). У участников исследования была диабетическая или постгерпетическая невралгия. При применении в максимально переносимых дозах оба препарата существенно снижали интенсивность болевого синдрома (согласно оценке по балльным шкалам), однако оптимальные результаты достигались при назначении комбинации этих препаратов.
  - ◊ Ламотриджин (*Ламиктал*), 25 мг 2 раза в сутки с повышением дозы до 300 мг/сут в течение 6 недель; один из немногих методов лечения, чья эффективность доказана результатами клинических исследований (*Neurology* 2000; 54:2115), однако полученные результаты исследований несколько противоречивы, и этот препарат часто вызывает сыпь. Результаты исследования с более длительным периодом наблюдения за пациентами подтвердили эффективность терапии ламотриджином, но только у пациентов, которые принимали антиретровирусные препараты, оказывающие токсическое действие на ЦНС (*Neurology* 2003; 60:1508–1514). В другом плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовало 220 пациентов, получавших ламотриджин в дозах 200, 300 или 400 мг/сут или плацебо в дополнение к габапентину, трициклическому антидепрессанту или неопиоидному анальгетику, не было выявлено пользы от применения ламотриджина (однако была отмечена его хорошая переносимость) (*J Pain Symptom Manage* 2007; 34:446). В Кокрановском обзоре были проанализированы результаты 11 контролируемых исследований с участием 2622 пациентов и был сделан вывод об отсутствии доказательств эффективности этого препарата в дозах 200–400

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

мг/сут, при этом у 10% получавших его пациентов развивалась сыпь (*Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD006044).

- ◊ Трициклический антидепрессант нортриптилин, 10 мг на ночь внутрь, доза повышается на 10 мг каждые 5 дней, максимальная суточная доза 75 мг (однократно на ночь или 10–20 мг 3 раза в сутки); можно применять другие трициклические антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин или имипрамин), эффективность которых сравнима с эффективностью нортриптилина. В одном исследовании не удалось доказать эффективность применения трициклических антидепрессантов (*JAMA* 1998; 280:1590). В недавно проведенном исследовании было показано небольшое уменьшение боли на фоне приема антидепрессантов (*Pain* 2010; 150:575).
- ◊ Ибупрофен 600–800 мг 3 раза в сутки.
- ◊ Местно — мази с капсаицином (*Зострикс* и др.); часто плохо переносятся. Наклеивание пластыря с высокой концентрацией (8%) препарата на 30–60 минут каждые 90 дней эффективно уменьшало интенсивность нейропатической боли на протяжении до 1 года (*Drugs* 2010; 70:1831).
- ◊ Местно — мази, содержащие 20–30% лидокаина (по результатам контролируемого исследования, гель, содержащий 5% лидокаина, неэффективен [*JAIDS* 2004; 37:1584])
- ◊ Фенитоин 200–400 мг/сут.
- ◊ Марихуана: согласно результатам одного плацебо-контролируемого исследования с участием 50 пациентов, выкуривание трех сигарет с марихуаной в сутки приводит к существенному уменьшению болевого синдрома (*Neurology* 2007; 68:515). Анализ случаев применения медицинской марихуаны для лечения пациентов показал ее эффективность, однако пациентам очень сложно получить доступ к такому лечению (*J Opioid Manag* 2009; 5:257).
- ◊ При сильных болях — метадон до 20 мг 4 раза в сутки; пластыри с фентанилом 25–100 мкг/час (замена пластыря каждые 72 часа) или морфин (очень важно учитывать лекарственные взаимодействия между фентанилом и ингибиторами протеазы).
- ◊ Было проведено одно клиническое исследование, в котором не удалось доказать эффективность акупунктурных методов лечения (*JAMA* 1998; 280:1590).
- ◊ Разное: избегать ношения тесной обуви, длительных пеших прогулок, между жесткой спинкой кровати и ступнями проложить мягкий валик, применять средства для увлажнения кожи стоп.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Проявления сенсорной нейропатии, вызванной применением НИОТ, обычно исчезают, если прием препарата был быстро прекращен, например, в течение первых 2 недель после появления симптомов нейропатии. Если препарат вовремя не отменить, то болевой синдром со временем становится необратимым и интенсивность болей может стать невыносимой. После отмены вызвавшего нейропатию препарата первые признаки улучшения состояния могут отмечаться только через несколько недель (вплоть до 12 недель от момента отмены), в дальнейшем симптомы нейропатии медленно уменьшаются (*JAIDS* 1992; 5:60; *Neurology* 1996; 46:999). Лечение сенсорной нейропатии, помимо отмены вызвавших ее лекарственных препаратов и лечения способствующих ее развитию заболеваний, включает применение препаратов для лечения болевого синдрома. Результаты плацебо-контролируемых исследований показали эффективность габапентина, нортриптилина, капсаицина местно, марихуаны и ламотриджина для уменьшения болевого синдрома.

ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА: см. таблицу 7.15.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ (см. стр. 409).

ПАТОГЕНЕЗ: ЦМВ + количество лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$.

ЧАСТОТА: <0,5% больных СПИДом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: быстро прогрессирующий делирий, нарушение функции черепно-мозговых нервов, нистагм, атаксия, головная боль с лихорадкой ± ЦМВ-ретинит.

ДИАГНОСТИКА: МРТ — перивентрикулярные сливающиеся инфильтраты, накапливающие контрастное вещество. ПЦР на ЦМВ в СМЖ обладает более чем 80% чувствительностью и 90% специфичностью; посевы СМЖ на ЦМВ обычно отрицательны.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕЧЕНИЕ: ганцикловир (стр. 274), фоскарнет (стр. 272) или оба препарата внутривенно.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Как показало одно исследование, применение комбинации фоскарнета и ганцикловира увеличивает медиану продолжительности жизни до 94 дней по сравнению с 42 днями в контрольной группе (анализ данных историй болезни) (*AIDS* 2000; 14:517).

Таблица 7.15. Заболевания центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных

Распространенность заболевания (среди больных СПИДом)	Клиническая картина	Данные КТ и МРТ	СМЖ*	Результаты других диагностических исследований
Токсоплазмоз (2–4%) (см. стр. 435)	• Лихорадка, вялость, головная боль, очаговые неврологические симптомы (80%), судорожные припадки (30%) • Нарастание симптоматики: <2 недель • Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$	• Локализация очагов: базальные ганглии, граница белого и серого вещества • Очаги: обычно множественные • Контрастирование: выраженное; обычно по периферии очага в виде кольца (1–2 см в диаметре) • Отек/положительный масс-эффект: обычно не так выражен, как при лимфоме	• Норма: 20–30% • Белок: 10–50 мг/дл • Лейкоциты: 0–40 (моноциты) • Обнаружение антигена токсоплазмы методом ELISA или ПЦР на токсоплазму	• Результаты серологического обследования (определение IgG к токсоплазме) ложноотрицательны в <5% случаев • На эмпирическое лечение отвечают >85% пациентов; у большинства из них улучшение наступает через 7 дней (*NEJM* 1993; 329:995) • МРТ повторить через 2 недели • Точный диагноз: биопсия мозга
Первичная лимфома ЦНС (2%) (см. стр. 501)	• Отсутствие лихорадки, головная боль, очаговые неврологические симптомы; изменения психики (60%) (изменения личности или поведения); судорожные припадки (15%) • Нарастание симптоматики: • 2–8 недель Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$	• Локализация очагов: перивентрикулярно, везде; 2–6 см в диаметре • Очаги: единичное или множественное поражение • Контрастирование: выраженное, неравномерное; обычно солидные образования • Отек/положительный масс-эффект: выражен	• Норма: в 30–50% случаев • Белок: 10–150 мг/дл • Лейкоциты: 0–100 (моноциты) • ПЦР на вирус Эпштейна-Барр положительна у 50–80%	• Предположить при отсутствии IgG к токсоплазме, одиночном очаге, отсутствии улучшения на фоне эмпирического лечения от токсоплазмоза (по результатам оценки клинического состояния и изменений на МРТ через 2 недели после начала лечения) • ОЭКТ с таллием-201 (90% чувствительность и специфичность)
Криптококковый менингит (8–10%) (см. стр. 399)	• Лихорадка, головная боль, повышенная тревожность (75%); реже нарушения зрения, ригидность затылочных мышц, нарушения функции черепно-мозговых нервов, судорожные припадки (10%); очаговые неврологические изменения отсутствуют • Нарастание симптоматики: <2 недель • Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$	• Обычно в норме или есть признаки повышенного внутричерепного давления • Контрастирование: отсутствует или контрастирование менингеальных оболочек • Отек/положительный масс-эффект: увеличение объема желудочков/ обструктивная гидроцефалия	• Белок: 30–150 мг/дл • Лейкоциты: 0–100 (моноциты) • Выделение культуры возбудителя • (95–100%) • Обнаружение возбудителя в мазке, окрашенном тушью (60–80%) • Определение криптококкового антигена: чувствительность и специфичность >95%	• Определение криптококкового антигена в сыворотке крови — чувствительность 95% • Точный диагноз: обнаружение криптококкового антигена в СМЖ (чувствительность и специфичность >99%) и/или выделение культуры возбудителя

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.18. Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных (*продолжение*)

Распространенность заболевания (среди больных СПИДом)	Клиническая картина	Данные КТ и МРТ	СМЖ	Результаты других диагностических исследований
ЦМВ (>0,5%) (см. стр. 409)	• Лихорадка ± делирий, сонливость, дезориентация, головная боль, ригидность затылочных мышц, фотофобия, нарушение функции черепномозговых нервов, отсутствие очаговых неврологических симптомов • Нарастание симптоматики: <2 недель • Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$	• Локализация очагов: перивентрикулярно, в стволе головного мозга • Очаги: сливающиеся • Контрастирование: от выраженного до отсутствия накопления контраста	• Может быть в норме • Белок 100–1000 мг/дл • Лейкоцитоз: • 10–1000/мл (полиморфно-ядерный) • Содержание глюкозы: как правило, ниже нормы • Положительный результат ПЦР на ЦМВ >80% • Посевы СМЖ на ЦМВ обычно отрицательны	• Точный диагноз: гистологическое исследование биоптата мозга и/или выделение культуры вируса • Гипонатриемия (свидетельствует о поражении надпочечников) • Офтальмологическое обследование: ЦМВ-ретинит
ВИЧ-деменция (7%) (см. стр. 498)	• Отсутствие лихорадки; триада: нарушение когнитивной функции, двигательные расстройства и нарушение поведения • Ранние симптомы: ухудшение памяти, способности концентрировать внимание, нарушение координации движений, атаксия • Поздние признаки: генерализованная деменция, параплегия, мутизм • Нарастание симптоматики: от недель до месяцев • Количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$	• Локализация очагов: диффузное поражение глубоких слоев белого вещества (зоны гиперинтенсивности) • Очаги: диффузные, с нечеткими границами • Контрастирование: не контрастируются • Выраженная атрофия • Масс-эффект отсутствует	• Норма: 30–50% • Повышенное содержание белка у 60% больных • Повышенное количество лейкоцитов у 5–10% больных (моноцитоз) • Повышено содержание β-2 микроглобулина (>3 мг/л)	• Нейропсихологическое обследование: признаки субкортикальной деменции • Для скринингового обследования используют Диагностическую шкалу ВИЧ-деменции (см. стр. 499)
Нейросифилис (0,5%) (см. стр. 446)	• Течение может быть бессимптомным; менингеальные знаки: головная боль, лихорадка, фотофобия, симптомы менингизма ± судорожные очаговые неврологические симптомы, параличи черепно-мозговых нервов • Спинная сухотка: острые боли, парестезии, снижение глубоких рефлексов, вялая реакция зрачков на свет • Прогрессивный паралич: потеря памяти, демен-ция, изменения личности, вялая реакция зрачков на свет • Менинговаскулярный сифилис: инсульты, миелит • Поражение глаз: ирит, увеит, неврит глазного нерва • При любом количестве лимфоцитов CD4	• Асептический менингит: может наблюдаться контрастирование менингеальных оболочек • Прогрессивный паралич: кортикальная атрофия, иногда с инфарктами • Менинговаскулярный сифилис: инсульты	• Белок: 45–200 мг/дл • Лейкоциты: 5–100/мл, моноциты • Положительный результат серологического обследования на сифилис (VDRL характеризуется 65% чувствительностью и 100% специфичностью) • ПЦР на T. pallidum (при проведении клинических исследований)	• VDRL и FTA-ABS позволяют поставить диагноз в >90% случаев; ложноотрицательные результаты VDRL наблюдаются у 5–10% больных спинной сухоткой или прогрессивным параличом • Точный диагноз: положительный результат VDRL с СМЖ (60–70% случаев) • У ВИЧ-инфицированных чаще всего развиваются сифилитическое поражение глаз, менингеальная и менинговаскулярная формы нейросифилиса

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.18. Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных (*продолжение*)

Распространенность заболевания (среди больных СПИДом)	Клиническая картина	Данные КТ и МРТ	СМЖ	Результаты других диагностических исследований
ПМЛ • (1–2%) • (см. стр. 417) •	• Отсутствие лихорадки и головных болей, расстройства речи, нарушения зрения, расстройства двигательной сферы, нарушение функции черепно-мозговых нервов • Нарастание симптоматики: недели и месяцы • Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$, иногда >200 мкл$^{-1}$	• Локализация очагов: белое вещество головного мозга, субкортикально; очаги множественные • Очаги разные по размеру • Не контрастируются • Масс-эффект отсутствует	• Норма • ПЦР на JC вирус положительна в 80% случаев	Биопсия мозга: обнаружение JC вируса в биоптате методом прямой флюоресценции
Туберкулез • (0,5–1%) • (см. стр. 423) •	• Лихорадка, вялость, головная боль, менингизм, очаговые неврологические нарушения (20%) • Количество лимфоцитов CD4 <350 мкл$^{-1}$	• Очаги в веществе головного мозга у 50–70% больных • (NEJM 1992; 326:668; Am J Med 1992; 93:524)	• Норма: 5–10% • Белок: в норме у 40% больных (500 мг/мл) • Лейкоциты: 5–2000 (60–70% — моноциты) • Отношение уровней глюкозы в СМЖ и сыворотке крови <50% • Мазок, окрашенный на кислотоустойчивые бактерии: возбудитель выявляется в 20% случаев	• На рентгенограмме легких признаки активного туберкулеза в 50% случаев; проба Манту положительна в 20–30% случаев • Точный диагноз: выделение культуры возбудителя из СМЖ

***Нормальные показатели СМЖ:** содержание белка — 15–45 мг/дл; примесь белка вследствие кровотечения в месте прокола — 1 мг белка/1000 эритроцитов; содержание глюкозы — 40–80 мг/дл или соотношение уровней глюкозы в СМЖ и крови >0,6; лейкоциты: <5 мононуклеарных клеток в мл; 5–10 мононуклеарных клеток или 1 полиморфноядерный нейтрофил должны насторожить врача; кровотечение в месте прокола: 1 лейкоцит/700 эритроцитов; давление СМЖ — 80–200 мм H_2O.
В анализе СМЖ у 40–50% ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых нет клинических симптомов поражения ЦНС, отмечается повышение уровня белка и/или плеоцитоз (>5 мононуклеарных клеток в 1 мл); частота обнаружения плеоцитоза снижается по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА (ВАНР)

ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС. Влияние ВИЧ-инфекции на когнитивную функцию было установлено еще в самом начале эпидемии, когда оно было выраженным, что привело в 1986 году к появлению термина «СПИД-дементный комплекс». В 1991 году Американская академия неврологии предложила выделить две категории когнитивных нарушений при ВИЧ-инфекции: 1) ВИЧ-ассоциированная деменция; 2) легкая форма с минимальными когнитивными или двигательными нарушениями (*Neurology* 1991; 41:778). Недавно появилась альтернативная классификация, включающая три категории: 1) бессимптомное нейрокогнитивное расстройство (БНР); 2) ВИЧ-ассоциированное легкое нейрокогнитивное расстройство (ЛНР); 3) ВИЧ-ассоциированная деменция (ВАД) (*Neurology* 2007; 69:1789). Диагностические критерии 2007 года:

- ВИЧ-ассоциированное бессимптомное нейрокогнитивное расстройство (БНР)
  1) приобретенное нарушение когнитивной функции, при котором результаты нейропсихологического тестирования, оценивающего семь когнитивных процессов, показывают отставание на не менее чем одно стандартное отклонение по сравнению со средними результатами, скорректированными с учетом демографических показателей; 2) когнитивные нарушения не мешают повседневной деятельности; 3) отсутствие признаков делирия или деменции или другого заболевания, способного служить причиной этих нарушений.
- ВИЧ-ассоциированное легкое нейрокогнитивное расстройство (ЛНР)
  1) приобретенное нарушение когнитивной функции; 2) когнитивные нарушения хотя бы немного затрудняют умственную деятельность, снижают эффективность профессиональной деятельности, мешают заниматься работой по дому и вести полноценную социальную жизнь; 3) отсутствие признаков делирия или деменции.
- ВИЧ-ассоциированная деменция (ВАД)
  1) приобретенное нарушение когнитивной функции, при котором результаты нейропсихологического тестирования, оценивающего семь когнитивных процессов, показывают отставание на не менее чем два стандартных отклонения по сравнению со средними результатами, скорректированными с учетом демографических показателей; 2) когнитивные нарушения заметно снижают возможности профессиональной деятельности, повседневной работы по дому и участия в социальной жизни.

