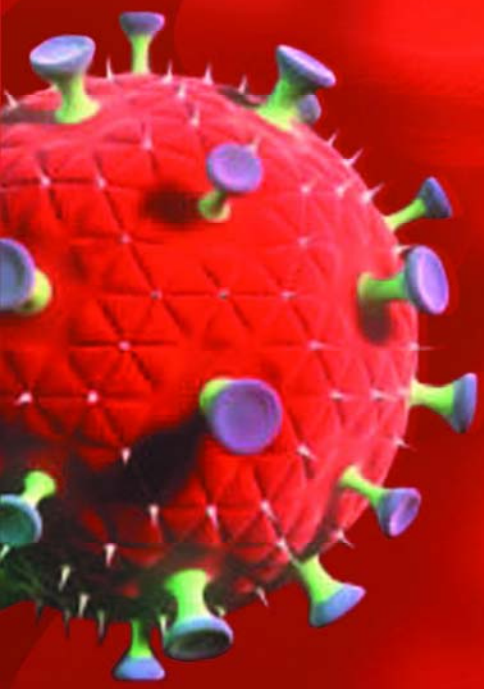


2009–2010

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

ДЖОН БАРТЛЕТТ
ДЖОЭЛ ГАЛЛАНТ
ПОЛ ФАМ

Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса

Москва, 2010

Клинические аспекты ВИЧ-инфекции

2009–2010

Джон Бартлетт, доктор медицины,

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

Джоэл Галлант, доктор медицины и философии,

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

Пол Фам, фармаколог,

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

Издано компанией Knowledge Source Solutions, LLC
Дарем, Северная Каролина
Соединенные Штаты Америки

www.MMHIV.com
www.knowledgesourcesolutions.com

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ББК 55.148

Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам
Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010. –М.: Р.Валент, 2010. – стр. 490
ISBN 978-5-93439-298-8

Содержащаяся в этой книге информация, касающаяся доз, показаний к применению и способов применения лекарственных препаратов, может отличаться от общепринятых рекомендаций или рекомендаций, утвержденных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) (США). Для получения полной информации о применении того или иного лекарственного препарата изучите вложенную в упаковку препарата аннотацию, составленную фармацевтической компанией-изготовителем.

© **2009 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 факсом профессору Джону Бартлетту в Университет Джонса Хопкинса, на кафедру инфекционных болезней, по номеру 410-614-8488 или по электронной почте reprint@mmhiv.org.

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, 2010 г.

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 медицинских наук, сотруднику кафедры и клиники онкологии, за консультации по вопросам, связанным со злокачественными новообразованиями при ВИЧ-инфекции;

Джин Андерсон, сотруднику кафедры и клиники акушерства и гинекологии, за консультации по вопросам, связанным с беременностью и мазками по Папаниколау;

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

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

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

Сиро Мартинсу, сотруднику кафедры и клиники дерматологии, за консультации по вопросам в области дерматологии;

Джастину Мак-Артуру, бакалавру медицины, бакалавру хирургии, магистру в области общественного здравоохранения, сотруднику кафедры и клиники неврологии, за консультации по вопросам, связанным с периферической нейропатией и ЦНС;

Марку Сулковски, сотруднику Центра гепатитов Джонса Хопкинса за консультации по вопросам, связанным с выявлением и лечением гепатитов B и C;

Гленну Трейсману, доктору медицинских наук, и **Эндрю Анджелино**, сотрудникам кафедры и клиники психиатрии, за консультации по вопросам в области психического здоровья.

Директор проекта: Дэвид Хадден
Главный редактор: Джанет Ландэй
Рецензенты: Дуг Блевинс, врач
Гленн Пирс
Кассандра Ричардс
Чарльз Коулмен, доктор наук
Составление указателя: Гленн Пирс
Дизайн обложки: Infodreamz
Дизайн страниц книги: ESOLPK

2009 © 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 материала, представленного в этой книге, однако рекомендации по оказанию помощи и лечению быстро меняются, и по некоторым вопросам может сформироваться иная точка зрения. Поэтому мы настоятельно рекомендуем врачам и другим специалистам сверять сведения, содержащиеся 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 Университета Джонса Хопкинса. Прежде чем назначать пациентам лекарственные препараты или рекомендовать применение каких-либо изделий, врачам рекомендуется проанализировать информацию из других источников, которыми они привыкли пользоваться в своей работе.

Электронная версия этой книги размещена на сайте **www.mmhiv.com.** Обновления в электронную версию будут внесены раньше, чем появится следующее печатное издание книги в 2010 году.

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

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

2009 © 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, Тиботек и Пфайзер.
Дата начала программы: июнь 2009 г.
Дата окончания программы: июнь 2010 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 проведения программ постдипломного медицинского образования для врачей.

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 научную достоверность предоставляемой информации.

Обоснование необходимости данной учебной программы: в книге «Клинические аспекты ВИЧ-инфекции» редакции 2009–2010 года отражены существенные изменения в лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, произошедшие с момента публикации предыдущего издания в 2007 году. Работа над последней редакцией была завершена в июле 2009 года, поэтому в нее не вошли изменения, внесенные в стандарты лечения позже. Обновления будут размещаться на сайте Информационной службы по вопросам ВИЧ-инфекции и СПИДа Джонса Хопкинса: www.hopkins-aids.edu.
Издание 2007 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 186 таблиц и более 300 новых ссылок на публикации и доклады, сделанные в 2007–2009 годах, что отражает усилия, приложенные авторами к тому, чтобы быть в курсе всех новейших научных достижений и открытий. Для этого авторы посещали основные научные конференции и систематически просматривали 42 тематических научных журнала. Приведенные в книге рекомендации основываются большей частью на федеральных стандартах США по антиретровирусной терапии для взрослых, по ведению беременности, по профилактике и лечению оппортунистических инфекций, по постконтактной профилактике у медицинских работников, по лечению ВИЧ-инфицированных с туберкулезом, гепатитом B и (или) C, а также по профилактике передачи инфекций, передающихся половым путем, их диагностике и лечению. 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 современных научных данных и личном профессиональном опыте, с учетом сведений, содержащихся в официальных руководствах и стандартах.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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