Эта классификация с выделением трех степеней тяжести ВИЧ-ассоциированного нейрокогнитивного расстройства называется «критериями Фраскати» (*Neurology* 2007; 69:1789); она применялась в исследовании CHARTER для обследования 1551 ВИЧ-инфицированных пациентов из шести программ по лечению ВИЧ-инфекции в США. Обследование включало полное нейропсихологическое тестирование, оценку сопутствующих заболеваний и состояний, а также исследование СМЖ (*Neurology* 2010; 75:2087). Результаты обследования 1316 пациентов, у которых не было тяжелых сопутствующих заболеваний, показали, что у 53% не было нейрокогнитивных нарушений, у 38% пациентов было БНР, у 12% пациентов — ЛНР, и у 2,4% пациентов — ВАД. Такие результаты свидетельствуют о существенном снижении распространенности ВАД по сравнению со временем до начала эпохи ВААРТ, когда ВАД диагностировалась у 10–15% ВИЧ-инфицированных (*Neurology 2002* 42:472). Основной фактор риска развития ВАД — значение надира количества лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$. В этом исследовании не было выявлено значимого или благоприятного эффекта от применения антиретровирусных препаратов, хорошо проникающих в ЦНС (см. стр. 501), хотя в других исследованиях такой эффект прослеживался (*Neurology* 2011; 76:693; *Ann Neurol* 2004; 56:416).

ПАТОГЕНЕЗ. Хронический энцефалит с прогрессирующим или стабильным течением энцефалопатии вследствие поражения ЦНС вирусом иммунодефицита человека с выраженной иммунной активацией. Результаты исследований позволяют предположить, что при ВИЧ-деменции происходит чрезмерная стимуляция эндогенных антиоксидантных защитных механизмов в ткани головного мозга. Неэффективность этого нейропротекторного механизма приводит к накоплению сфингомиелина и нарушению когнитивной функции. Определенную роль в развитии ВИЧ-деменции играют пожилой возраст, гепатит С и употребление наркотиков (*Int Rev Psychiatry* 2008; 20:25; *Neurology* 2008; 70:1753).

ЧАСТОТА. Согласно ранним публикациям, до применения АРТ ВИЧ-деменция развивалась у 7% больных СПИДом; в начале эпохи ВААРТ — у 2–3% больных СПИДом (*Neurology* 2001; 56:257).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

В недавно проведенном исследовании, в котором проводилось высокочувствительное нейрокогнитивное тестирование и применялись методы визуализации головного мозга, нейрокогнитивные нарушения были выявлены примерно у половины ВИЧ-инфицированных (*J Neurovirol* 2009; 15:187).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. В ранних исследованиях была выявлена высокая частота субкортикальной деменции у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$). См. таблицу 7.16. Ранние симптомы: апатия, ухудшение памяти, замедление мышления, депрессия и замыкание в себе. Среди двигательных нарушений отмечаются нарушения походки и снижение координации движений кистей рук. На поздних стадиях наблюдается полная потеря умственных способностей, выраженная психомоторная деградация и мутизм. Возможны судорожные припадки, которые обычно легко купируются медикаментозно. Заболевание прогрессирует с разной скоростью; однако до применения ВААРТ после возникновения первых симптомов до смертельного исхода проходило всего 6 месяцев (*Medicine* 1987; 66:407). При неврологическом обследовании больных на ранних стадиях заболевания обнаруживаются нистагм, быстрые движения конечностей и генерализованная гиперрефлексия. На поздних стадиях заболевания появляются тремор, клонусы и рефлексы орального автоматизма (последние свидетельствуют о нарушении корково-подкорковых связей в лобных долях). В упомянутых выше недавно проведенных исследованиях (*J Neurovirol* 2009; 15:187) были выявлены высокие показатели частоты когнитивных нарушений даже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, которые коррелировали с патологическими изменениями центрального белого вещества на томограммах, полученных методом диффузионно-тензорной МРТ. Изменения белого вещества выявлялись на всех стадиях ВИЧ-инфекции, но у больных СПИДом они были более распространены. Когнитивные нарушения коррелировали с повреждением белого вещества внутренней капсулы, мозолистого тела и верхнего продольного пучка.

Таблица 7.16. Диагностическая шкала ВИЧ-деменции (*AIDS Reader* 2002; 12:29)

Максимальное количество баллов	Тесты *
см. ниже	Оценка сохранности памяти (начало): пациенту называют 4 слова (например, шляпа, собака, зеленый, персик) и просят повторить их за врачом.
6	Оценка скорости психомоторной реакции: время (в секундах), которое требуется пациенту для написания алфавита. Количество баллов: <21 сек = 6 баллов; 21,1–24 сек = 5 баллов; 24,1–27 сек = 4 балла; 27,1–30 сек = 3 балла; 30,1–33 сек = 2 балла; 33,1–36 сек = 1 балл; >36 сек = 0 баллов.
4	Оценка сохранности памяти (результат): пациента просят повторить 4 слова, которые ему называли в начале обследования; если пациент не может вспомнить какое-либо слово, допустимо дать семантическую подсказку, например: «животное» (собака), «цвет» (зеленый) и др. За каждое правильно названное слово начисляют 1 балл.
2	Конструирование: пациента просят скопировать изображение куба и засекают время. Количество баллов: <25 сек = 2 балла, 25–35 сек = 1 балл, >35 сек = 0 баллов.

* Для деменции характерно 7 баллов и менее (из 12), но специфичность данной методики невысока, поэтому для установления точного диагноза требуется дальнейшее неврологическое обследование.

Таблица 7.17. Стадии ВИЧ-деменции

Стадия	Описание
Стадия 0	Норма.
Стадия 0.5	Субклиническая: минимальные, неопределенные симптомы; работоспособность не нарушена.
Стадия 1.0	Слабовыраженная: минимальные интеллектуальные или двигательные нарушения; больной может работать или справляться с повседневными домашними делами, за исключением выполнения наиболее сложных задач.
Стадия 2.0	Умеренно выраженная: больной не способен работать или справляться со сколько-нибудь сложными повседневными домашними делами, однако пока может самостоятельно обслуживать себя.
Стадия 3.0	Выраженная: значительное нарушение умственных способностей, не может передвигаться самостоятельно.
Стадия 4.0	Терминальная стадия: состояние ближе к вегетативному; параплегия и квадриплегия.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ДИАГНОСТИКА основывается на данных анамнеза, физикального осмотра и скринингового обследования с использованием Диагностической шкалы ВИЧ-деменции. Стандартное обследование включает тесты на соединение пронумерованных или обозначенных буквами точек в определенном порядке, тест на замену цифр символами, тест на скорость вставления колышков в отверстия планшета и обследование по Диагностической шкале ВИЧ-деменции (см. таблицу 7.16). На МРТ обнаруживаются признаки церебральной атрофии (которые могут не сопровождаться клиническими проявлениями), обычно с разрежением белого вещества головного мозга (*J Neurol Neurosurg Psych* 1997; 62:346). В СМЖ определяется повышенное содержание белка и 0–15 мононуклеаров; в 65% случаев плеоцитоз отсутствует. Главная задача состоит в том, чтобы исключить другие причины поражения головного мозга, поскольку диагностических тестов, специфичных для ВИЧ-деменции, не существует.

ЛЕЧЕНИЕ. Обследование по Диагностической шкале ВИЧ-деменции (см. таблицу 7.16) можно проводить для оценки эффективности АРТ. АРТ снижает риск развития ВИЧ-деменции, но пока получено очень мало данных об улучшении состояния пациентов с установленным диагнозом ВИЧ-деменции на фоне АРТ (*J Neurovirol* 2002; 8:136; *J Neurol* 2004; 10:350). Результаты некоторых исследований позволяют предположить, что неврологическое улучшение зависит от способности применяемых антиретровирусных препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (*Arch Neurol* 2004; 61:1699), но в других исследованиях такой зависимости выявлено не было (*AIDS* 2009; 23:1359; *J Neurovirol* 2009; 15:187). Проникновение антиретровирусных препаратов через ГЭБ изучалось в исследовании CHARTER, включавшем анализ данных 374 пациентов, получавших АРТ, у которых одновременно определялись уровни антиретровирусных препаратов в сыворотке крови и СМЖ. Лучше всего проникали через ГЭБ (судя по концентрации препарата в СМЖ) AZT, ABC, NVP, LPV/r, ATV/r и IDV/r (см. таблицу 7.18) (*HIV Med* 2008; 16:15; *AIDS* 2009; 23:83; *JAIDS* 1998; 235:238; *AIDS* 2009; 23:83). У некоторых пациентов с прогрессирующей деменцией несмотря на хороший вирусологический контроль (по данным стандартного протокола лабораторного наблюдения за эффективностью АРТ) в СМЖ обнаруживались резистентные штаммы ВИЧ, поэтому результаты генотипирования изолятов ВИЧ из СМЖ для определения их резистентных свойств могут оказаться полезными при подборе схемы антиретровирусной терапии (*J Virol* 2004; 78:10133). Специфической терапии ВИЧ-деменции не существует (*Int Rev Psychiatry* 2008; 20:25).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У пациентов, получающих АРТ, наблюдается статистически значимое увеличение показателей продолжительности жизни (*AIDS* 2003; 17:1539) и снижение частоты заболеваемости ВИЧ-деменцией, однако лечебный эффект АРТ в отношении ВИЧ-деменции не установлен (*Brain Pathol* 2003; 13:104). До сих пор сообщается о случаях развития тяжелой прогрессирующей деменции, которая была характерна для эпохи до начала АРТ. Очевидно, что изучение влияния АРТ на течение ВАД является одним из приоритетных направлений. Этот вопрос изучался Консорциумом по визуальным методам исследований при ВИЧ-инфекции (HIV Imaging Consortium), который выполнил протонную магнитно-резонансную спектроскопию 124 пациентам с ВИЧ-деменцией (*AIDS* 2011; 25:625). Оказалось, что изменения мозговой ткани сохраняются. Также были получены доказательства того, что у пациентов с клинически стабильным течением ВИЧ-инфекции возможно постепенное ухудшение когнитивных функций (*JAIDS* 2005; 38:3; *AIDS* 2010; 24:983).

Классификация антиретровирусных препаратов по способности проникать в ЦНС и система балльной оценки схем АРТ по эффективности проникновения в ЦНС (2011 год)

CPE (CNS Penetration Effectiveness score) — система балльной оценки схем АРТ по эффективности проникновения препаратов в ЦНС (*Arch Neurolog* 2008; 65:65), разработанная в исследовании CHARTER («Исследование влияния антиретровирусной терапии на ВИЧ-инфекцию в ЦНС»), многоцентровом проспективном обсервационном когортном исследовании, проведенном на базе шести исследовательских центров в Северной Америке. Проникновение антиретровирусных препаратов в ЦНС оценивалось на основании фармакокинетических показателей в ЦНС, химических особенностей строения молекулы препарата и эффективности в отношении ВИЧ-инфекции в ЦНС. Проверка правильности отнесения препарата к той или иной категории проводилась путем оценки антиретровирусного действия препарата с одновременным измерением вирусной нагрузки ВИЧ и СМЖ и плазме крови у 833 пациентов, получавших эти препараты (*Arch Neurol* 2008; 65:65). Классификация включает 4 категории; в четвертую категорию вошли препараты, лучше всего проникающие в ЦНС, а в первую категорию — препараты, хуже всего проникающие в ЦНС (см. таблицу 7.18).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

В нескольких исследованиях была доказана целесообразность балльной оценки схем АРТ по системе CPE, в том числе в многоцентровом анализе данных 2636 пациентов (медиана количества лимфоцитов CD4 — 244 мкл$^{-1}$), которым проводилось стандартизованное неврологическое обследование. У пациентов, получавших схемы АРТ с более высоким количеством баллов по системе CPE, отмечалось улучшение результатов нейрокогнитивного тестирования со временем (*AIDS* 2011; 25:357). Для анализа изменений результатов регулярно проводившихся стандартизованных нейрокогнитивных тестов применялся критерий NPZ3 — нейрокогнитивный критерий Z (стандартизованный Т-критерий), преобразуемый в Z-критерий путем усреднения трех измерений. Необходимо также обратить внимание на результаты других исследований, дающие повод для размышления. Во-первых, анализ данных 22 356 пациентов, включенных в Британское когортное исследование ВИЧ-инфекции (UK collaborative HIV Cohort, CHIC) и начавших получать АРТ в период с 1996 по 2008 год, показал, что медиана количества баллов по шкале CPE (см. таблицу 7.18) сначала увеличилась с 7 баллов в 1996–1997 до 9 баллов в 2000–2001 годах, но затем снизилась до 6 баллов в 2006–2008 годах (*Neurology* 2011; 76:693). Примечательно, что в этом исследовании также была установлена корреляция между количеством баллов по шкале CPE и осложнениями со стороны ЦНС. Во –вторых, в уже упоминавшемся когортном исследовании ACTG (ALLRT), в котором была установлена положительная корреляция между количеством баллов по шкале CPE и нейрокогнитивной функцией (*AIDS* 2011; 25:357), также было высказано предположение, что для лечения ВИЧ-инфекции в ЦНС, возможно, требуется назначать более 3 антиретровирусных препаратов.

Таблица 7.18. Распределение антиретровирусных препаратов по категориям в зависимости от проникновения в ЦНС

Фармакологическая группа	Категории			
	1	2	3	4
НИОТ	TDF	ddI 3TC d4T	FTC ABC	AZT
ННИОТ		ETR	EFV	
ИП	NFV RTV SQV/r TPV/r	ATV ATV/r FPV	DRV/r FPV/r LPV/r	IDV/r
Ингибитор интегразы			RAL	

ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА ЦНС (ПЛ ЦНС)

ЭТИОЛОГИЯ. Практически во всех случаях вызывается вирусом Эпштейна-Барр (*Lancet* 1991; 337:805).

ЧАСТОТА: в 1985–1990 годах, до начала применения ВААРТ, распространенность ПЛ ЦНС среди ВИЧ-инфицированных была в 1000 раз выше, чем среди населения в целом (*Lancet* 1991; 338:969). После начала применения ВААРТ заболеваемость ПЛ ЦНС снизилась, но не настолько, как частота возникновения других осложнений ВИЧ-инфекции (*JAIDS* 2000; 25:451). В настоящее время 27% от общего количества случаев лимфом ЦНС развивается у ВИЧ-инфицированных; в эпоху ВААРТ частота возникновения ПЛ ЦНС снизилась примерно в 10 раз: с 297/100 000 до 26/100000 (*JAMA* 2011; 305:1450).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Среди 248 больных ПЛ ЦНС с сохранным иммунитетом у 43% отмечались нейропсихические нарушения, у 33% было повышенное внутричерепное давление, у 14% отмечались судорожные припадки, и у 4% были нарушения зрения (*Arch Neurol* 2010; 67:291). «В-симптомы» (лихорадка, потеря веса, ночные поты) развивались редко. Количество лимфоцитов CD4 у больных ПЛ ЦНС обычно <50 мкл$^{-1}$.

ДИАГНОСТИКА. Количество лимфоцитов CD4 обычно <50 мкл$^{-1}$.На МРТ с контрастированием, как правило, обнаруживается один очаг накопления контраста, однако очагов может быть несколько, также на МРТ могут обнаруживаться кольцевидные очаги (*Am J Neuroradiol* 1997; 18:563). Чаще всего очаги располагаются в мозолистом теле, около желудочков или вблизи эпендимы, они часто больше 4 см в диаметре и вызывают эффект объемного воздействия (положительный масс-эффект)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

(*Neurology* 1997; 48:687; *Neuroncol* 2005; 72:169). Диагноз устанавливается на основании результатов биопсии головного мозга, положительного результата цитологического исследования СМЖ и, возможно, обнаружения ДНК вируса Эпштейна-Барр в СМЖ (см. ниже). Дифференциальный диагноз проводят в первую очередь с токсоплазмозом.

На более высокую вероятность первичной лимфомы ЦНС указывают: 1) типичные изменения на МРТ и КТ (см. выше); 2) отрицательные результаты серологического обследования на *T. gondii* (отсутствие антител к токсоплазме класса IgG); 3) отсутствие клинического улучшения через 1–2 недели после начала эмпирически назначенного лечения против токсоплазмоза; 4) отсутствие лихорадки; 5) при ОЭКТ с таллием наблюдается быстрый захват изотопа опухолью. Исследование СМЖ на ДНК вируса Эпштейна-Барр обладает более чем 94% специфичностью и 50–80% чувствительностью (*CID* 2002; 34:103; *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:364; *Lancet* 1992; 342:398). По другим данным, специфичность метода определения ДНК вируса Эпштейна-Барр в СМЖ намного ниже, поэтому в качестве порогового значения рекомендуется использовать концентрацию 10 000 копий/мл (*J Clin Virol* 2008; 42:433). Пациентам, у которых не наблюдается клинического улучшения на фоне терапии против токсоплазмоза, для окончательного подтверждения диагноза можно выполнить стереотаксическую биопсию головного мозга (*AIDS* 1995; 9:1243; *CID* 2002; 34:103). При анализе пяти публикаций о проведении стереотаксической биопсии головного мозга, выполненной в общей сложности 486 больным СПИДом, было обнаружено, что осложнения после ее проведения развиваются у 4% больных (*CID* 2002; 34:103).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Стандартная схема:** лучевая терапия и кортикостероиды (*J Neuro Sci* 1999; 163:32) или метотрексат (*J Clin Oncol* 2003; 21:1044). Сравнение данных 41 пациента с ВИЧ-ассоциированной лимфомой ЦНС и 45 пациентов с лимфомой ЦНС, не инфицированных ВИЧ, показало, что в последней группе частота ответа на лечение и показатели выживаемости были намного выше (*J Neuroncol* 2011; 101:257).
- **Химиотерапия:** можно сочетать с лучевой терапией и кортикостероидами. Как правило, назначается пациентам с высоким количеством лимфоцитов CD4. Недавно было опубликовано сообщение о возможной эффективности комбинации метотрексата с ифосфамидом (*Ann Hematol* 2009; 88:133) и внутриартериальной химиотерапии метотрексатом в комбинации с в/в введением этопозида и циклофосфамида (*J Neuroloncol* 2008; 90:329).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение на фоне лучевой терапии в сочетании с кортикостероидами наблюдается у 20–50% больных, но лишь в течение непродолжительного времени, и до эпохи ВААРТ средняя продолжительность жизни с момента появления первых симптомов не превышала 4 месяцев (*Crit Rev Oncol* 1998; 9:199; *Semin Oncol* 1998; 25:492). Анализ 22 случаев ПЛ ЦНС за период с 1996 по 2009 год показал, что двухлетняя выживаемость составила 16% (*AIDS* 2011; 25:691). В клиническом исследовании, в котором применялся метотрексат, улучшение рентгенографической картины наблюдалось у 74% пациентов, при весьма умеренных проявлениях токсичности препарата (*J Clin Oncol* 2002; 31:171).

ТОКСОПЛАЗМОЗ (см. стр. 444)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

БОЛЕЗНИ ГЛАЗ

ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС. До наступления эпохи ВААРТ чаще всего поражение глаз вызывал цитомегаловирус; вероятность развития ЦМВ-ретинита в течение всей жизни ВИЧ-инфицированного составляла 30% (*Arch Ophthal* 1996; 114:821; *Arch Ophthal* 1996; 114:23). Применение ВААРТ привело к резкому снижению частоты этого осложнения, более выраженному по сравнению со всеми остальными ОИ (*Am J Ophth* 1997; 124:227; *AIDS* 1998; 12:1931). Однако у некоторых ВИЧ-инфицированных, поздно обратившихся за медицинской помощью, все еще обнаруживается это осложнение, и у некоторых пациентов развиваются рецидивы несмотря на высокое количество лимфоцитов CD4 (*CID* 2001; 32:815; *Ann Intern Med* 2002; 137:239). LSOCA (Longitudinal Study of the Ocular Complications of AIDS — «Продольное исследование офтальмологических осложнений СПИДа») — ведущая академическая группа, проводящая исследования и собирающая эпидемиологические данные об офтальмологических осложнениях при ВИЧ-инфекции в эпоху ВААРТ. В сборе данных для этого проспективного обсервационного исследования, финансируемого Национальным офтальмологическим институтом (National Eye Institute), принимает участие несколько офтальмологических центров. За период с 1998 по 2003 год были собраны данные о 1632 пациентах. Необходимо отметить, что эта популяция не является репрезентативной для современной популяции ВИЧ-инфицированных, поскольку они включались в исследование после получения направления на офтальмологическую консультацию. По исходным данным, 88% пациентов получали АРТ, медиана количества лимфоцитов CD4 на момент включения в исследование составила 164 мкл$^{-1}$, а медиана надира количества лимфоцитов CD4 — 30 мкл$^{-1}$ (*Ophth* 2007; 114:780). Офтальмологические осложнения у больных СПИДом на момент включения в исследование перечислены в таблице 7.19.

Таблица 7.19. Заболевания глаз у ВИЧ-инфицированных

	Распространенность (%) (1632 пациента)	Заболеваемость на 1000 пациенто-лет
Прилежащие органы		
Саркома Капоши	0,4	1,1
Опоясывающий лишай	0,1	0,1
Контагиозный моллюск	0,6	1,4
Сетчатка		
ЦМВ	22,1	56
Некротизирующий герпес	0,4	1,0
Токсоплазмоз	0,3	0,7
Закупорка артерии	0,2	2,0
Закупорка вен сетчатки	0,2	0,4
Сосудистая оболочка глаза		
Хориоидит	0,4	0,8
Пневмоцистная хориопатия	0,1	0,1
Другое		
Сифилитический увеит	0,1	0,1

ЦМВ-РЕТИНИТ (см. стр. 405)

МИКРОАНГИОПАТИЯ

Симптомы ВИЧ-микроангиопатии включают «ватные» экссудаты, кровоизлияния в сетчатку, микроаневризмы. Эти нарушения чаще встречаются при низких количествах лимфоцитов CD4. однако четкая корреляция не прослеживается и они не требуют лечения. Выраженность микроаневризм, связанных с анемией, часто уменьшается при увеличении гематокрита. Выраженность прочих патологических изменений может уменьшиться на фоне АРТ.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

МИКРОСПОРИДИОЗНЫЙ КЕРАТОКОНЪЮНКТИВИТ

Возбудителем чаще всего служит *Encephalitozoon hellem*; диагностируется офтальмологом по результатам осмотра при помощи щелевой лампы в сочетании с результатами исследования соскобов с конъюнктивы или биоптата конъюнктивы. Лечение включает терапию фумагиллином и АРТ.

ХОРИОПАТИЯ, вызываемая *Pneumocystis jiroveci*

Диагностика: желтые или оранжевые преципитаты на задней поверхности сетчатки; лечение: стандартная схема терапии пневмоцистной пневмонии.

ТОКСОПЛАЗМЕННЫЙ РЕТИНИТ

Диагностируется при обнаружении на сетчатке множественных очагов белого или кремового цвета без кровоизлияний (в отличие от ЦМВ-ретинита) и без пигментации (в отличие от токсоплазменного ретинита у пациентов без иммунодефицита). Применяются схемы лечения токсоплазменного энцефалита.

СИФИЛИС: см. стр. 446.

Формы сифилитического поражения глаз: увеит, неврит зрительного нерва, хориоретинит. Применяется стандартная схема лечения сифилиса ЦНС: водный раствор пенициллина G 18–24 млн Ед/сут в/в в течение 10–14 дней (см. стр. 446).

ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ПРИ ОПОЯСЫВАЮЩЕМ ЛИШАЕ

Предположительный диагноз устанавливается при наличии типичных дерматомных высыпаний в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва. Лечение проводят под контролем офтальмолога, как описано на стр. 413.

БОЛЕЗНИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА: см. стр. 454.

ОСТЕОПОРОЗ

Во многих исследованиях было выявлено повышение показателей частоты заболеваний костной ткани у ВИЧ-инфицированных. Мета-анализ данных разных исследований показал, что у ВИЧ-инфицированных относительный риск (ОР) снижения плотности костной ткани составляет 6,4, а относительный риск развития остеопороза — 3,7 по сравнению с контрольной группой. Это сопровождается повышением риска патологических переломов (переломов, произошедших вследствие травмы, меньшей, чем падение из положения стоя) (*J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93:3499). Несколько исследовательских групп доказали, что у ВИЧ-инфицированных, как получающих, так и не получающих АРТ, повышен риск переломов по сравнению с подобранной по возрасту контрольной группой: см. результаты исследований HOPS (*CID* 2011; 52:1061); VA Aging (конференция CROI 2010 г.; тезисы 130) и VA (*J Clin Endocrin* 2008; 93:3499).

ДИАГНОСТИКА: методы диагностики, определения и показания к проведению ДЭРА см. на стр. 70.

ЭТИОЛОГИЯ. Развитие остеопении, остеопороза и патологических переломов у ВИЧ-инфицированных обусловлено множественными факторами: активацией иммунной системы, приемом антиретровирусных препаратов (особенно TDF) и разными сопутствующими заболеваниями. В обзорной статье 2010 года (*CID* 2010; 51:651) перечислены в том числе следующие состояния и заболевания, предрасполагающие к развитию остеопороза: недостаточность эстрогенов или тестостерона, надпочечниковая недостаточность, гипертиреоидизм, мальабсорбция, гемофилия, серповидноклеточная анемия, эмфизема, алкоголизм, дефицит кальция в рационе питания, прием метадона, прием опиатов, малоподвижный образ жизни курение, хронический метаболический ацидоз, хронические инфекции, хроническая почечная недостаточность, депрессия, дефицит витамина D, а также прием разных лекарственных препаратов: глитазонов, антиретровирусных препаратов, кортикостероидных препаратов и ингибиторов протонной помпы.

При проведении диагностического обследования, описанного ниже, можно выявить причину остеопороза с вероятностью, равной 92% (*J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87:443) (см. стр. 70).

- Сбор анамнеза и физикальный осмотр, нацеленные на поиск причины остеопороза.
- Клинический анализ крови, биохимический анализ крови, показатели метаболизма.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови.
- Уровни паратиреоидного и тиреотропного гормонов.
- Уровни общего и свободного тестостерона (у мужчин).
- Уровни эстрадиола, ФСГ, ЛГ и пролактина у молодых женщин с аменореей
- Одновременное изменение уровней фосфата и креатинина в разовой порции мочи и в сыворотке крови для расчета фракционной экскреции фосфата (пациентам, получающим TDF).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Показания:** 1) мужчины и женщины >50 лет, у которых Т-критерий меньше -2,5 (при исследовании бедренной кости, шейки бедра или тел поясничных позвонков или у которых произошел патологический перелом; 2) остеопения с риском перелома бедренной кости, плечевой кости или позвоночника: >3% (бедренной кости) или >20% (общий риск перелома указанных костей), рассчитанным с помощью формулы FRAX (WHO Fracture Risk Assessment — формула для оценки риска переломов, разработанная ВОЗ) (www.mmhiv.com/link/FRAX). Необходимо отметить, что эти критерии основаны на экономической эффективности лечения в США, кроме того, формула FRAX, возможно, недооценивает риск развития остеопороза у ВИЧ-инфицированных (*HIV Med* 2008; 9:72). См. стр. 62.
- **Лечение в зависимости от причины**
  - ◊ Дефицит витамина D: 1) витамин D3 эргокальциферол 50 000 МЕ 1 раз в неделю в течение 8–12 недель, затем ежемесячно; 2) витамин D2 (холекальциферол) 2000 МЕ/сут в течение 12 недель, затем 1000–2000 МЕ/сут; желательно повысить сывороточную концентрацию витамина D до уровня >15 нг/мл, целевой уровень —>32 нг/мл.
  - ◊ Потеря фосфата с мочой: получающие TDF пациенты, у которых произошел патологический перелом с или 1) Т-критерий при двух измерениях меньше -2,0 — отменить TDF, если выявлена потеря фосфатов с мочой и гипофосфатемия; 2) гипофосфатемия — препараты кальция (1–2 г/сут) и фосфора (1–2 г/сут).
  - ◊ Бисфосфонаты (препараты выбора): 1) ибандронат каждые 3 месяца; 2) золендроновая кислота ежегодно.
  - ◊ Препараты второй линии: 1) женщинам в постменопаузе — заместительная терапия эстрогенами; 2) кальцитонин интраназально (относительно низкая эффективность); 3) терипаратид (аналог ПТГ).

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ следует проводить со следующими заболеваниями, не относящимися к психическим расстройствам:

- ◊ ВИЧ-ассоциированной деменцией;
- ◊ vнейросифилисом;
- ◊ дефицитными состояниями: дефицитом витамина B_6, B_{12} или A; дефицитом цинка;
- ◊ эндокринными нарушениями: заболеваниями щитовидной железы, недостаточностью надпочечников или гипогонадизмом;
- ◊ побочными эффектами лекарственных препаратов: EFV, кортикостероидов, интерферона;
- ◊ злоупотреблением психоактивными веществами.

БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО (МАНИАКАЛЬНО-ДЕПРЕССИВНЫЙ ПСИХОЗ, МДП)

ЧАСТОТА: 9% больных СПИДом, направленных на консультацию психиатра (*JAMA* 2001; 86:2849)

ДИАГНОСТИКА: маниакальные, депрессивные или смешанные эпизоды. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с наследственными формами МДП и манией, развивающейся на стадии СПИДа (отсутствие семейного анамнеза, отсутствие эпизодов до наступления поздней стадии ВИЧ-инфекции, нарушение когнитивной функции). Состояние мании — это период патологически измененного настроения, характеризующегося эйфорией, несдержанностью или раздражительностью, при этом должны обнаруживаться более трех из следующих проявлений: 1) претенциозность, 2) уменьшение периода сна (<3 часов в сутки), 3) многословность, болтливость, 4) психомоторное возбуждение, 5) скачка идей, 6) рассеянность внимания, 7) чрезмерное стремление к получению удовольствия.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕЧЕНИЕ:

- **Мания, развивающаяся на стадии СПИДа:** АРТ (незамедлительно); вальпроевая кислота (*Депакот*, *Депакин*); габапентин (*Нейронтин*); кветиапин (*Сероквель*); арипипразол (*Абилифай*); зипрасидон (*Геодон*); рисперидон (*Риспердал*)
- Для подавления симптомов **предпочтение отдается следующим препаратам**: вальпроевой кислоте, габапентину и другим противосудорожным препаратам.
- Лечение должно проводиться под контролем психиатра.