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

Цели обучения: по завершении обучения участники программы смогут:

- продемонстрировать понимание стандартов помощи ВИЧ-инфицированным;
- освоить основные принципы антиретровирусной терапии, в том числе показания к началу АРТ, правила выбора начальной схемы АРТ, показания к замене АРТ и правила 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 каждый 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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

Профессор Бартлетт сообщил о том, что за последние три года он был членом Консультативного совета по ВИЧ-инфекции (HIV Advisory Board) компании Пфайзер (Pfizer), Управляющего совета (Policy Board) компании Джонсон и Джонсон (J&J), Совета по мониторингу данных о безопасности лекарственных препаратов (Data Safety Monitoring Board) и Консультативного совета по научным вопросам (Scientific Advisory Board) компании Тиботек (Tibotec), Международного консультативного совета по ВИЧ-инфекции (International HIV Advisory Board) компании Мерк (Merck), а также получал гонорары от компаний Эбботт (Abbott) и Гилеад Сайнсиз (Gilead Sciences).

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

В течение последнего года профессор Галлант был членом консультативных советов компаний Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb), ГлаксоСмитКляйн (GlaxoSmithKline), Гилеад Сайнсиз (Gilead Sciences), Мерк (Merck), Пфайзер (Pfizer), РАПИД Фармасьютикалз (RAPID Pharmaceuticals) и Тиботек (Tibotec). Он входил в состав советов по мониторингу данных о безопасности лекарственных препаратов (Data Safety Monitoring Board) и комитетов по анализу конечных точек исследований (Endpoint Review Committies) компаний Гилеад Сайнсиз (Gilead Sciences) и Коронис (Koronis), а также получал оплату за консультационные услуги в Эбботт Лабораториз (Abbott Laboratories) и Джапан Тобакко (Japan Tobacco). Профессор Галлант получал гонорары от компании Монограм Биосайнсиз (Monogram Biosciences). Кроме того, компания Рош (Roche) предоставила финансовую поддержку Университету Джонса Хопкинса для проведения клинического исследования под руководством профессора Галланта.

Пол Фам, фармаколог,
научный сотрудник,
кафедра 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).

2009 © 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 выходит за пределы одобренного FDA содержания аннотаций к медицинским препаратам или инструкций по применению медицинских изделий.

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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

СОДЕРЖАНИЕ

1. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ 11

2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА 15

Типы и подтипы ВИЧ 15
Серологическое тестирование на ВИЧ 17
Обнаружение вируса 25
Количество лимфоцитов CD4 31
Исследования вируса на резистентность 36
Скрининговые лабораторные методы исследования 50

3. ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ: СРЕДСТВА АНТИМИКРОБНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ВАКЦИНЫ 62

4. АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ 72

Рекомендации по антиретровирусной терапии 72
Антиретровирусные препараты 110
Побочные эффекты антиретровирусных препаратов 122
Рекомендации по проведению антиретровирусной терапии во время беременности 136
Постконтактная профилактика 149

5. ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ 154

6. ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 352

7. ПОРАЖЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ 411

Болезни сердца и легких 411
Болезни кожи 414
Болезни желудочно-кишечного тракта 419
Болезни печени и поджелудочной железы 425
Болезни крови 439
Воспалительный синдром восстановления иммунной системы 444
Злокачественные новообразования 448
Болезни нервной системы 448
Болезни глаз 453
Болезни слизистой полости рта 465

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Психические расстройства 467
Болезни органов дыхания 471
Болезни почек 476

8. СОКРАЩЕНИЯ 483

9. ИНФОРМАЦИОННЫЕ РЕСУРСЫ 493

2009 © 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 при отсутствии антиретровирусного лечения от момента инфицирования до наступления смерти через 10–11 лет

Жизненный цикл вируса иммунодефицита человека и клиническое течение ВИЧ-инфекции без 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 связывания gp120 с корецепторами происходит внедрение гликопротеина gp41 в мембрану клетки CD4, что приводит к слиянию оболочки вируса и клеточной мембраны с образованием поры, через которую сердцевина вируса проникает 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 клетки-мишени 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), 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 клеток и клеток памяти главным образом в лимфоидной ткани

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 большей 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 и поддерживается при активации иммунной системы во время хронической стадии инфекции, что, 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 «уклоняться» от иммунного ответа организма и воздействия антиретровирусных препаратов. Усредненные данные наблюдений за пациентами приведены в табл. 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 (см. табл. 1.3)	Бессимптомная	Оппортунистические инфекции (см. табл. 1.3)
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

Первичная ВИЧ-инфекция

ДИАГНОСТИКА: РНК ВИЧ >10 000 копий/мл + неопределенные или отрицательные результаты серологических анализов на ВИЧ или недавно произошедшая сероконверсия (*Ann Intern Med* 2001; 134:25). Подтвердить факт недавнего инфицирования иногда удается при использовании комбинации стандартного серологического анализа (который будет положительным) и серологического анализа со сниженной чувствительностью (отсутствует в продаже), который дает отрицательный результат в среднем в первые 170 дней с момента инфицирования (*JAIDS* 2003; 33:625). Такое обследование позволяет установить только факт недавнего инфицирования (раннюю стадию инфекции), но не диагностировать острую ВИЧ-инфекцию. При проведении массовых скрининговых обследований можно готовить «пулы» (смеси) из нескольких образцов крови для проведения ПЦР (полимеразной цепной реакции) на ВИЧ; при получении положительного результата исследуют все входившие в этот пул образцы крови по отдельности (*NEJM* 2005; 352:1873). При применении этого метода в кабинетах консультирования и тестирования на ВИЧ штата Северная Каролина было обнаружено, что ВИЧ-инфекция в острой стадии составляет 4–10% от общего числа случаев выявления ВИЧ-инфекции (*NEJM* 2005; 352:1873; *JAIDS* 2006; 42:75). Согласно результатам других исследований, 40–45% всех случаев передачи ВИЧ приходится на раннюю стадию ВИЧ-инфекции, когда вирусная нагрузка высока, а ВИЧ-инфицированные еще не знают о том, что инфицированы (*JID* 2005; 191:1403; *JID* 2007; 195:951).

2009 © 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 прямой кишки ▪ Рак шейки матки и рак прямой кишки ▪В-клеточная лимфома ▪Анемия ▪ Множественный мононеврит ▪ Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура ▪ Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) ▪ Лимфоидный интерстициальный пневмонит
<200 мкл$^{-1}$	▪ Пневмоцистная пневмония ‡ ▪ Диссеминированный гистоплазмоз и диссеминированный кокцидиоидомикоз ▪ Милиарный, внелегочный туберкулез ▪ Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)	▪ Истощение ▪ Периферическая нейропатия ▪ ВИЧ-деменция (ВИЧ-энцефалопатия) ▪ 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), рак прямой кишки и рак шейки матки (вирус папилломы человека [ВПЧ]).

‡ Видовое название возбудителя пневмоцистной пневмонии *Pneumocystis carinii* было изменено на *Pneumocystis jiroveci*. Поскольку аббревиатура PCP (***P**neumocystis **C**arinii* **P**neumonia) является общепринятой для обозначения пневмоцистной пневмонии в англоязычной медицинской литературе, ее было решено оставить без изменений, понимая как ***P**neumo**c**ystis* **P**neumonia.

Таблица 1.3. Клинические симптомы острой ВИЧ-инфекции (согласно клиническим стандартам Министерства здравоохранения и социальных служб США [DHHS] [*Ann Intern Med* 2002; 137:381])

Лихорадка – 96%	Миалгии – 54%	Гепатоспленомегалия –14%
Лимфаденопатия – 74%	Диарея – 32%	Потеря веса – 13%
Фарингит – 70%	Головная боль – 32%	Молочница – 12%
Сыпь* – 70%	Тошнота и рвота – 27%	Неврологические симптомы† – 12%

* Эритематозная макулопапулезная сыпь на лице и туловище, иногда на конечностях, в том числе на ладонях и подошвах. Реже встречаются изъязвления кожи и слизистых оболочек рта, пищевода и наружных половых органов.

† Асептический менингит, менингоэнцефалит, периферическая нейропатия, паралич лицевого нерва, синдром Гийена-Барре, неврит плечевого сплетения, когнитивные нарушения или психоз.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 1.4. Диагностические критерии СПИДа для взрослых и подростков, принятые в системе здравоохранения США с 1993 г.

	Клинические категории		
	A	B	C*
Количество лимфоцитов CD4	Бессимптомное течение, или ПГЛ, или острая ВИЧ-инфекция	Симптоматическое течение† (не A и не C)	Патологические состояния, включенные в диагностические критерии СПИДа (1987)
>500 мкл$^{-1}$ (≥29%)	A1	B1	C1
200–499 мкл$^{-1}$ (14–28%)	A2	B2	C2
<200 мкл$^{-1}$ (<14%)	A3	B3	C3

* Всем пациентам, состояние которых соответствует категориям A3, B3 или C1–3, ставится диагноз СПИДа либо на основании наличия патологического состояния, включенного в определение СПИДа (см. табл. 1.5), либо на основании количества лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$.

† Симптоматические состояния и заболевания, не включенные в категорию C, а) которые обусловлены ВИЧ-инфекцией или свидетельствуют о нарушении клеточного иммунитета, или б) течение которых ухудшается или они хуже поддаются лечению на фоне ВИЧ-инфекции. Примерами патологических состояний, отнесенных к категории B, служат бациллярный ангиоматоз; молочница (кандидозные стоматит и фарингит); персистирующий, частый или плохо поддающийся лечению кандидозный вульвовагинит; цервикальная дисплазия (умеренной или тяжелой степени); рак шейки матки in situ; общие симптомы, в том числе лихорадка (38,5°C) или диарея >1 месяца; волосатая лейкоплакия полости рта; опоясывающий лишай (не меньше двух эпизодов или поражение больше 1 дерматома); идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП); листериоз; воспалительное заболевание органов малого таза (особенно осложненное тубооваариальным абсцессом) и периферическая нейропатия.

Таблица 1.5. Патологические состояния и заболевания, включенные в диагностические критерии СПИДа у взрослых пациентов – 1997 г.*

Кандидозное поражение пищевода, трахеи, бронхов или легких – 3846 (16%)
Рак шейки матки, инвазивный†‡ – 144 (0,6%)
Кокцидиоидомикоз, внелегочный† – 74 (0,3%)
Криптококкоз, внелегочный – 1168 (5%)
Криптоспоридиоз с диареей, продолжающейся более одного месяца – 314 (1,3%)
ЦМВ инфекция с поражением любого органа, кроме печени, селезенки и лимфоузлов; поражение глаз – 1638 (7%)
Инфекция вирусом простого герпеса: хронические язвы на коже и слизистых более одного месяца или бронхит, пневмонит, эзофагит – 1250 (5%)
Гистоплазмоз, внелегочный† – 208 (0,9%)
ВИЧ-деменция (ВИЧ-энцефалопатия)†: нарушение когнитивной функции и/или другие психические нарушения, препятствующие профессиональной или повседневной деятельности – 1196 (5%)
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%)
Лимфомы: Беркитта – 162 (0,7%), иммунобластная – 518 (2,3%), первичная лимфома ЦНС – 170 (0,7%)
Инфекция, вызванная *M. kansasii* или комплексом *Mycobacterium avium*, диссеминированная или внелегочная – 1124 (5%)
Инфекция *Mycobacterium tuberculosis*: туберкулез легких – 1621 (7%), внелегочный туберкулез – 491 (2%)
Пневмоцистная пневмония – 9145 (38%)
Бактериальная пневмония, рецидивирующая (≥2 эпизодов за 12 месяцев)†‡ 1347 (5%)
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия – 213 (1%)
Сальмонеллезная септицемия (вызванная нетифоидными видами Salmonella), рецидивирующая† – 68 (0,3%)
Токсоплазмоз внутренних органов – 1073 (4%)