ДЕЛИРИЙ

ДИАГНОСТИКА: расстройство сознания, нарушение способности концентрировать и удерживать внимание, когнитивные нарушения, генерализованное расстройство функций головного мозга, острое начало, спутанность сознания или бред. Частота у ВИЧ-инфицированных (по разным источникам) составляет 12–29% (*Psychosomatics* 1996; 37:469; *Psychosomatics* 1998; 39:214).

ЛЕЧЕНИЕ: устранение причины состояния, которое может быть обусловлено инфекционным процессом или воздействием медикаментов.

- **Возбуждение:** нейролептики, такие как галоперидол, хлорпромазин или рисперидон.
- **Возбуждение, представляющее угрозу для окружающих:** нейролептики + небольшие дозы лоразепама для седации.

ПСИХАСТЕНИЯ

ЧАСТОТА: 20% больных СПИДом, направленных на консультацию психиатра.

ДИАГНОСТИКА: Состояние гнетущей тоски, грусти, безнадежности, часто провоцируемое жизненными обстоятельствами. Таким пациентам часто ошибочно ставят диагноз депрессии. Однако они нередко способны радоваться светлым сторонам жизни, лучше себя чувствуют по утрам, и их состояние не улучшается на фоне приема антидепрессантов.

ЛЕЧЕНИЕ: психотерапия и поддержка.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Улучшение наблюдается при применении психотерапевтических методов; антидепрессанты, как правило, неэффективны.

РЕАКЦИЯ ГОРЯ (ЕСТЕСТВЕННОЕ СНИЖЕНИЕ НАСТРОЕНИЯ, СВЯЗАННОЕ С УТРАТОЙ)

Необходимо скорее психологическое воздействие, нежели фармакологическое (группы поддержки, общение с людьми, пережившими подобную утрату).

БОЛЬШОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

ЧАСТОТА: 20% больных СПИДом, направленных на консультацию психиатра (*JAMA* 2001; 286:2849).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: подавленное настроение, потеря способности испытывать удовольствие (агедония), анорексия, бессонница по утрам или повышенная сонливость, нарушение концентрации внимания, суицидальные мысли. Депрессия — один из важнейших факторов недостаточного соблюдения режима лечения (Grenard JL., *J Gen Intern Med* 2011; PMID 21533823).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с деменцией, делирием, психастенией, интоксикацией или синдромом отмены наркотических препаратов, различными неврологическими заболеваниями.

ОПРОСНИК ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТА: PHQ-9

(www.mmhiv.com/link/PHQ-9)

Скрининговая методика

- *Возникали ли у вас ощущения подавленности, грусти, безнадежности?*
- *Теряли ли вы интерес к занятиям, которые вам обычно нравятся, или отмечали ли вы, что они*

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

приносят вам меньше удовольствия?

◊ При утвердительном ответе на оба вопроса: рекомендуется применить опросник PHQ-9 (см. таблицу 7.20).

ЛЕЧЕНИЕ: антидепрессанты (см. таблицы 7.21 и 7.22); следует начинать с небольшой дозы и медленно повышать ее до достижения эффекта («низкий старт и медленный шаг»), уделяя особое внимание побочным эффектам и концентрации препарата в сыворотке крови.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение при применении антидепрессантов наблюдается у 85% больных; излечиваются более 50% больных (*Psychosomatic* 1997; 38:423).

Часто применяемые классы препаратов

- СИОЗС: циталопрам (*Целекса*); сертралин (*Золофт*), флуоксетин (*Прозак*), пароксетин (*Паксил*), эсциталопрам (*Лексапро*)
- Трициклические антидепрессанты: нортриптилин (*Авентил*, *Памелор*), дезипрамин (*Норпрамин*), доксепин (*Адапин*, *Синекван*), имипрамин (*Тофранил*)
- Антидепрессанты нового поколения: бупропион (*Веллбутрин*), венлафаксин (*Эффексор*), миртазапин (*Ремерон*)
- Психостимуляторы: метилфенидат (*Концерта*, *Риталин* и т. д.), декстроамфетамин (*Аддерал*)

Таблица 7.20. Опросник для пациентов PHQ-9*

PH Q-9: Как часто в течение последних двух недель вы испытывали	Нет	Несколько дней	Большинство дней	Почти каждый день
1. Снижение интереса к разным видам деятельности или снижение удовольствия от них				
2. Чувство опустошенности, безнадежности, ухудшение настроения				
3. Проблемы со сном: бессонницу или чрезмерную сонливость				
4. Чувство усталости, упадок сил				
5. Снижение или повышение аппетита				
6. Недовольство собой				
7. Невозможность сконцентрироваться				
8. Заторможенность в движениях и разговоре, или беспокойство, возбуждение, порывистость				
9. Мысли о том, что лучше было бы умереть				

* Задавайте вопросы следующим образом: «Как часто в течение последних двух недель вы испытывали___». «Нет» = 0, «несколько дней» = 1, «большинство дней» = 2, «почти каждый день» = 3.

Кол-во баллов ≥20	1) Направить к психиатру (при суицидальных попытках, эпизодах насилия или при наличии психических расстройств в анамнезе) или 2) назначить антидепрессант
Кол-во баллов 15–20:	Рассмотреть вопрос о назначении антидепрессанта
Кол-во баллов 10–14:	Оказать психологическую поддержку
Кол-во баллов <10:	Заверить в отсутствии психического расстройства и предоставить полезную информацию

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.21. Выбор препаратов для лечения депрессии

Препарат	Преимущества	Недостатки
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	• Относительно безопасны и хорошо переносятся. • По сравнению с трициклическими антидепрессантами вызывают меньше побочных эффектов и меньше взаимодействуют с другими препаратами. • Передозировка не так опасна.	• Побочные эффекты: сексуальные дисфункции; препараты являются субстратом и ингибитором системы цитохрома P450 • ИП и ННИОТ повышают концентрацию СИОЗС в сыворотке крови
Трициклические антидепрессанты	• Эффективность сопоставима с эффективностью СИОЗС. • Применяются также для лечения нейропатии, бессонницы и диареи.	• Побочные эффекты связаны с антихолинергическим действием: сухость во рту, нарушение аккомодации, ортостатические реакции. • ИП и ННИОТ способны повышать концентрацию трициклических антидепрессантов в сыворотке крови. • При передозировке развиваются нарушения сердечного ритма, рефрактерные к терапии.

Таблица 7.22. Рекомендации по применению антидепрессантов

Схема лечения	Дополнительные сведения
Пароксетин (*Паксил*) 10–40 мг/сут	Может оказывать седативный эффект: при бессоннице принимать на ночь; может вызывать нарушение половой функции, головную боль или тошноту
Сертралин (*Золофт*) 50–100 мг/сут	Одновременно с ИП назначать в более низких дозах из-за лекарственных взаимодействий; может вызывать бессонницу, возбуждение, нарушение половой функции, головную боль; обладает длительным периодом полувыведения
Флуоксетин (*Прозак*) 10–40 мг/сут	Редко оказывает седативный эффект, не представляет угрозы для жизни при передозировке, не обладает антихолинергическим действием, может вызывать бессонницу, возбуждение, нарушение половой функции; следует помнить о том, что у этого препарата длительный период полувыведения
Циталопрам (*Целекса*) 10–60 мг/сут	Меньше лекарственных взаимодействий по сравнению с другими СИОЗС; может вызывать тошноту и седативный эффект
Венлафаксин XR (*Эффексор* XR) 75–375 мг/сут	Меньше лекарственных взаимодействий; может вызывать головную боль, тошноту, нарушение половой функции
Миртазапин (*Ремерон*) 15–45 мг/сут	Начальная доза 15 мг/сут, через 7 дней дозу увеличивают до 30 мг/сут; может вызывать прибавку массы тела и сухость во рту

ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

ДИАГНОСТИКА: периодическое возникновение навязчивых идей (пациент сам считает эти идеи абсурдными и старается им сопротивляться) и/или патологических влечений (действий, совершаемых под влиянием навязчивых идей для снижения уровня тревоги).

ЛЕЧЕНИЕ: направить на консультацию психиатра.

ПАНИЧЕСКИЕ АТАКИ

ДИАГНОСТИКА: периодические приступы тревоги, сопровождающиеся сильным ощущением страха и соматическими симптомами активации симпатической системы; продолжительность приступов менее часа.

ЛЕЧЕНИЕ: СИОЗС и направление на консультацию психиатра.

РАССТРОЙСТВА СНА

Ко всем препаратам от бессонницы, разрешенным к применению FDA, могут развиваться психологическая и физическая зависимость. Необходимо установить причину бессонницы (большое депрессивное расстройство, мания, зависимость от психоактивных веществ, психастения) и назначить

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

соответствующее лечение. При бессоннице, обусловленной стрессовой ситуацией (ожидание операции, переживание утраты и пр.), можно назначить седативные или снотворные препараты (не более недели) или тразодон 25–150 мг на ночь до 4 недель.

ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

ДИАГНОСТИКА: основана на факте употребления пациентом различных препаратов несмотря на явные негативные последствия. Зависимость характеризуется постоянным употреблением вещества или постоянным стремлением к употреблению вещества, синдромом отмены, формированием толерантности и физической зависимости.

Лечение (рекомендации Института по изучению СПИДа штата Нью-Йорк, январь 2008 г.) www.mmhiv.com/link/NYSD-Substance-Abuse

ОПИОИДНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ:

1. Лечение метадоном: в начале лечения пациент должен приходить за препаратом в клинику почти каждый день (обычно 5–6 раз в неделю), постепенно, в течение года, частоту визитов уменьшают до 1 раза в неделю. Начальная доза составляет, как правило, 30–40 мг/сут и постепенно увеличивается до поддерживающей дозы, равной 80–120 мг/сут.
2. Лечение бупренорфином: требования к врачу: 1) 8-часовой курс обучения, 2) регистрация в DEA (Управлении по борьбе с наркотиками) и 3) не более 30 пациентов у одного врача. Стандартная начальная доза составляет 12–24 мг 1 раз в сутки, максимальная доза составляет 32 мг/сут.
3. Налтрексон: только при отсутствии возможности лечения метадоном или бупренорфином.

Зависимость от кокаина: препаратов, одобренных для лечения кокаиновой зависимости, нет. Немедикаментозные способы лечения включают программу «12 шагов» и иглоукалывание.

Бензодиазепины: детоксификация.

Метамфетамин: возможен некоторый лечебный эффект от применения бупропиона, модафинила и баклофена.

Таблица 7.23. Детоксификация

Препараты (вещества)	Лечение
Седативные, снотворные, алкоголь, бензодиазепины и барбитураты	Бензодиазепины длительного действия: хлордиазепоксид (*Либриум*), диазепам (*Валиум*).
Алпразолам (Ксанакс)	Заменить на клоназепам и постепенно снижать дозу.
Кокаин	Часты попытки суицида; может потребоваться кратковременная госпитализация.
Опиаты	Клонидин при нарушениях со стороны вегетативной нервной системы. Бупренорфин или метадон с постепенным снижением дозы; дицикломин при расстройстве ЖКТ.

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Исследование PACS (Pulmonary Complications of HIV Infection Study — «Исследование осложнений со стороны легких при ВИЧ-инфекции») было основным крупным исследованием болезней легких у ВИЧ-инфицированных до начала эпохи ВААРТ. Это было проспективное обсервационное исследование на базе шести исследовательских центров с участием 1130 ВИЧ-инфицированных пациентов и контрольной группы из 167 подобранных по факторам риска не инфицированных ВИЧ пациентов (*Am Rev Resp Dis* 1990; 141:1356; *NEJM* 1995; 333:845; CID 1999; 29:536). Показатели частоты пневмоцистной и бактериальной пневмоний были почти одинаковыми (5,5 и 5,1 на 100 пациенто-лет соответственно). Из 252 случаев бактериальной пневмонии: 1) чаще всего возбудителями являлись *S. pneumoniae* (36 случаев), *S. aureus* (13 случаев), *H. influenzae* (12 случаев) и *P. aeruginosa* (6 случаев); 2) на фоне химиопрофилактики пневмоцистной пневмонии частота бактериальной пневмонии снизилась на 67%; 3) показатели частоты развития пневмоний коррелировали с количеством лимфоцитов CD4, однако у 33% заболевших пневмонией количество лимфоцитов CD4 было >200 мкл$^{-1}$.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Недавно был проведен ретроспективный анализ данных, собранных в исследовании Veterans Aging Cohort Study — Virtual Cohort («Когортное исследование старения ВИЧ-инфицированных ветеранов армии США — Виртуальная когорта») за 1999–2007 гг. В анализ вошли данные 33 420 ВИЧ-инфицированных ветеранов армии США, которые сравнивались с данными 66 840 не инфицированных ВИЧ людей, подобранных по возрасту, полу, расовой и этнической принадлежности (*Am J Respir Crit Care* 2011; 183:388). Исходные показатели в группе ВИЧ-инфицированных: медианный возраст 45 лет; медиана количества лимфоцитов CD4 — 264 мкл$^{-1}$; доля мужчин — 98%; вирусная нагрузка <400 копий/мл — 14%; доля ПИН — 23%; доля инфицированных вирусом гепатита С — 30%; доля получающих АРТ — 65%; доля лиц, когда-либо куривших табак — 80%. Исходные показатели осложнений со стороны легких перечислены в таблице 7.24.

Показатели заболеваемости бактериальной пневмонией, ХОБЛ, туберкулезом, легочной гипертензией и интерстициальным фиброзом легких оказались существенно выше у ВИЧ-инфицированных после коррекции с учетом вмешивающихся факторов (см. таблицу 7.25). Исследователи подчеркивают, что риск развития этих осложнений со стороны легких также коррелировал с возрастом и курением. У пациентов старше 45 лет ВИЧ-инфекция и курение по отдельности способствовали старению иммунной системы, что клинически проявлялось развитием осложнений.

Таблица 7.24. Исходные заболевания легких у 33 420 ВИЧ-инфицированных пациентов

	ВИЧ-инфицированные n=33 420	Контрольная группа n=66 840
Рак легкого	0,55%	0,38%*
Легочная гипертензия	0,20%	0,16%
Интерстициальный фиброз легких	0,37%	0,10%*
Бактериальная пневмония	7,5%	1,1%*
Пневмоцистная пневмония	5,3%	0*
Туберкулез	2,0%	0,14%

*$p < 0{,}001$

Таблица 7.25. Осложнения со стороны легких у 33 420 ВИЧ-инфицированных пациентов (*Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:388)

	Заболеваемость на 1000 пациенто-лет*	
	ВИЧ+	ВИЧ-
Бактериальная пневмония	28,0	5,8
Пневмоцистная пневмония	9,9	0,02
Туберкулез	4,5	0,6
ХОБЛ	20,3	17,5
Легочная гипертензия	1,2	0,8
Интерстициальный фиброз легких	0,9	0,6

* Все разницы показателей статистически значимы ($p \leq 0{,}01$)

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (см. *Adv Cardiol* 2003; 40:197; *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 77:108)

ПАТОГЕНЕЗ: возможно, существует генетическая предрасположенность (*Ann NY Acad Sci* 2001; 946:82)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. Развивается нечасто (0,5%); однако риск ее развития при ВИЧ-инфекции выше в 2500 раз по сравнению с частотой легочной гипертензии среди населения в целом (1–2 случая на миллион) (*Expert Rev Respir Med* 2011; 5:257; Chest 1991; 100:1268). Ретроспективный анализ данных когортного исследования Veterans Cohort Studyс участием 33 420 ВИЧ-инфицированных ветеранов армии США показал, что частота легочной гипертензии у ВИЧ-инфицированных составила 1,2/1000 пациенто-лет, в то время как в подобранной по возрасту контрольной группе она составила 0,8/1000 пациенто-лет (*Am Respir Crit Care Med* 2011; 183:388). В этом и других исследованиях не

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

было выявлено зависимости между частотой возникновения легочной гипертензии и количеством лимфоцитов CD4, а полученные данные о роли АРТ существенно различаются (*Clin Microbiol Infect* 2011; 17:25).

СИМПТОМЫ. Основной симптом — одышка. В исследовании 154 случаев легочной гипертензии среднее количество лимфоцитов CD4 на момент установления диагноза составило 352 ± 304 мкл$^{-1}$, средняя продолжительность ВИЧ-инфекции от момента ее выявления — 4,3 года, средний возраст — 35 лет. Основные клинические проявления включали одышку (93%), отеки стоп (18%), обмороки (13%) и повышенную утомляемость (11%) (*HIV Med* 2010; 11:620).

ДИАГНОСТИКА. На рентгенограммах грудной клетки выявляется расширение легочного ствола или центральных легочных сосудов (на ранних стадиях), выраженная дилатация правого желудочка и правого предсердия (на поздних стадиях). При эхокардиографии обнаруживаются расширенные правое предсердие и правый желудочек ± недостаточность трехстворчатого клапана. Систолическое давление в легочной артерии, измеренное допплеровским методом, превышает 30 мм рт. ст. Лучшим диагностическим методом является катетеризация полостей сердца, выявляющая повышенное давление в легочной артерии (>25 мм рт. ст.) и в правом предсердии и нормальное давление заклинивания в капиллярах легких. При томографии легких и исследовании функции легких отклонений от нормы не выявляется.

ЛЕЧЕНИЕ (*Clin Microbiol Infect* 2011; 17:25; *HIV Med* 2010; 11:620)

- **АРТ**. По результатам некоторых исследований, на фоне АРТ состояние больных резко улучшается (*CID* 2004; 38:1178); однако результаты других исследований это не подтверждают (*CID* 2004; 39:1549; *Heart* 2006; 92:1164).
- **Илопрост:** ингаляции 2,5-5 мкг 6–9 раз в сутки (*Eur Repir J* 2004; 23:321).
- **Эпопростенол** (простациклин): начальная доза 2 нг/кг/мин (средняя доза 8 нг/кг/мин); в/в инфузия со скоростью 8–24 нг/кг/мин (*Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1433).
- **Силденафил** 25 мг/сут. Повышать дозу на 25 мг каждые 3–4 дня до 25 мг 4 раза в сутки (*AIDS* 2001; 15:1747; *AIDS* 2002; 16:1568; *NEJM* 2000; 343:1342). Учитывайте лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами.
- **Другие:** в исследованиях не было установлено пользы от применения мочегонных, антикоагулянтов и блокаторов кальциевых каналов (*HIV Med* 2010; 11:620).

ПНЕВМОНИЯ: см. *S. pneumoniae*, стр. 443.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: кашель, одышка, лихорадка ± отхождение мокроты.

ПАТОГЕНЕЗ. Единственное крупное проспективное клиническое исследование заболеваний легких у ВИЧ-инфицированных было прекращено до появления ВААРТ — в 1995 году (*Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155:72). За трехлетний период наблюдения (1992–1995 гг.) был выявлен 521 случай легочных инфекций: пневмоцистная пневмония — 45%, пневмонии, вызванные распространенными бактериями — 42%, туберкулез — 5%, ЦМВ — 4%, легочный аспергиллез — 2% и криптококкоз — 1%. Риск развития бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных был выше в 7,8 раза по сравнению с риском для населения в целом (*Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1523). Недавно были опубликованы результаты крупного ретроспективного анализа данных когортного исследования Veterans Aging Cohort Study — Virtual Cohort («Когортное исследование старения ВИЧ-инфицированных ветеранов армии США — Виртуальная когорта») за 1999–2007 гг., в котором сравнивались данные 33 420 ВИЧ-инфицированных ветеранов армии США и данные 66 840 не инфицированных ВИЧ людей, подобранных по возрасту, полу, расовой и этнической принадлежности (*Am J Resp Crit Care Med* 2011; 183:388). Частота возникновения бактериальной пневмонии в группе ВИЧ-инфицированных была в 5 раз выше, чем в контрольной группе. Бактериальную пневмонию у ВИЧ-инфицированных чаще всего вызывал *S. pneumoniae*; из других возбудителей пневмонии у ВИЧ-инфицированных чаще выявлялись *S. aureus* и *P. aeruginosa* (*NEJM* 1995; 333:845; *Ann Intern Med* 1986; 104:38; *Crit Care Med* 2001; 29:548; Akgun KM., *J Intensive Care Med* 2011; 26:151).

По-видимому, ВИЧ-инфицированные болеют гриппом наравне с остальным населением: не было выявлено ни повышения заболеваемости гриппом, ни увеличения тяжести его течения. В серии случаев заболевания гриппом во время эпидемии гриппа H1N1 в 2009 году был зарегистрирован один

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

случай летального исхода среди 88 госпитализированных по поводу гриппа пациентов с ВИЧ-инфекцией (*JAIDS* 2011; 56:e111). По данным из Калифорнии, доля ВИЧ-инфицированных среди всех госпитализированных по поводу гриппа пациентов составила 3% (22 из 1088 пациентов), а доля ВИЧ-инфицированных среди умерших от гриппа составила 4% (4 из 110 летальных исходов) (*JAMA* 2009; 302:1896).

- **Стадия ВИЧ-инфекции,** на основании количества лимфоцитов CD4 (см. таблицу 7.27).
- **Темп прогрессирования заболевания:** для бактериальных пневмоний (вызванных пиогенными бактериями) и гриппа характерно острое начало с быстрым прогрессированием симптомов. Пневмоцистная пневмония у ВИЧ-инфицированных пациентов прогрессирует медленно (до развития выраженной клинической картины проходит в среднем 3 недели).
- **Рентгенологические данные:** рентгенография органов грудной клетки позволяет выявить большинство заболеваний легких при ВИЧ-инфекции. В одном слепом исследовании с участием ВИЧ-инфицированных пациентов по изменениям на рентгенограммах был поставлен точный диагноз бактериальной пневмонии в 64% случаев, пневмоцистной пневмонии в 75% случаев и туберкулеза в 84% случаев (*Thor Imaging* 1997; 12:47). КТ с высоким разрешением представляет собой более дорогостоящий, но более чувствительный и точный метод диагностики, позволяющий выявить саркому Капоши в 90% случаев и пневмоцистную пневмонию в 94% случаях; прогностическая ценность отрицательного результата для исключения активного заболевания легких составляет 93% (*Ann Thor Med* 2010; 5:201). Описания отдельных заболеваний приведены ниже.
  - ◊ Бактериальная пневмония: изменения такие же, как у лиц с сохранным иммунитетом; характерно уплотнение доли или сегмента легкого и быстрое прогрессирование патологического процесса.
  - ◊ Грипп: типичны двусторонние изменения с вовлечением нескольких долей легких, преимущественно в прикорневых областях и на периферии; наблюдается снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», участки уплотнения ткани легких или узелки (*Radiology* 2010; 255:252).
  - ◊ Пневмоцистная пневмония: изменения на рентгенограмме запаздывают по сравнению с клиническими симптомами. Типичные изменения: двусторонние симметричные прикорневые или диффузные инфильтраты по типу «матового стекла» или сетчатые. Часто формируются кисты и буллы, в том числе с развитием пневмоторакса. В 10% случаев изменения на рентгенограмме не выявляются (*CID* 2010; 30:S5).
  - ◊ Туберкулез: у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$ изменения на рентгенограмме не отличаются от типичных рентгенологических изменений у лиц с сохранным иммунитетом с реактивацией туберкулеза: происходит образование каверн в верхних долях легких. При более низких количествах лимфоцитов CD4 часто отмечается поражение нижних долей легких, участки уплотнения легочной ткани, плевральные выпоты, лимфаденопатия, каверны и (или) узелки. У 15% пациентов изменения на рентгенограмме органов грудной клетки не выявляются, однако на томограммах, сделанных с помощью КТ с высоким разрешением, обнаруживаются лимфаденопатия и асимметричные изменения по типу «дерево в почках» (*NEJM* 1999; 340:367; *J Thorac Imaging* 2002; 17:28).
  - ◊ Саркома Капоши: двусторонние прикорневые нижнедолевые сетчато-узелковые инфильтраты, иногда с типичными узелками в форме язычков пламени. Часто возникают плевральные выпоты (J *Comput Assist Tomogr* 1993; 17:60; *Ann Intern Med* 1985; 102:471).
  - ◊ Лимфома: четко отграниченные одиночные или множественные узелки, которые обычно крупные и располагаются на периферии (в отличие от элементв саркомы Капоши) (*Chest* 1996; 110:729).
- **Профилактика:** ТМП-СМК (см. схему 7.1) эффективно снижает вероятность возникновения ПП и бактериальных пневмоний, в том числе вызываемых *S. pneumoniae, Legionella, H. influenzae, S. aureus*. Противогриппозная вакцина, по-видимому, снижает риск гриппа (*Arch Intern Med* 2001; 161:441). Результаты вакцинации *Пневмоваксом*, полученные в разных исследованиях, существенно различаются (*BMJ* 2002; 325:292), и по данным систематического обзора 15 исследований был сделан вывод о том, что получены «умеренные данные в пользу применения этой вакцины», и о необходимости получения большего количества данных (Pederson R., *HIV Med* 2011; 12:323). Химиопрофилактика изониазидом существенно снижает риск развития туберкулеза (*JAMA* 2005; 293:2719).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Бактериальные пневмонии.** Наиболее часто пневмонию вызывают (в порядке убывания частоты) *S. pneumoniae, H. influenzae, P. aeruginosa* и *S. aureus* (*CID* 2006;43:90; *CID* 1996; 23:107; *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1309; *NEJM* 1995; 333:845; *JID* 2001; 184:268; *AIDS* 2002; 16:2361; *JAIDS* 1994; 7:823; *AIDS* 2003; 17:2109). На фоне ВИЧ-инфекции риск развития пневмококковой бактериемии возрастает в 150–300 раз. Гемофильные пневмонии обычно вызывают некапсулированные штаммы *H. influenzae* (*JAMA* 1992; 268:3350). *P. aeruginosa* вызывает пневмонии у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, часто сопровождается бактериемией и характеризуется рецидивирующим течением (*JAIDS* 1994; 7:823; *NEJM* 2010; 362:812).
- **Атипичные пневмонии:** у ВИЧ-инфицированных пациентов относительно редко развиваются пневмонии, вызванные *M. pneumoniae, C. pneumoniae* и *Legionella* (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:720; *NEJM* 1997; 337:682; *NEJM* 1995; 333:845; *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152:1309; *CID* 1996; 23:107; *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162:2063; *CID* 2004;40[suppl 3]:S150; *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22:473). Сравнение ВИЧ-инфицированных пациентов с легионеллезом (n=15) и пневмоцистной пневмонией (n=46) показало, что в большинстве случаев у пациентов были другие предрасполагающие факторы и количество лимфоцитов CD4 было выше (*Scand J Infect Dis* 2007; 39:122).

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- **Исследование спонтанно отделяемой мокроты.** Диагностическая ценность неочевидна, в частности, ввиду несовершенства методик сбора и транспортировки образцов мокроты и приготовления мазков.
- **Исследование спонтанно отделяемой мокроты на *M. tuberculosis*.** Трехкратное исследование мокроты на кислотоустойчивые бактерии позволяет диагностировать туберкулез в 50–60% случаев (*Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164:2020). ПЦР дает возможность диагностировать туберкулез с чувствительностью 98% и специфичностью 99% по сравнению со стандартным бактериологическим методом и вскоре полностью заменит эту старую методику (*NEJM* 2010; 383:1005)
- **Исследование индуцированной мокроты.** Рекомендуется в качестве альтернативы пациентам, у которых количество спонтанно отделяемой мокроты недостаточно для проведения исследования на кислотоустойчивые бактерии, и в качестве альтернативы исследованию смывов из бронхов, получаемых при бронхоскопии, для диагностики пневмоцистной пневмонии. Исследования мазков индуцированной и спонтанно отделяемой мокроты на туберкулезные бактерии характеризуются практически одинаковой чувствительностью. Чувствительность исследования мазков индуцированной мокроты на пневмоцисты составляет 56% (*Eur Resp J* 2002; 20:982). ПЦР обладает достаточной чувствительностью, однако бессимптомное носительство *P. jiroveci* ограничивает специфичность данного метода (*Proc Am Thorac Soc* 2011; 8:17; *JCM* 2011; 49:1872).
- **Бронхоальвеолярный лаваж (бронхоскопия).** Позволяет установить диагноз пневмоцистной пневмонии в 95% случаев; эта методика по диагностической ценности приближается к открытой биопсии легких (*JAMA* 2001; 286:2450). В отношении обнаружения *M. tuberculosis* диагностическая ценность исследования бронхоальвеолярных смывов и исследования спонтанно отделяемой мокроты практически одинакова (см. выше). Что касается других возбудителей бактериальных пневмоний, исследование бронхоальвеолярных смывов не имеет преимуществ перед исследованием спонтанно отделяемой мокроты.
- **Прочие диагностические методики.** При атипичном течении легочной инфекции или отсутствии ответа на терапию можно провести анализы для определения легионеллезного антигена в моче, антигена *H. capsulatum* в сыворотке крови и моче, криптококкового антигена в сыворотке крови, а также компьютерную томографию и бронхоскопию с биопсией.

ЭМПИРИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

(клинические стандарты IDSA/ATS 2007 года) (*CID* 2007; 44 Suppl 4:S27)

- **Амбулаторно:** доксициклин или макролид (азитромицин или кларитромицин). (клинические стандарты IDSA по лечению внебольничных пневмоний; *CID* 2007; 44 Suppl 2:S27).
- **Наличие сопутствующих заболеваний или лечение антибиотиками в течение предшествующих 90 дней:** фторхинолон для лечения инфекций дыхательных путей (левофлоксацин или моксифлоксацин).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Лечение в стационаре:** фторхинолон для лечения инфекций дыхательных путей (моксифлоксацин или левофлоксацин) или комбинация бета-лактама (цефотаксима или цефтриаксона или ампициллин-сульбактама) с макролидом (как правило, азитромицином).
- **Госпитализация в блок интенсивной терапии:** либо комбинация бета-лактама с макролидом, либо комбинация бета-лактама с фторхинолоном для лечения инфекций дыхательных путей.
- **Предполагаемый диагноз пневмоцистной пневмонии:** добавить ТМП-СМК или другую схему лечения пневмоцистной пневмонии. Необходимо отметить, что ТМП-СМК не подходит для эмпирического лечения внебольничной пневмонии, вызванной любым распространенным бактериальным возбудителем, поэтому в этой клинической ситуации необходимы комбинированная терапия и интенсивное диагностическое обследование: анализ индуцированной мокроты и (или) бронхоскопия, посев мокроты и микроскопия окрашенных по Граму мазков, анализы мочи на наличие антигенов *S. pneumonia* и *Legionella*.