* В таблице приведены показатели распространенности включенных в определение случая СПИДа патологических состояний и заболеваний среди 23 527 взрослых пациентов, которым был поставлен 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 поставлен на основании низкого показателя уровня CD4 лимфоцитов. Числа перед скобками — общее число точных и предположительных диагнозов. Числа в скобках — процентная доля от всех пациентов, которым был поставлен диагноз СПИДа на основании наличия определенного патологического состояния или заболевания. Поскольку у некоторых пациентов было обнаружено несколько патологических состояний или заболеваний, сумма процентных долей больше 100%.

† При наличии положительного результата серологического обследования на ВИЧ.

‡ Добавлено в пересмотренное определение случая СПИДа в 1993 году.

2009 © 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 табл. 2.16.

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). Стандартным диагностическим тестом 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, содержащую также 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 вирусов 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. табл. 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 (*JAIDS* 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, циркулирующие рекомбинантные формы
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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ВИЧ-2
(см. www.cdc.gov/hiv/resources/Factsheets/hiv2.htm)

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

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-2-ИНФЕКЦИИ. По сравнению с ВИЧ-1, ВИЧ-2 менее контагиозен и для ВИЧ-2-инфекции характерна меньшая вирусная нагрузка и, в связи с этим, более медленный темп снижения количества лимфоцитов CD4 и более медленное клиническое прогрессирование заболевания (*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). Однако при сравнении показателей смертности в группах инфицированных ВИЧ-1 и ВИЧ-2 с одинаковой вирусной нагрузкой было обнаружено, что эти показатели практически не различаются (*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 серологических анализов. ВИЧ-2 способны обнаружить четыре одобренные FDA тест-системы для быстрой диагностики ВИЧ (экспресс-тесты) (см. ниже). Методики вестерн-блота для диагностики ВИЧ-2-инфекции не стандартизованы и не утверждены FDA (*Ann Intern Med* 1993; 118:211; *JAMA* 1992; 267:2775).

Оказание медицинской помощи лицам, инфицированным ВИЧ-2, сопряжено с определенными трудностями:

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 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) ВИЧ-2 нечувствителен к невирапину и эфавирензу (*J Clin Microbiol* 2000; 38:1370; *NEJM* 2000; 342:1758; *JAIDS* 2000; 25:11; *AIDS* 2004; 18:495; *Antivir Ther* 2004; 9:57; *J Clin Microbiol* 2005; 43:484). ВИЧ-2 чувствителен к ИП (*J Mol Biol* 2008; 384:178), однако очень быстро приобретает генетическую резистентность к препаратам этого класса (*Antimicrob Ag Chemother* 2007; 51:604). Результаты анализа 29 случаев ВИЧ-2-инфекции выявили хороший иммунологический ответ (прирост лимфоцитов CD4) на фоне приема схем ВААРТ с LPV/r (*AIDS* 2009; 23:1171). Активностью против ВИЧ-2 обладают ралтегравир и элвитегравир (*J Antimicrob Chemother* 2008; 62:914; *AIDS* 2008; 22:1091).
4) Подтвердить диагноз ВИЧ-2-инфекции лабораторными методами бывает довольно трудно (см. ниже).
5) В продаже отсутствуют диагностические наборы для измерения вирусной нагрузки ВИЧ-2 и исследования ВИЧ-2 на резистентность (*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 был описан случай измерения вирусной нагрузки ВИЧ-2 методом ОТ-ПЦР (*AIDS Res Ther* 2008; 5:18).

СЕРОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ-2. Метод ИФА на ВИЧ-2 был лицензирован FDA в 1990 году, а в 1992 году он был включен в перечень обязательных скрининговых анализов донорской крови. Результаты вестерн-блота, по которым можно заподозрить ВИЧ-2-инфекцию: неопределенное сочетание полосок, свидетельствующее о наличии антител к gag-белкам (p66, p51, p32), и отсутствие антител к env-белкам (gp160, gp120, gp41). Из одобренных FDA экспресс-тестов *OraQuick*, *Multispot*, *VITROS* и *Clearview* выявляют как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2. *Reveal G2* и *Uni-Gold Recombigen* утверждены только для обнаружения ВИЧ-1. Более подробную информацию см. табл. 2.2. Недавно был выявлен новый штамм ВИЧ-2, который не обнаруживается с помощью ПЦР, разработанной для эндемичного ВИЧ-2 (*Retrovirology* 2008; 5:103).

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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ. В США за период с 1987 года по март 2007 года ВИЧ-2-инфекция была выявлена у 79 человек, из которых 52 родились в Западной Африке, а большинство остальных или бывали там, или вступали в половую связь с представителем этого региона, или же о них не было собрано достаточно информации (*MMWR* 1995; 44:603; *JAMA* 1992; 267:2775; данные веб-сайта www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/hiv2.htm на 1 июля 2008 года). CDC рекомендует, чтобы серологическое тестирование на ВИЧ-2 проводилось 1) уроженцам эндемичных территорий (см. сноску на стр. 16); 2) половым партнерам уроженцев эндемичных территорий и лицам, пользовавшимся вместе с ними общими приспособлениями для введения наркотиков; 3) половым партнерам ВИЧ-2-инфицированных и лицам, пользовавшимся вместе с ними общими приспособлениями для введения наркотиков; 4) лицам, которым выполнялись переливания крови или нестерильные инъекции во время пребывания на эндемичных территориях; 5) детям, рожденным женщинами с высоким риском инфицирования ВИЧ-2. У пациентов с недостаточным иммунологическим ответом (приростом лимфоцитов CD4) несмотря на хорошую супрессию репликации вируса следует заподозрить сочетанную инфекцию ВИЧ-2.

СЕРОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ

ПОКАЗАНИЯ. В США на протяжении большей части периода эпидемии ВИЧ-инфекции тестирование на ВИЧ рекомендовалось проводить лицам из групп риска по ВИЧ-инфекции. Поэтому тестирование на ВИЧ в основном проходили: 1) взрослые из групп риска с предполагаемой серопревалентностью (процентной долей лиц с антителами к ВИЧ) >1% (МСМ, ПИН, работники коммерческого секса, больные ЗППП, туберкулезные больные, лица, вступавшие в половые контакты с ВИЧ-инфицированными или постоянные половые партнеры ВИЧ-инфицированных); 2) беременные; 3) жертвы сексуального насилия; 4) лица, у которых произошел опасный контакт с ВИЧ на рабочем месте; 5) лица, пожелавшие пройти обследование на ВИЧ (*NEJM* 2006; 355:647; *CID* 2004; 39:609). Однако в 2006 году CDC рекомендовал пересмотреть национальную политику в отношении тестирования на ВИЧ и проводить его всем обращающимся за медицинской помощью за исключением тех, кто от него отказывается (стратегия "opt-out") (*MMWR* 2006; 55:RR 14). В пользу такой рекомендации были приведены следующие аргументы: 1) кампания по профилактике ВИЧ потерпела неудачу как в США, так и в большинстве стран земного шара; по оценкам, около 250 000 человек (примерно 25% всех ВИЧ-инфицированных в США) не знают о том, что инфицированы. По прогнозам исследователей, выявление этих 25% ВИЧ-инфицированных приведет к существенному снижению частоты передачи ВИЧ (вплоть до 31%) вследствие изменений образа жизни, характерных для лиц, знающих о своем инфицировании ВИЧ (*AIDS* 2006; 20:144); 2) у лиц, поздно обратившихся за медицинской помощью, ВААРТ менее эффективна (*MMWR* 2006; 55:1269). Ожидается, что применение стратегии "opt-out" устранит барьеры, возведенные вокруг тестирования на ВИЧ за 20 лет, в течение которых пропагандировалась концепция «исключительности ВИЧ-инфекции» и для выполнения тестирования на ВИЧ зачастую требовались подписанное информированное согласие и записи о прохождении дотестового и послетестового консультирования. Эти требования в некоторых штатах США и многих странах закреплены законодательно. Сторонники соблюдения этих требований указывают на опасность стигматизации (социального отчуждения) ВИЧ-инфицированных, дискриминации при предоставлении услуг медицинского страхования или отказе в страховом покрытии (*Am J Bioethics* 2006; 6:5; *Lancet* 2007; 369:539). Конкретные предложения CDC (*MMWR* 2006; 55RR14):

- Тестирование на ВИЧ должно войти в стандарт оказания медицинской помощи пациентам 13–64 лет и должно проводиться во всех медицинских учреждениях с большим потоком пациентов, таких как отделения неотложной помощи, клиники первичной медицинской помощи, приемные покои больниц, женские консультации и венерологические клиники. (Всем пациентам старше 65 лет проводить тестирование на ВИЧ нецелесообразно, поскольку в этой возрастной группе серопревалентность ниже 0,1% — пороговой величины для экономической эффективности (*NEJM* 2005; 352:570)).
- Согласие на получение медицинской помощи в этих учреждениях будет подразумевать и согласие на проведение тестирования на ВИЧ; пациент может отказаться от тестирования на ВИЧ так же, как он может отказаться от любого другого обследования или вмешательства.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Пациентов следует информировать о том, что их проверят на ВИЧ, и дать возможность отказаться от тестирования или попросить предоставить больше информации. Решение о прохождении тестирования на ВИЧ не должно влиять на дальнейшее оказание медицинской помощи.
- Пациентов с положительным результатом тестирования на ВИЧ следует направлять в медицинские учреждения и службы, предоставляющие помощь по поводу ВИЧ-инфекции.
- Пациентов из групп высокого риска (перечисленных выше) следует проверять на ВИЧ ежегодно. Прочим пациентам повторное тестирование на ВИЧ рекомендуется проводить только при обнаружении нового фактора риска, например, после появления нового полового партнера.
- Результаты тестирования на ВИЧ должны выдаваться таким же образом, как результаты любых других исследований. Пациентам с положительными результатами скрининговых тестов следует выполнить тестирование методом вестерн-блота для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции и направить к специалисту по ВИЧ-инфекции.
- Необходимо подчеркнуть, что рекомендации CDC не умаляют важности консультирования по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции, стигмы и т. д.; речь идет о том, чтобы эти проблемы решались наряду с другими важными медицинскими проблемами без применения стратегий, разработанных специально для борьбы с ВИЧ-инфекцией (см. *AIDS* 2007; 21:1617).

Стандартный протокол серологического тестирования

Стандартный протокол серологического тестирования на ВИЧ включает скрининговый иммуноферментный анализ (ИФА) или экспресс-тест на ВИЧ с подтверждением положительного результата с помощью вестерн-блота. Если проводится скрининг методом ИФА, то перед проведением вестерн-блота необходимо повторно получить положительный результат ИФА. 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 ИФА всегда следует подтверждать при помощи вестерн-блота, поскольку ИФА дает ложноположительный результат в 2% случаев. Результаты вестерн-блота интерпретируются следующим образом (*Am J Med* 2000; 109:568):

- **отрицательный:** отсутствие полос;
- **положительный:** полосы, указывающие на наличие антител к gp120/160 + либо к gp41, либо к p24;
- **неопределенный:** наличие любых полос, сочетание которых не удовлетворяет критериям положительного результата.