Таблица 7.26.Предположения об этиологии пневмонии по характеру изменений на рентгенограмме легких (Ann Thorac Med 2010; 5:201)

Изменения	Характерно для	Не характерно для
Затенение (уплотнение ткани легкого)	пиогенных бактерий, саркомы Капоши, криптококкоза	*Nocardia, M. tuberculosis, M. kansasii, Legionella, B. bronchiseptica*
Сетчато-узелковые инфильтраты	*P. jiroveci, M. tuberculosis,* гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза	саркомы Капоши, токсоплазмоза, ЦМВ, лейшманиоза, лимфоидной интерстициальной пневмонии
Узелки	*M. tuberculosis,* криптококкоза	саркомы Капоши, *Nocardia*, пневмоцистной пневмонии
Каверны	*M. tuberculosis, S. aureus* (ПИН), *Nocardia, P. aeruginosa*, криптококкоза, кокцидиоидомикоза, гистоплазмоза, аспергиллеза, анаэробной инфекции	*M. kansasii,* МАК-инфекции, *Legionella, P. jiroveci,* лимфомы, *Klebsiella, Rhodococcus equi*
Увеличение прикорневых лимфоузлов	*M. tuberculosis*, гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, лимфомы, саркомы Капоши	*M. kansasii,* МАК-инфекции
Плевральный выпот	пиогенных бактерий, саркомы Капоши, *M. tuberculosis*, застойной сердечной недостаточности, гипоальбуминемии	криптококкоза, МАК-инфекции, гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, аспергиллеза, анаэробной инфекции, *Nocardia*, лимфомы, токсоплазмоза, первичной экссудативной лимфомы
Лимфаденопатия	*M. tuberculosis*	криптококкоза, рака легких

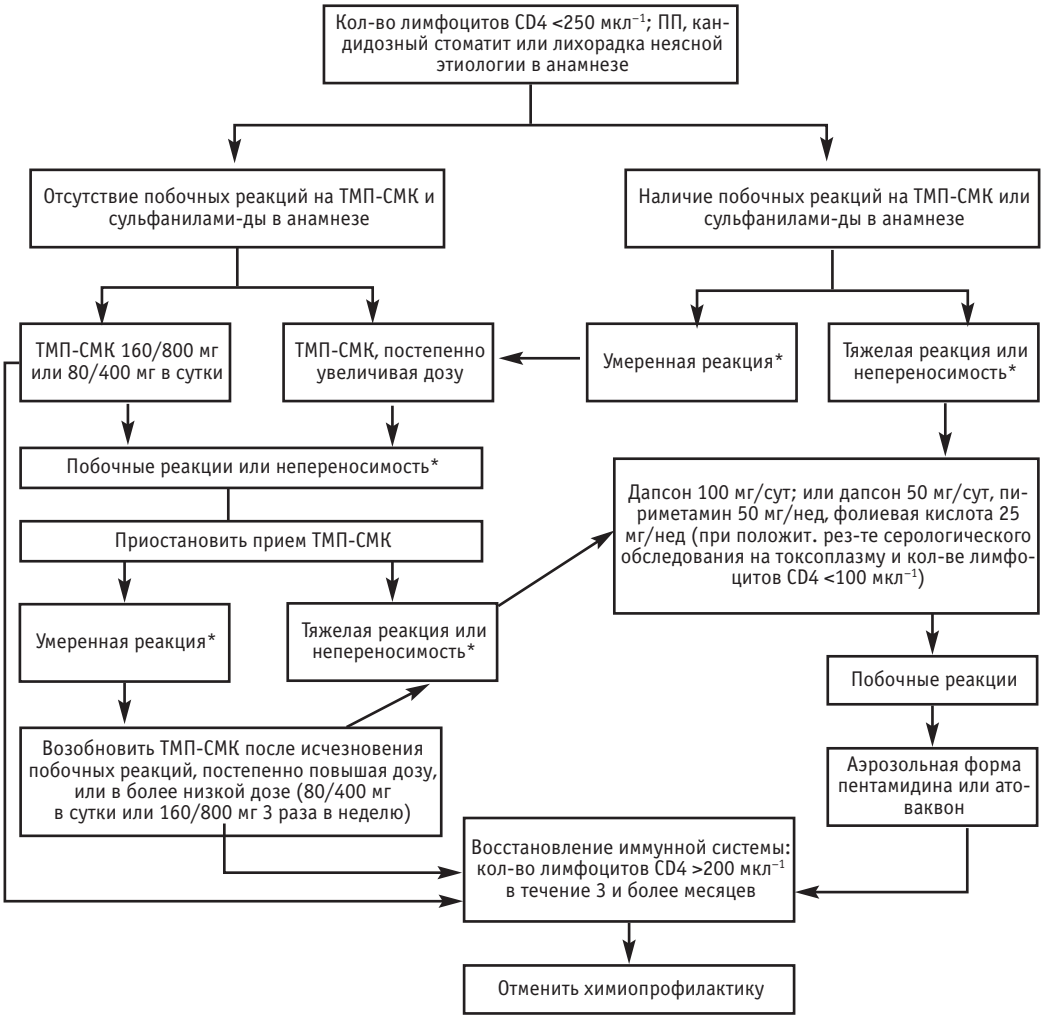
Таблица 7.27. Предположения об этиологии пневмонии по количеству лимфоцитов CD4

Количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$	*S. pneumoniae, M. tuberculosis, S. aureus* (у ПИН), вирус гриппа, неходжкинская лимфома
Количество лимфоцитов CD4 50–200 мкл$^{-1}$	Вышеперечисленные + *P. jiroveci,* криптококкоз, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, *Nocardia*, *M. kansasii,* саркома Капоши
Количество лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$	Вышеперечисленные + *P. aeruginosa, Aspergillus,* МАК-инфекция, ЦМВ

к

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Схема 7.1. Профилактика пневмоцистной пневмонии



* **Тяжелая побочная реакция:** крапивница, отек Квинке, синдром Стивенса–Джонсона или лихорадка.
Непереносимость: расстройство ЖКТ, кожная сыпь, сопровождающаяся зудом.
Умеренная реакция: пациент может принимать препарат при проведении интенсивной симптоматической терапии и/или в более низкой дозе.

Курение: рекомендации по избавлению от никотиновой зависимости: см. таблицу 7.28.

Результаты многочисленных исследований показывают, что 40–70% ВИЧ-инфицированных взрослых являются активными курильщиками (*HIV Med* 2011; 12:412). В исследовании Veterans Administration Study of HIV infection («Исследование ВИЧ-инфекции при Управлении делами ветеранов США») (n = 1034) была обнаружена корреляция между показателями смертности и курением (относительный риск смерти для активных курильщиков составляет 2,3) (*AIDS Educ Prev* 2009; Suppl A:40). Поэтому отказ от курения приносит огромную пользу любому человеку, но особенно ВИЧ-инфицированному.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.28. Отказ от курения

Препарат	Схема приема	Продолжительность	Побочные эффекты	Дополнительные сведения
Варениклин (таблетки) (*Чампикс*)	С 1-го по 3-й день: 0,5 мг x1 раз в сутки С 4-го по 7-й день: 0,5 мг x2 раза в сутки С 8-го дня до окончания 12–14 недель терапии: 1 мг x2 раза в сутки	12–24 недели	Тошнота, расстройства сна, запор и (или) головная боль	Принимать в течение 12 недель, если через 12 недель пациент бросил курить, то продолжать прием препарата до окончания 24 недель, чтобы устранить симптомы длительной абстиненции
Неникотиновая медикаментозная терапия				
Бупропион (*Веллбутрин* SR, *Зибан*)	150 мг/сут в течение трех дней, затем 150 мг x2 раза в сутки	От 7–12 недель до 6 месяцев (для профилактики абстинентного синдрома)	Бессонница, сухость во рту, повышенная возбудимость	Начинают прием за неделю до полного отказа от курения; препарат легко принимать
Нортриптилин	75–100 мг/сут	12 недель	Седативный эффект, сухость во рту, головокружения	Начинают прием за 10–28 дней до полного отказа от курения в дозе 25 мг/сут; дозу препарата постепенно повышают с учетом переносимости препарата
Клонидин	0,1–0,3 мг x2 раза в сутки	3–10 недель	Сухость во рту, седативный эффект, головокружения	Побочные эффекты развиваются часто
Заместительная терапия никотином				
Никотиновые пластыри (*Никодерм*, *Никотрол*)	Пластыри, содержащие 7, 14 или 21 мг никотина, на 24 часа или 15 мг на 16 часов в сутки	8–10 недель	Бессонница, раздражение кожи	Начинают с пластыря, содержащего 21 мг никотина (1 пластырь на 24 часа в сутки в течение 4 недель). Продается без рецепта. Пластырь обеспечивает постоянную дозу никотина, однако пациент не может регулировать дозу.
Жевательная резинка с никотином (жевательная резинка *Никоретте*)	2 мг, если пациент выкуривал <25 сигарет в сутки 4 мг, если пациент выкуривал >25 сигарет в сутки	8–12 недель	Повреждение зубов, диспепсия	Продается без рецепта. Пациент может подобрать себе необходимую дозу; пациент должен правильно жевать резинку
Леденцы с никотином	2 мг, если пациент выкуривал <25 сигарет в сутки 4 мг, если пациент выкуривал >25 сигарет в сутки	3–6 мес	Головная боль, тошнота, кашель	1 леденец каждые 1–2 часа в течение 6 недель, затем каждые 2–4 часа в течение 3 недель, затем каждые 4–8 часов в течение 3 недель, затем по мере необходимости
Никотрол (ингалятор)	6–16 картриджей в сутки (в каждом картридже 4 мг никотина)	3–6 мес	Раздражение слизистой рта, кашель	Доза регулируется пациентом; необходимость частого использования
Назальный спрей (*Никотрол NS*)	1–2 дозы/час (0,5 дозы в каждую ноздрю)	3–6 мес	Раздражение слизистой носа, кашель	Доза регулируется пациентом; быстрое высвобождение большой дозы никотина

* Приведено с изменениями из руководства Института по изучению СПИДа штата Нью-Йорк «Избавление от никотиновой зависимости ВИЧ-инфицированных пациентов», www.mmhiv.com/link/NYSD-Smoking.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Скрининговое обследование для оценки риска возникновения заболевания почек: этническая принадлежность, семейный анамнез, количество лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка ВИЧ, прием нефротоксических препаратов (в настоящее время и в прошлом), сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, диабет, гепатит С).
- Рекомендуется определять креатинин сыворотки крови (в составе стандартного биохимического анализа крови) при первичном обследовании, каждые 6–12 месяцев до начала АРТ, перед началом АРТ, затем через 2–8 недель после начала АРТ, потом снова каждые 6–12 месяцев. Общий анализ мочи рекомендуется выполнять при первичном обследовании и перед началом АРТ, затем каждые 6 месяцев, если пациент получает TDF, и каждые 12 месяцев, если он не получает TDF (клинические стандарты DHHS 2011 года) (*CID* 2004; 40:1559). Скрининговое обследование наиболее важно для пациентов из группы риска развития ВИЧ-АН или другого заболевания почек.
  - ◊ Общий анализ мочи при первичном обследовании и перед началом АРТ, затем каждые 6 месяцев, если пациент получает TDF, и каждые 12 месяцев, если он не получает TDF.
  - ◊ Ежегодное скрининговое обследование пациентам из групп высокого риска (афроамериканцы, количество CD4 лимфоцитов <200 мкл$^{-1}$ или РНК ВИЧ >4000 копий/мл) и пациентам с заболеваниями, приводящими к патологии почек (сахарный диабет, артериальная гипертензия, вирусный гепатит С), или получающим TDF (*CID* 2004; 40:1559).
  - ◊ При обнаружении протеинурии >1+ (при помощи тест-полоски): оценить протеинурию количественно, определив отношение концентрации белка к концентрации креатинина в разовой порции мочи. В норме отношение белок: креатинин ≤ 0,2; отношение белок: креатинин, равное единице, соответствует 1 грамму белка, а отношение, равное 2 или 3, свидетельствует о нефротическом синдроме, предположительной причиной которого служит гломерулонефрит.
  - ◊ Хроническое заболевание почек — заболевание почек длительностью более трех месяцев.
  - ◊ Формулы Кокрофта-Голта для вычисления клиренса креатинина (можно пользоваться онлайн-калькуляторами):

Мужчины

$$\frac{\text{Масса (кг) x (140–возраст в годах)}}{\text{72 x креатинин сыворотки крови (мг/дл)}}$$

Женщины

$$\frac{\text{Масса (кг) x (140–возраст в годах)}}{\text{72 x креатинин сыворотки крови (мг/дл)}} \text{ x } 0{,}85$$

  - ◊ Хроническое заболевание почек: провести ультразвуковое обследование для обнаружения камней в почках и оценки размеров почек.

Уменьшенный размер почек: <9 см — часто тяжелое заболевание почек.

Увеличенный размер почек: ВИЧ-АН (неспецифический признак).

  - ◊ Другие виды исследований: анализы на ВГВ и ВГС, уровень комплемента, антиядерные антитела, криоглобулины, уровни иммуноглобулинов, уровень глюкозы крови, электрофорез сыворотки крови и мочи.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ. Консорциум, в который входят 19 центров трансплантации в США, сообщил о трехлетних результатах трансплантаций почки ВИЧ-инфицированным (2003–2009 гг.) (*NEJM* 2010; 363:2004).

- ◊ Критерии: 1) количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$; 2) вирусная нагрузка ВИЧ <50 копий/мл (*Amplicor HIV-1*, Roche) или <75 копий/мл (*bDNA Versant 3.0*, Bayer) на фоне приема одной и той же схемы АРТ в течение 16 недель, предшествующих трансплантации; 3) отсутствие в анамнезе ПМЛ, криптоспоридиоза, лимфомы ЦНС и висцеральной формы саркомы Капоши; 4) пациентам с гепатитами В и С требовалось выполнить биопсию печени для исключения цирроза.
- ◊ Исходные данные для 150 пациентов: медианный возраст 46 лет, медиана количества лимфоцитов CD4 — 534 мкл$^{-1}$, доля пациентов с гепатитом С — 19%, доля пациентов с гепатитом В — 3%; причины почечной недостаточности: артериальная гипертензия — 25%, ВИЧ-АН — 24%.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

◊ Результаты
— Выживаемость пациентов: 1 год — 94%; 3 года — 88%.
— Выживаемость трансплантата: 1 год — 90%; 3 года — 74%.
— Частота отторжения: 31%.
— Прогрессирование ВИЧ-инфекции: 5 случаев развития СПИД-индикаторных осложнений.

◊ Выводы: трансплантация почки «вполне возможна» у данной категории пациентов. Показатели выживаемости пациентов и трансплантата ниже, чем у пациентов, не инфицированных ВИЧ, но выше, чем у пациентов >6 5 лет. Отмечалась неожиданно высокая частота отторжения трансплантата (в 2–3 раза выше, чем у пациентов, не инфицированных ВИЧ).

- **Острая почечная недостаточность (ОПН).** Определяется как повышение уровня сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл за 48 часов или снижение объема мочи до <0,5/мл/кг/час в течение 6 часов. По данным литературы, заболеваемость ОПН составляет 6 случаев на 100 пациенто-лет (*Kidney Int* 2005; 67:1526). Наиболее частыми причинами ОПН у ВИЧ-инфицированных являются ВИЧ-АН, ТТП, криоглобулинемия как осложнение вирусного гепатита С, нефротоксическое действие лекарственных препаратов (*CID* 2006; 42:1488). Риск развития ОПН повышается при сахарном диабете, хроническом заболевании почек или печени и гепатите (*AIDS* 2006; 20:561). В одном исследовании, в котором анализировались данные 2274 пациентов, было установлено, что риск намного выше при количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$ (отношение шансов равно 7), при этом прием АРТ >3 месяцев уменьшает риск более чем в 10 раз (*CID* 2008; 47:242). Из лекарственных препаратов ОПН у ВИЧ-инфицированных чаще всего вызывают аминогликозиды, амфотерицин, цидофовир, фоскарнет, пентамидин, ТМП-СМК и высокие дозы ацикловира. Из антиретровирусных препаратов причиной ОПН могут служить индинавир. вызывающий кристаллурию (*JAIDS* 2003; 32:135), и тенофовир, вызывающий острый некроз почечных канальцев (*CID* 2006; 42:283). В недавно опубликованной статье о случаях ОПН среди амбулаторных пациентов было показано, что причины ОПН были совершенно разными и включали преренальную азотемию (38%), острый канальцевый некроз (20%) и нефротоксическое действие лекарственных препаратов (15%) (*HIV Ther* 2010; 4:589; *Kidney Int* 2010; 78:478). Анализ данных 29 пациентов с ОПН на фоне острого интерстициального нефрита показал, что у большинства пациентов это состояние было вызвано приемом НПВС или ТМП-СМК (*Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:798). Антиретровирусные препараты способствовали развитию ОПН только у трех пациентов, однако ни у кого из них не было классической триады симптомов, включающей лихорадку, сыпь и пиурию.
- **Хроническая болезнь почек (ХБП):** протеинурия обнаруживается у 5% ВИЧ-инфицированных пациентов (*AIDS* 2007; 21:1003), и у 2–10% пациентов отмечается снижение СКФ. У пациентов негроидной расы наиболее частой причиной таких изменений является ВИЧ-АН (см. ниже). У пациентов других рас распространенной причиной таких нарушений является болезнь почек иммунокомплексной природы (*Kidney Int* 1993; l44L1327); другие часто встречающиеся причины включают диабет, артериальную гипертензию, IgA-нефропатию, гепатит С, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит и т. д.
- **АРТ-ассоциированное поражение почек:** из нефротоксичных антиретровирусных препаратов наиболее часто поражение почек вызывает TDF, который может приводить к развитию ОПН и ХБП (см. стр. 365). IDV может вызывать ОПН вследствие кристаллизации и развития интерстициального нефрита (*AIDS* 1998; 12:2433; *Ann Pharmacother* 1998; 32:843). ATV также кристаллизуется в почках и может вызывать интерстициальный нефрит (*Antivir Ther* 2011; 16:119; *AIDS* 2011; 24:2239). В когортном исследовании EuroSIDA с участием 6843 пациентов было установлено, что ХБП развивается на фоне приема TDF, IDV, ATV и LPV/r; каждый дополнительный год приема TDF повышает риск развития ХБП на 16% , а каждый дополнительный год приема ATV повышает риск развития ХБП на 22%; при одновременном применении ATV и TDF риск развития ХБП возрастает на 41% в год (*AIDS* 2010; 24:1667).
- **Этнические и расовые различия:** хроническая почечная недостаточность, определяемая как снижение СКФ до уровня <60 мл/мин/1,7 м^2 (*Ann Intern Med* 2003; 139:137), встречается у ВИЧ-инфицированных относительно часто; по данным одного исследования, заболеваемость составляет 11 случаев/1000 пациенто-лет (*JID* 2008; 197:1548). Тем не менее, у афроамериканцев после развития хронической почечной недостаточности риск ее прогрессирования до терминальной стадии намного выше (отношение шансов равно 17,7), при этом скорость падения СКФ выше в 6 раз (*JID* 2008; 197:1548). Данное расовое различие, по-видимому, не зависит от этиологии за-

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

болевания, хотя ВИЧ-АН наблюдается практически только у пациентов африканского происхождения (см. ниже). Необходимо отметить, что связь между принадлежностью к негроидной расе и частым развитием терминальной стадии почечной недостаточности была отмечена еще в самом начале эпидемии ВИЧ-инфекции (*NEJM* 1984; 310:669); эту особенность заметили сотрудники сети медицинских учреждений при Управлении делами ветеранов США (*J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2968). Терминальная стадия почечной недостаточности относительно редко развивается у пациентов, принадлежащих к европеоидной расе (*AIDS* 2007; 21:1119; *JID* 2008; 197:1490). В проведенном в Зимбабве исследовании с участием 3316 африканцев, получающих АРТ, было обнаружено, что через 96 недель у 52 (1,6%) пациентов СКФ снизилась до уровня <30 мг/мин/1,7 м^2 (*CID* 2008; 46:1271). Значимых корреляций с применением определенных антиретровирусных препаратов выявлено не было, хотя 74% пациентов получали TDF.

СОЧЕТАННАЯ ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С
(см. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1566)

ПАТОГЕНЕЗ: смешанная криоглобулинемия.

СИМПТОМЫ: пальпируемая пурпура, снижение уровня комплемента и нарушение функции почек с гематурией и протеинурией; может развиваться острая почечная недостаточность и (или) нефротический синдром (*J Hepatol* 2008; 49:613).

ДИАГНОСТИКА: 1) обнаружение вируса гепатита С (положительный результат иммуноферментного анализа + обнаружение РНК ВГС); 2) поражение почек с гематурией и протеинурией, выраженность которых может соответствовать диагностическим критериям нефротического синдрома; 3) снижение уровня комплемента; 4) обнаружение в почечном биоптате иммунных комплексов, содержащих антигены ВГС; 5) циркулирующие криоглобулины в крови ± биопсия элементов кожной сыпи.

ЛЕЧЕНИЕ. Метод выбора: комбинация пегилированного интерферона с рибавирином, но рибавирин не рекомендуется применять при клиренсе креатинина <50 мл/мин, поскольку в этом случае резко повышается риск побочных эффектов (например, развития гемолитической анемии). Некоторые специалисты рекомендуют применять в остром периоде заболевания кортикостероиды и плазмаферез. При прогрессировании почечной недостаточности и (или) протеинурии нефротического характера некоторые специалисты рекомендуют терапию циклофосфамидом или ритуксимабом (*Kidney Int* 2006; 69:436).

ГЕРОИНОВАЯ НЕФРОПАТИЯ (*CID* 2005; 40:1559)

ПАТОГЕНЕЗ: неизвестен, по всей видимости, обусловлен токсичным действием на эпителиальные клетки клубочков (*Am J Kidney Dis* 1995; 25:689).

ЧАСТОТА неизвестна, но снижается по мере повышения чистоты потребляемого героина. Частота выше среди афроамериканцев; в одном из исследований, включавшем 98 пациентов, на долю афроамериканцев пришлось 94% всех случаев почечной недостаточности (*JAMA* 1983; 250:2935).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с ВИЧ-ассоциированной нефропатией. Для героиновой нефропатии характерны: 1) гипертензия, 2) почки небольших размеров (УЗИ), 3) терминальная стадия почечной недостаточности наступает позже (через 20–40 месяцев и 1–4 месяца соответственно), 4) менее выраженная протеинурия, 5) другие патогистологические изменения в биоптате почки (*Semin Nephrol* 2003; 23:117).

ВИЧ-АССОЦИИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ (ВИЧ-АН)

ПАТОГЕНЕЗ неизвестен; по всей видимости, обусловлен поражением ВИЧ эндотелиальных и мезангиальных клеток клубочков (*NEJM* 2001; 344:1979; *Nat Med* 2002; 8:522). ВИЧ-АН обнаруживается практически только у пациентов африканского происхождения (*Kidney Int* 2004; 66:1145; *Am Kidney Dis* 2000; 35:884; *JID* 2008; 197:1548).

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. Анализ данных 3976 ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в Балтиморе, из которых 3332 пациента (78%) были афроамериканцами, показал, что заболеваемость терминальной почечной недостаточностью среди афроамериканцев составляет приблизительно 1

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

случай на 1000 пациенто-лет (*JID* 2008; 197:1548); по результатам ретроспективного анализа, проведенного в Великобритании, заболеваемость терминальной почечной недостаточностью среди представителей негроидной расы составила 0,6/1000 пациенто-лет (*CID* 2008; 46:1288). Анализ данных ВИЧ-инфицированных пациентов с исходно сниженными показателями СКФ выявил, что у 100 из 284 пациентов (35%) произошел переход в терминальную стадию почечной недостаточности, при этом 99 из 100 пациентов были афроамериканцами. Биопсии почек, выполненные у 73 пациентов, выявили ВИЧ-АН в 37 случаях (37%). К факторам риска развития ВИЧ-АН у афроамериканцев относятся стадия СПИДа и вирусная нагрузка >100 000 копий/мл, принадлежность к мужскому полу, наличие заболеваний почек у ближайших родственников (*CID* 2006; 42:1488; *Am J Kidney Dis* 1999; 34:254; *Am J Kidney Dis* 2000; 35:884) и потребление инъекционных наркотиков (*Kidney Int* 1987; 31:1678; *Kidney Int* 1990; 37:1325; *NEJM* 1987; 316:1062). По результатам одного крупного исследования был сделан вывод о том, что АРТ предупреждает развитие ВИЧ-АН, поскольку на фоне АРТ наблюдалось снижение заболеваемости ВИЧ-АН на 60% (*AIDS* 2004; 18:541). Однако по результатам другого анализа, включавшего 61 случай, было установлено, что успешное подавление репликации вируса на фоне АРТ способствует увеличению продолжительности жизни, но не влияет на прогрессирование заболевания почек (*CID* 2008; 46:1282) (см. ниже).

ДИАГНОСТИКА. Обнаружение протеинурии при первичном обследовании является чувствительным прогностическим фактором хронического заболевания почек (*Clin Nephrol* 2004; 61:1; *JAIDS* 2003; 32:2003). Типичные признаки: 1) практически все больные африканского происхождения; 2) наблюдается быстрый рост уровня креатинина; 3) нефротическая протеинурия (>3 г/сут); 4) определяемый уровень вирусной нагрузки ВИЧ (*Topics HIV Med* 2007; 14:164). Кроме того, характерны нормальное артериальное давление, увеличенные гиперэхогенные почки, отсутствие периферических отеков несмотря на гипоальбуминемию, поздняя стадия ВИЧ-инфекции и быстрое прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности в течение 1–4 месяцев (*Kidney Int* 1995; 48:311; *Am J Roentgenol* 1998; 171:713; *NEJM* 1987; 316:1062; *Semin Dialy* 2003; 16:233). Таким образом, типичные клинические проявления ВИЧ-АН: СКФ <60 мл/мин более трех месяцев, протеинурия >1,5 г в сутки, повышенная эхогенность паренхимы почек при отсутствии других причин почечной патологии (*CID* 2008; 46:1282). Для подтверждения диагноза необходима биопсия почки. В биоптате почечной ткани обнаруживаются признаки очагового сегментарного гломерулосклероза с повреждением канальцев и интерстициальной ткани. Рекомендация о проведении биопсии почек для диагностики ВИЧ-АН содержится в обзоре Национальных институтов здоровья (NIH), посвященном заболеваниям почек при ВИЧ-инфекции (*Ann Intern Med* 2003; 139:214). Анализ данных 55 ВИЧ-инфицированных пациентов с протеинурией более 3 г/сут, которым была выполнена биопсия почки, показал, что только у 29 пациентов (53%) была ВИЧ-АН, что подчеркивает необходимость проведения биопсии (*Am J Med* 2006; 118:1288). Коллабирующая гломерулопатия, характерный признак ВИЧ-АН, в настоящее время описана у не инфицированных ВИЧ пациентов с аутоиммунными заболеваниями (*Lupus* 2011; 20:866).

ЛЕЧЕНИЕ

- **АРТ:** Все пациенты должны получать АРТ независимо от количества лимфоцитов CD4. ВААРТ также, по-видимому, уменьшает риск развития ВИЧ-АН. Согласно результатам исследования, проводившегося в течение 12 лет, ВИЧ-АН развивалась у 7% афроамериканцев на стадии СПИДа, которые получали АРТ, и у 26% афроамериканцев на стадии СПИДа, которые не получали АРТ (*AIDS* 2004; 18:541). Предварительные данные, основанные на результатах биопсии почек, свидетельствуют об эффективности АРТ (*Lancet* 1998; 352:783; *Clin Nephrol* 2002; 57:335; *NEJM* 2001; 344:1979). Результаты некоторых исследований показывают резкое улучшение функции почек на фоне АРТ (*NEJM* 2001; 344:1971), однако оно может быть лишь временным (*AIDS Patient Care STD* 2000; 14:657); в ходе одного исследования было обнаружено, что после установления диагноза ВИЧ-АН АРТ практически не влияет на скорость прогрессирования заболевания до терминальной почечной недостаточности (*CID* 2008; 46:1282).
- **Диализ** (*Am J Kidney Dis* 1997; 29:549). В одной публикации сообщалось о том, что потребность в диализе возникает у трети больных с ВИЧ-АН в течение 1 месяца после установления диагноза (*Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2809).
- **Ингибиторы АПФ:** терапия каптоприлом в дозе 6,25–25 мг внутрь 3 раза в сутки и другими ингибиторами АПФ дает хорошие результаты и должна применяться у пациентов с неудовлетворительным ответом на АРТ (*Kidney Int* 2003; 64:1462; *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1140; *Am J Kidney Dis* 1996; 28:202).

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Кортикостероидные препараты:** преднизон в дозе 60 мг/сут в течение 2–11 недель, затем дозу снижают в течение 2–26 недель. Лечебный эффект от применения кортикостероидов, оцениваемый по степени улучшения функции почек и уменьшению протеинурии, бывает разным (*Am J Med* 1994; 97:145; *Kidney Int* 2000; 58:1253; *Semin Nephrol* 1998; 18:446). Считается, что данных, свидетельствующих о целесообразности применения кортикостероидов, пока недостаточно (*Clin Nephrol* 2002; 57:336).

ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ: к иммунокомплексным гломерулонефритам относятся постинфекционный гломерулонефрит, мембранозный нефрит, IgA-нефрит, фибриллярный гломерулонефрит, иммунотактоидная гломерулопатия и мембранопролиферативный гломерулонефрит (*Ann Intern Med* 2003; 139:214; *Kidney Int* 2005; 67:1381; *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:11; *CID* 2006; 42:1488).

ЧАСТОТА. По оценкам, развиваются у 15–80% ВИЧ-инфицированных (*CID* 2006; 42:1488). В отличие от ВИЧ-АН, у лиц африканского происхождения нет предрасположенности к этим заболеваниям.

ЛЕЧЕНИЕ: АРТ, ингибиторы АПФ и (или) кортикостероидные препараты (*Clin Nephrol* 2003; 60:187; *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2796).

Нефротоксические препараты (ATV — см. стр. 189, IDV — см. стр. 279, TDF — см. стр. 362).

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА: см. стр. 478.