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

ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Ложноотрицательные результаты обычно получают в случае обследования в так называемый период «окна». Процент ложноотрицательных результатов варьирует от 0,3% в популяциях с высокой распространенностью (*JID* 1993; 168:327) до <0,001% в популяциях с низкой распространенностью ВИЧ-инфекции (*NEJM* 1991; 325:593). Возможные причины ложноотрицательных результатов:

- **Период «окна».** Промежуток времени от момента инфицирования до обнаружения антител к ВИЧ методом ИФА составляет в среднем от 10 до 14 дней (*CID* 1997; 25:101; *Am J Med* 2000; 109:568). У некоторых пациентов антитела к ВИЧ обнаруживаются лишь через 3–4 недели после заражения, но практически у всех ВИЧ-инфицированных сероконверсия происходит в течение 6 месяцев после заражения (*Am J Med* 2000; 109:568). Современные тест-системы обнаруживают не только антитела к ВИЧ, но и РНК ВИЧ, что позволяет в настоящее время выявлять ВИЧ-инфекцию и в этом периоде.
- **Сероревеpсия.** В редких случаях на поздних стадиях заболевания у пациентов происходит сероревеpсия (*JAMA* 1993; 269:2786; *Ann Intern Med* 1988; 108:785). Кроме того, сероре-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

версия также наблюдалась у пациентов, у которых благодаря ВААРТ удалось добиться восстановления иммунной системы на длительный срок (более 5 лет) (*NEJM* 1999; 340:1683; *AIDS* 2006; 20:460), а также у пациентов, которые начинали получать ВААРТ на стадии острой ВИЧ-инфекции (*CID* 2006; 42:700) или на поздней стадии ВИЧ-инфекции (*J Med Virol* 2008; 80:1515; *Ann Intern Med* 2008; 149:71).

- **«Атипичная иммунная реакция»** служит причиной ложноположительных результатов серологического обследования в редких случаях; ее причины неясны (*AIDS* 1995; 9:95; *MMWR* 1996; 45:181; *CID* 1997; 25:98; *JID* 1997; 175:955; *AIDS* 2004; 18: 1071; *AIDS* 1999; 13:89; *CID* 2008; 46:785). Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливается по результатам исследования вирусной нагрузки, однако при обнаружении низкой вирусной нагрузки следует помнить о возможности ложноположительного результата (*Ann Intern Med* 2001; 134:25).
- **Агаммаглобулинемия** (*NEJM* 2005; 353:1074). Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждается методом определения вирусной нагрузки.
- **Инфекция штаммом группы N или O или ВИЧ-2.** Стандартные серологические анализы позволяют обнаружить подтипы группы M (подтипы A–H) ВИЧ-1; некоторые из них позволяют обнаружить ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Скрининговый ИФА может не обнаружить антитела к вирусам подтипов O и N (*Lancet* 1994; 343:1393; *Lancet* 1994; 344:1333; *MMWR* 1996; 45:561; *J Clin Microbiol* 2006; 44:1856; *J Clin Microbiol* 2006; 44:662; *J Clin Micro* 2008; 6:2453; *CID* 2008; 46:1936). На март 2000 года в США было 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 инфекции ВИЧ подтипа N, другой редкой разновидностью ВИЧ-1, но в этом случае подтвердить диагноз ВИЧ-инфекции может помочь положительный результат вестерн-блота (*Nat Med* 1998; 4:1032). На март 2000 года в США не было выявлено ни одного случая инфекции ВИЧ подтипа N (*JID* 2000; 181:470). Стандартные ИФА-тест-системы дают ложноотрицательный результат в 20–30% случаев инфицирования ВИЧ-2. В таком случае необходимо использовать специальные тест-системы для диагностики ВИЧ-2. Сейчас ВИЧ-2 чаще всего обнаруживается у жителей Западной Африки, инфицированных ВИЧ-1 («двойная» инфекция) (*AIDS* 1999; 13:701). О том, в каких случаях можно заподозрить инфекцию ВИЧ-2, рассказывалось выше (стр. 16–17). Экспресс-тест *Multispot* одобрен FDA для раздельной диагностики ВИЧ-1 и ВИЧ-2-инфекции.
- **Техническая или канцелярская ошибка.**

ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота ложноположительных результатов стандартного протокола серологического тестирования на ВИЧ (ИФА с последующим вестерн-блотом) отмечалась в диапазоне от 0,0004% до 0,0007% (*JAMA* 1998; 280:1080; *Arch Intern Med* 2003; 163:1857; *Arch Intern Med* 2000; 160:2386). Частота 0,0004% была получена на основании сообщения Красного Креста о 20 случаях получения ложноположительных результатов исследования на ВИЧ при тестировании 5,02 млн образцов донорской крови, сданных с 1991 по 1995 год; 1 случай на 251 000 образцов (*JAMA* 1998; 280:1081). У 18 из этих 20 образцов крови (90%) на вестерн-блоте обнаруживались либо только env-полосы (антитела к оболочечным белкам), либо env-полосы в сочетании с еще одной полосой. 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 признаки ВИЧ-инфекции, серологическое тестирование следует провести повторно. Возможные причины ложноположительных результатов:

- **Аутоантитела.** В литературе было опубликовано единственное сообщение о случае, когда ложноположительный результат серологического тестирования на ВИЧ был объяснен наличием аутоантител (*NEJM* 1993; 328:1281). Однако впоследствии диагноз ВИЧ-инфекции у этого пациента подтвердился выделением культуры вируса (*NEJM* 1994; 331:881).
- **Вакцины против ВИЧ.** Вакцинация против ВИЧ — самая распространенная причина ложноположительных результатов серологического тестирования на ВИЧ. При обследовании 266 здоровых волонтеров, принявших участие в испытаниях вакцин против ВИЧ, у 68% были положительные результаты ИФА и у 0–44% — положительные результаты вестерн-блота, в зависимости от того, какой антиген содержался в вакцине (*Ann Intern Med* 1994; 121:584).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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 лабораторные анализы, результаты которых вызывают сомнение. Таким пациентам следует либо повторно провести серологическое тестирование, либо определить вирусную нагрузку. Следует помнить, что от 2% до 9% анализов на вирусную нагрузку дают ложноположительный результат, при этом обычно показывая низкую концентрацию вируса в крови (*Ann Intern Med* 1999; 130:37).
- **Вакцинация от гриппа.** Вакцинация от гриппа вакциной любого производителя может быть причиной ложноположительного результата скринингового тестирования на ВИЧ-1, предположительно вследствие наличия гомологичных аминокислотных последовательностей у белков оболочек этих вирусов (*Am J Epidemiol* 1995; 141:1089; *NEJM* 2006; 354:1422; *Cell* 1997; 89:263). У таких пациентов подтверждающие анализы дают отрицательный результат.
- **Техническая или канцелярская ошибка** (*Ann Intern Med* 2003; 163:1857).

НЕОПРЕДЕЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Неопределенные результаты вестерн-блота получают в 4–20% всех случаев, когда выявляются полосы, соответствующие белкам ВИЧ-1. Возможные причины неопределенных результатов:
- **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, наличии беременностей в анамнезе и после недавней вакцинации. У 23 из 46 получающих диализ пациентов с ложноположительными результатами скринингового ИФА были получены «неопределенные» результаты вестерн-блота (*Am J Kidney Dis* 1999; 34:146; *Pediatr Nephrol* 2004; 19:547).
- **Инфекция штаммом группы O или ВИЧ-2**.
- **Вакцинация против ВИЧ** (см. выше).
- **Техническая или канцелярская ошибка.**

При получении неопределенных результатов наиболее важно оценить риск инфицирования и определить вирусную нагрузку. Пациенты из групп низкого риска с неопределенными результатами тестирования почти никогда не бывают инфицированы ни ВИЧ-1, ни ВИЧ-2, при этом повторные обследования методом вестерн-блота часто продолжают давать неопределенные результаты, причину которых удается установить достаточно редко (*NEJM* 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 три месяца провести повторное серологическое тестирование по стандартному протоколу. Как правило, у пациентов с неопределенным результатом вестерн-блота, проведенного до завершения сероконверсии, обнаруживается очень высокая вирусная нагрузка, а вестерн-блот становится положительным через месяц. В настоящее время пациентам с неопределенными результатами вестерн-блота рекомендуется выполнять повторное тестирование через 1–2 месяца, хотя во многих случаях диагноз ВИЧ-инфекции можно подтвердить или опровергнуть гораздо быстрее с помощью определения вирусной нагрузки, количества лимфоцитов CD4 и оценки факторов риска заражения ВИЧ (*J Gen Intern Med* 1992; 7:640; *JID* 1991; 164:656; *Arch Intern Med* 2000; 160:2386; *JAIDS* 1998; 17:376).

ОСТРАЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ. Для острого ретровирусного синдрома (см. стр. 12) характерны высокая вирусная нагрузка ВИЧ и отрицательный или неопределенный результат серологического обследования на ВИЧ. Этот синдром следует заподозрить у пациентов с типичными симптомами (лихорадкой, фарингитом, аденопатией, сыпью и т. д.), появившимися через 3–4 недели после эпизода с высоким риском заражения ВИЧ, о котором пациенту, возможно, будет трудно вспомнить (*NEJM* 2005; 352:1873). В диагностических целях рекомендуется опре-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

делить концентрацию РНК ВИЧ в плазме крови и провести серологическое обследование на ВИЧ. В пользу острой ВИЧ-инфекции говорят высокая вирусная нагрузка (>10 000 копий/мл, обычно >100 000 копий/мл) в сочетании с отрицательным или неопределенным результатом серологических анализов (*Ann Intern Med* 2001; 134:25). В случаях, когда вирусная нагрузка определяется с целью диагностики ВИЧ-инфекции, следует крайне настороженно относиться к результатам, указывающим на низкую концентрацию РНК ВИЧ в крови, поскольку они могут быть получены вследствие лабораторной ошибки. Пациентов с острой ВИЧ-инфекцией необходимо предупреждать о высоком риске передачи ВИЧ во время ранней стадии инфекционного процесса, сопровождающейся высокой концентрацией вируса в крови. Очень важно стараться выявлять по возможности всех лиц, которые могли заразиться от пациента с установленным диагнозом острой ВИЧ-инфекции и, возможно, проводить постконтактную профилактику тем, у кого опасный контакт с ВИЧ произошел совсем недавно. По результатам нескольких исследований, до 40% всех случаев передачи ВИЧ за всю жизнь ВИЧ-инфицированного происходит именно во время этой ранней стадии (*JID* 2007; 195:951; *JID* 2005; 3211). Кроме того, у пациента с острой ВИЧ-инфекцией необходимо определить резистентность вируса к препаратам и рассмотреть возможные варианты лечения (см. стр. 38).

ЧАСТОТА ТЕСТИРОВАНИЯ НА ВИЧ. Пациентам, образ жизни которых характеризуется высоким риском заражения ВИЧ, рекомендуется регулярно проходить тестирование на ВИЧ. Периодичность в этом случае может быть произвольной, однако CDC рекомендует проводить обследование на ВИЧ не реже одного раза в год лицам из групп высокого риска (потребителям инъекционных наркотиков, МСМ, работникам коммерческого секса, постоянным половым партнерам ВИЧ-инфицированных и партнерам лиц из групп высокого риска), а также всем, кто сменил полового партнера или заразился ИППП (*MMWR* 2002; 51:736; *MMWR* 2002; 57[RR-*6]:7; MMWR* 2006; 55:1269). Примерные ежегодные показатели процента сероконверсий в различных группах населения: население в целом — 0,001%, новобранцы — 0,04%, МСМ — 0,5–2% (выше среди молодых МСМ), потребители инъекционных наркотиков в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции — 0,7–6% (*Am J Epidemiol* 1991; 134:1175; *JAIDS* 1993; 6:1049; *Arch Intern Med* 1995; 155:1305; *Am J Public Health* 1996; 86:642; *Am J Public Health* 2000; 90:352; *MMWR* 2001; 50:440).