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

СОКРАЩЕНИЯ НАЗВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

/r — ритонавир <400 мг/сут
3TC — ламивудин
ABC — абакавир
APV — ампренавир
ATV — атазанавир
AZT, ZDV — зидовудин
BCP — боцепревир
d4T — ставудин
ddI — диданозин
DLV — делавирдин
DRV — дарунавир
EFV — эфавиренз
EMB — этамбутол
ENF, T-20 — энфувиртид
ETR — этравирин
ETV — энтекавир
FPV — фосампренавир
FTC — эмтрицитабин
IDV — индинавир
INH — изониазид
LPV/r — лопинавир/ритонавир
MVC — маравирок
NFV — нелфинавир
NVP — невирапин
PZA — пиразинамид
RAL — ралтегравир
RBT — рифабутин
RIF — рифампицин
RPV — рилпивирин
RTV — ритонавир
SQV — саквинавир
TDF — тенофовир дизопроксила фумарат
TLV — телапревир
TPV — типранавир
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ИП — ингибиторы протеазы
НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОК — оральные контрацептивы
ПАСК — пара-аминосалициловая кислота
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ТМП-СМК — триметоприм-сульфаметоксазол
ЭПО — эритропоэтин

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Прочие сокращения

ACTG	— AIDS Clinical Trial Group (U.S.)	— Группа, проводящая клинические испытания в области лечения СПИДа (США)
AETC	— AIDS Education Training Center (U.S.)	— Центр просвещения и обучения по вопросам СПИДа (США)
ANRS	— French National Agency for AIDS Research (Agence National de recherche sur le SIDA)	— Французское национальное агентство исследований в области СПИДа
APRI	— AST-to-Platelet Ratio Index	— Индекс соотношения активности АСТ к количеству тромбоцитов
ART-CC	— ART Cohort Collaboration	— Исследовательская организация «Сотрудничество в области когортных исследований АРТ»
ASCUS	— Atypical squamous cells of undetermined significance	— Атипичные клетки плоского эпителия неопределенной значимости
AUC	— Area under the curve	— Площадь под кривой «концентрация-время»
CDC	— Center(s) for Disease Control and Prevention (U.S.)	— Центр(ы) контроля и профилактики заболеваний (США)
CHARTER	— CNS HIV Anti-Retroviral Therapy Effects Research	— Исследование влияния антиретровирусных препаратов на ВИЧ-инфекцию в ЦНС
CRF	— Circulating Recombinant Forms	— Циркулирующие рекомбинантные формы
CROI	— Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections	— Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям
D:A:D	— Data on Adverse events of HIV Drugs	— Исследование «Данные о побочных эффектах антиретровирусных препаратов»
DHHS	— Department of Health and Human Services	— Министерство здравоохранения и социального обеспечения (США)
DOT	— Directly observed therapy	— Прием препаратов в присутствии медработника
EC	— Enteric Coated	— Кишечнорастворимая оболочка
ER	— Extended release	— Замедленное высвобождение активного вещества
FDA	— Food and Drug Administration (U.S.)	— Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США)
FIB-4	— Hepatic Fibrosis score (F0–F4)	— Индекс тяжести фиброза печени (F0–F4)
FRAX	— Fracture Risk Assessment	— Формула для расчета величины риска переломов
FTA-ABS	— Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption	— Реакция абсорбции флюоресцирующих антител к трепонемам
GALT	— Gut Associated Lymphoid Tissue	— Лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта
HBIG	— Hepatitis B immune globulin	— Иммуноглобулин, обогащенный антителами к вирусу гепатита В
HCFA	— Health Care Financing Administration (U.S.)	— Управление по финансированию здравоохранения (США)
HSIL	— High-grade squamous intraepithelial lesion	— Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени тяжести
HTLV-1	— Human T-cell leukemia virus 1	— Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа (вирус Т-клеточной лейкемии человека 1-го типа)
HTLV-2	— Human T-cell leukemia virus 2	— Т-лимфотропный вирус человека 2-го типа (вирус Т-клеточной лейкемии человека 2-го типа)
IAS	— International AIDS Society	— Международное общество борьбы со СПИДом
IAS-USA	— International AIDS Society-USA	— Американское отделение Международного общества борьбы со СПИДом
IC_{50}	— Inhibitory concentration 50%	— Концентрация препарата, которая подавляет репликацию вируса на 50%
IDSA	— Infectious Diseases Society of America	— Американское общество инфекционистов
IGRA	— Interferon-Gamma Release Assay	— Метод диагностики туберкулеза с высвобождением гамма-интерферона
IOM	— Institute of Medicine (U.S.)	— Институт медицины (США)

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

LSIL	— Low-grade squamous intraepithelial lesion	— Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени тяжести
MACS	— Multicenter AIDS Cohort Study	— Многоцентровое когортное исследование СПИДа
MCV	— Mean cell volume	— Средний объем эритроцита
MDRD	— Modification of Diet in Renal Disease	— Формула для расчета скорости клубочковой фильтрации, разработанная в исследовании «Модификация диеты при патологии почек»
MDR-TB	— Multidrug-resistant tuberculosis	— Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
Medicare	—	— Государственная программа медицинского страхования США
MRSA	— Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	— Резистентные к метициллину *Staphylococcus aureus*
MSSA	— Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*	— Чувствительные к метициллину *Staphylococcus aureus*
NASBA	— Nucleic acid sequence-based amplification	— Изотермальная реакция транскрипционно опосредованной амплификации последовательностей нуклеиновой кислоты
NCEP	— National Cholesterol Education Program (U.S.)	— Национальная просветительская программа по борьбе с гиперхолестеринемией (США)
NCI	— National Cancer Institute (U.S.)	— Национальный онкологический институт (США)
NHLBI	— National Heart, Lung, and Blood Institute	— Национальный институт сердца, легких и крови
NIAID	— National Institute of Allergy and Infectious Diseases (U.S.)	— Национальный институт аллергии и инфекционных болезней (США)
NIH	— National Institute of Health (U.S.)	— Национальный институт здоровья (США)
NS	— Nasal spray	— Назальный спрей
PACTG	— Pediatric AIDS Clinical Trial Group (U.S.)	— Группа, проводящая клинические исследования в области лечения СПИДа у беременных и детей (США)
PHS	— Public Health Services (U.S.)	— Государственная служба здравоохранения (США)
RPR	— Rapid Plasma Reagin	— Экспресс-тест для выявления неспецифических реагиновых антител в плазме (к кардиолипиновому антигену)
SMART	— Strategies in Management of Anti-Retroviral Therapy	— Исследование «Стратегии проведения антиретровирусной терапии»
SOCA	— Study of the Ocular Complications of AIDS	— Исследование офтальмологических осложнений ВИЧ-инфекции
SR	— Slow release	— Медленное высвобождение; препараты пролонгированного действия
STEPS	— Systems for Thalidomide Education and Prescribing Safety	— Просветительская программа о талидомиде и соблюдении мер безопасности при его назначении
TLOVR	— Time to Loss of Virologic Response	— Время до потери вирусологического ответа
UNAIDS	— Joint United Nations Programme on HIV/AIDS	— Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС)
VA	— Veterans Administration	— Управление делами ветеранов США
VDRL	— Venerial Disease Research Laboratory	— Тест для выявления неспецифических реагиновых антител к кардиолипиновому антигену
VZIG	— Varicella-zoster immune globulin	— Иммуноглобулин, обогащенный антителами к вирусу varicella-zoster
XDR-TB	— Extensively drug-resistant tuberculosis	— Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

A-aDO$_2$ — альвеолярно-артериальная разница по кислороду
Al^{3+} — ионы алюминия
As-treated analysis — анализ лечебного эффекта — анализ данных только тех участников исследования, которые на момент регистрации результатов выполняли протокол исследования
Ca^{2+} — ионы кальция
Cl- — ионы хлора
HBcAg — антиген нуклеокапсида вируса гепатита В
HBeAg — антиген, отражающий активность ДНК-полимеразы вируса
HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В
IgA — иммуноглобулины класса А
IgE — иммуноглобулины класса Е
IgG — иммуноглобулины класса G
IgM — иммуноглобулины класса М
ITT (intent-to treat) analysis — анализ полной выборки в зависимости от исходно назначенного лечения (т.е. исходя из предположения, что все больные получили назначенное лечение) — подход, при котором данные обо всех участниках исследования анализируются в соответствии с тем, к какой группе они были отнесены первоначально, независимо от дальнейшего выполнения протокола исследования
K^{+} — ионы калия
KOH — гидроксид калия
Mg^{2+} — ионы магния
Na^{+} — ионы натрия

АД — артериальное давление
АКН — абсолютное количество нейтрофилов
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМК — азот мочевины крови
АНК — амплификация нуклеиновых кислот
АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
АРВ — антиретровирусный
АРТ — антиретровирусная терапия
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТН — антиретровирусная токсическая нейропатия
АФП — альфа-фетопротеин
БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж
БЦЖ — туберкулезная вакцина (бацилла Кальметта–Герена)
в/в — внутривенный, внутривенно
в/м — внутримышечный, внутримышечно
ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия
ВАД — ВИЧ-ассоциированная деменция
ВАНР — ВИЧ-ассоциированное нейрокогнитивное расстройство
ВВИГ — в/в иммуноглобулин
ВГА — вирус гепатита А
ВГВ — вирус гепатита В
ВГН — верхняя граница нормы
ВГС — вирус гепатита С
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВИЧ-АН — ВИЧ-ассоциированная нефропатия
ВЛПР — волосатая лейкоплакия полости рта
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПГ — вирус простого герпеса
ВПЧ — вирус папилломы человека
ВСВИС — воспалительный синдром восстановления иммунной системы
ВЧД — внутричерепное давление
ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр
Г-6-ФД — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим, нейпоген)
ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза
ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (лейкин, лейкомакс)
ГУС — гемолитико-уремический синдром
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ДИ — доверительный интервал (обычно 95%)
ДИЛС — диффузный инфильтративный лимфоцитарный синдром
дл — децилитр
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСН — дистальная сенсорная нейропатия
ДЭРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗППП — заболевания, передающиеся половым путем
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкин
ИМТ — индекс массы тела
ИППП — инфекции, передающиеся половым путем
ИТП — идиопатическая (иммунная) тромбоцитопеническая пурпура
ИФА — иммуноферментный анализ
кАРТ — комбинированная антиретровирусная терапия
кг — килограмм
КТ — компьютерная томография
КУБ — кислотоустойчивые бациллы
КФК — креатинфосфокиназа
л — литр
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЖ — левый желудочек
ЛНР — ВИЧ-ассоциированное легкое нейрокогнитивное расстройство
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛСД — диэтиламид лизергиновой кислоты
ЛЦР — лигазная цепная реакция
МАК — комплекс Mycobacterium avium
МАО — моноаминооксидаза
мг — миллиграмм
МДМА — 3,4-метилендиокси-метамфетамин (экстази)
МЕ — международные единицы
мес — месяц(ы)
МКПК — мононуклеарные клетки периферической крови
мл — миллилитр
мм рт. ст. — миллиметры ртутного столба
ммоль — миллимоль
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
МСК — мониторинг сывороточных концентраций
МСМ — мужчины, занимающиеся сексом с мужчинами
нг — нанограмм
нПКП — профилактика после контакта, не связанного с выполнением профессиональных обязанностей (не на рабочем месте)
НХЛ — неходжкинская лимфома
ОВДП — острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
ОИ — оппортунистические инфекции
ОПН — острая почечная недостаточность
ОТ-ПЦР — полимеразная цепная реакция с использованием обратной транскрипции
ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
п/к — подкожно
п/к — подкожно
ПАП-мазок — цитологическое исследование мазка с шейки матки по методике Папаниколау
ПВИ — папилломавирусная инфекция

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПГЛ — персистирующая генерализованная лимфаденопатия
ПИН — потребители инъекционных наркотиков
ПКП — постконтактная профилактика
ПЛ ЦНС — первичная лимфома центральной нервной системы
ПМК — псевдомембранозный колит
ПМЛ — прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
ПМР — передача ВИЧ от матери ребенку
ПН — периферическая нейропатия
ПП — пневмоцистная пневмония
пПКП — профилактика после контакта, связанного с выполнением профессиональных обязанностей (на рабочем месте)
ППМР — профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку
ПУВА-терапия — сочетанное использование лекарственных веществ растительного происхождения - псораленов (П) и спектра ультрафиолетового излучения с длиной волны 320-400 нм
ПФП — показатели функции печени
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РНК — рибонуклеиновая кислота
р-р — раствор
СД — сахарный диабет
СК — саркома Капоши
СМЖ — спинномозговая жидкость
СОЦ — средняя оптовая цена
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИ — скорость проведения (нервного) импульса
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
ССС — сердечно-сосудистое заболевание
сут — сутки
ТГ — триглицериды
ТГК — тетрагидроканнабинол
ТЕ — туберкулиновая единица
ТИА — тонкоигольная аспирация
ТМЛП — терапевтический мониторинг лекарственных препаратов
ТТГ — тиреотропный гормон
ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТТС — трансдермальная терапевтическая система
ТЭН — токсический эпидермальный некролиз
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФБС — фибробронхоскопия
ФГДС — фиброгастродуоденоскопия
ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХБП — хроническая болезнь почек
ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
ЦМВ — цитомегаловирус, цитомегаловирусный
ЦНС — центральная нервная система
ЦТЛ — цитотоксические Т-лимфоциты
ЧЭГ — чрескожная эндоскопическая гастростомия
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ — электрокардиограмма, электрокардиография
ЭМГ — электромиография
ЭПО — эритропоэтин
ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холецистопанкреатография

2012 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Информационные ресурсы по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным

Информационный сайт	Содержание сайта
AETC (Центр обучения и просвещения по вопросам СПИДа) http://www.aids-ed.org/aetc?page=cm-00-00	Клиническое руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным взрослым
AETC (Центр обучения и просвещения по вопросам СПИДа) http://www.aids-ed.org	Обучающие ресурсы, наборы слайдов, материалы для самообразования и проч.
AIDSInfo http://www.aidsinfo.nih.gov	Стандарты DHHS по проведению АРТ взрослым, детям и беременным
Centers for Disease Control (Центры по контролю и профилактике заболеваний) www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5514a1.htm?s_cid=rr5514a1_e	Рекомендации CDC по ВИЧ-инфекции
Clinical Care Options [Возможности оказания клинической помощи] http://www.clinicaloptions.com/	Обзоры, материалы для повышения квалификации медицинских работников, материалы конференций
HIV InSite http://www.hivinsite.org	Информационная база по ВИЧ-инфекции, лекарственные взаимодействия, данные об эпидемиологической ситуации в разных странах и проч.
HIV Web Study http://depts.washington.edu/hivaids/	Описания клинических случаев, таблицы и иллюстративный материал, подготовленные Вашингтонским университетом
Гиперлипидемия http://www.journals.uchicago.edu/doi/abs/10.1086/378131	Стандарты HIV MA (Медицинской ассоциации по ВИЧ-медицине) при IDSA (Американском обществе инфекционистов) и рекомендации ACTG
International AIDS Society-USA (Американское отделение Международного общества борьбы со СПИДом) http://www.iasusa.org/	Материалы для повышения квалификации медицинских работников, таблицы мутаций резистентности, клинические случаи
International Training and Education Center on HIV (Международный Центр обучения и просвещения по вопросам ВИЧ-инфекции) http://www.go2itech.org/	Международный Центр обучения и просвещения по вопросам ВИЧ-инфекции с обучающими материалами
Johns Hopkins HIV Guide (Руководство Джонса Хопкинса по ВИЧ-инфекции) http://www.hopkins-hivguide.org	Клиническая информационная база данных, карманные справочники, публикации, форум «вопросы и ответы»
Medscape HIV/AIDS http://www.medscape.com/hiv	Новости, освещение конференций, обзоры, материалы для повышения квалификации медицинских работников и проч.
Mental Health New York State Department of Health AIDS Institute (Институт СПИДа при Департаменте здравоохранения штата Нью-Йорк) www.hivguidelines.org/Content.aspx?pageID=261	Проблемы психического здоровья ВИЧ-инфицированных
The National HIV/AIDS Clinicians' Consultation Center (Национальный информационно-консультационный центр для врачей по вопросам. ВИЧ-инфекции и СПИДа) http://www.ucsf.edu/	Информационный ресурс для врачей от AETC, телефоны горячей телефонной линии для клинических консультаций и горячей телефонной линии по вопросам постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции
New York State AIDS Institute (Институт СПИДа при Департаменте здравоохранения штата Нью-Йорк) www.health.state.ny.us/diseases/aids/standards	Руководства по АРТ, по лечению осложнений со стороны органов и систем органов
Stanford University HIV Drug Resistance Database (база данных о резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам Стэнфордского университета) http://hivdb.stanford.edu/	Мутации резистентности и интерпретация результатов генотипирования
STD Guidelines [MMWR 2006; 55 (No. RR-11)] (руководство по лечению ЗППП) http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/rr5511.pdf	Руководство CDC по лечению ЗППП (2006 г.)
VA National HIV/AIDS Program (Национальная программа по ВИЧ/СПИДу Управления делами ветеранов, США) http://www.hiv.va.gov/	Информация для медицинских работников и пациентов