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА ВИЧ

ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ. Это еще один метод обнаружения антител к ВИЧ, в основе которого лежит взаимодействие между сывороткой пациента и клетками, инфицированными ВИЧ. В качестве метки используется флюорохром.

НАБОРЫ ДЛЯ ЗАБОРА КРОВИ НА ДОМУ. Набор для забора образца крови для тестирования на ВИЧ на дому (Home Access Health Corp., Hoffman Estates, Ill; 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 50 долл. при сообщении результата через 5 дней и 60 долл. при сообщении результата 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 рассказывается о ближайших к месту его проживания учреждениях и службах, предоставляющих 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 обследования (*JAMA* 1998; 280:1699). Преимущества и недостатки такого вида «домашнего» тестирования служат предметом активных обсуждений (*NEJM* 1995; 332:1296), однако в последнее время он завоевывает все большее одобрение и популярность (*NEJM* 2006; 354:437). Недавно на рассмотрение FDA был представлен другой набор для тестирования на дому, результаты которого интерпретируются пользователем. Появление этого теста сделает проверку на ВИЧ в домашних условиях столь же доступной и простой, как на беременность.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.2. Экспресс-тесты на ВИЧ, одобренные FDA

Тест-система	Производитель	Образец*	CLIA**	Чувствит.,%	Специфичн.,%	Примечания
OraQuick	OraSure Technologies www.orasure.com	Кровь Транссудат слизистой ротовой полости	Простые (не требуют сертификации)	100 99,6	99,8 99,7	ВИЧ-1 и 2 20 мин 20–40 мин
Uni-Gold Recombigen	Trinity Biotech www.unigoldhiv.com	Кровь Плазма Сыворотка	Простые (не требуют сертификации)	100 100 100	99,7 99,8 99,8	ВИЧ-1 10 мин
Clearview	Inverness Medical www.inverness medicalpd.com	Кровь	Простые (не требуют сертификации)	99,7	99,9	ВИЧ-1 и 2 15–20 мин
Reveal G2	MedMira Inc. www.medmira.com	Плазма Сыворотка	Средней сложности	99,8 99,8	98,6	ВИЧ-1 5 мин
Multispot HIV-1/HIV-2 HIV-2	Bio-Rad Labs 1-800-224-6723 www.bio-rad.com	Сыворотка Сыворотка	Средней сложности	100 100	99,9	ВИЧ-1 и 2 15 мин
VITROS Anti-HIV-1& -2	Ortho Clinical Diagnostics www.orthoclinical.com	Сыворотка	Средней сложности	100	99,5	ВИЧ-1 и 2 50 мин

* 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 контроля качества и т. д.

Предварительные результаты рассмотрения поданной в FDA заявки на регистрацию этого теста были благоприятными (*J Clin Microbiol* 2006; 44:3472).

ЭКСПРЕСС-ТЕСТЫ. FDA утвердило к применению шесть серологических экспресс-тестов (см. табл. 2.2), которые проводятся с разным биологическим материалом и относятся к разным категориям CLIA (www.cdc.gov/hiv/topics/testing/rapid/).

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 уровня профессиональной подготовки персонала. Эти тесты могут проводиться в лабораториях, клиниках, машинах медицинских служб, кабинетах врачей и т. п. Для проведения этих тестов необходимо получить специальный «Отказной сертификат» (Certificate of Waiver) и строго следовать инструкциям фирмы-изготовителя (см. веб-страницу www.cdc.gov/hiv/topics/testing/rapid/#clia_waiver). *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, участия в мероприятиях по контролю качества. 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 проведении любого из тестов

- все пациенты, проходящие тестирование, должны получить специальный информационный буклет для пациентов; эти буклеты поставляются в комплекте с диагностическими наборами (тест-системами);
- отрицательный результат тестирования свидетельствует об отсутствии антител к ВИЧ и не нуждается в подтверждении другими тестами, однако следует помнить о периоде «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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.3. 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.cdc.gov/hiv/topics/testing/rapid/index.htm

подтверждении диагноза ВИЧ-инфекции только с помощью тестов, основанных на методах иммуноферментного анализа, можно получить ложноотрицательный результат (*MMWR* 2004; 53:221);

- при получении неопределенного результата тестирование следует повторить через месяц;
- в условиях ограниченных ресурсов положительный результат тестирования следует подтверждать с помощью экспресс-теста другого производителя; это позволяет получить окончательный результат обследования 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.

Показатели чувствительности и специфичности этих экспресс-тестов стабильно превышают 99% (*JAIDS* 1993; 6:115; *Am J Emerg Med* 1991; 9:416; *Am Intern Med* 1996; 125:471; *J Human Virol* 2001; 4:278; *Internat J STD AIDS* 2002; 13:171; *J Clin Microbiol* 2003; 41:3868; *J Lab Med* 2003; 27:288), однако прогностическая ценность положительного результата зависит от распространенности ВИЧ-инфекции; соответствующие данные, свидетельствующие о необходимости проведения подтверждающих анализов, приведены в табл. 2.3.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Экспресс-тесты рекомендованы для широкого применения, но наибольшую пользу они приносят в ситуациях, когда очень важно быстро узнать результат тестирования, например, после контакта с ВИЧ на рабочем месте (*MMWR* 2001; 50[RR-11]:1; *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:289), при определении ВИЧ-статуса необследованных рожениц (*JAMA* 2004; 292:219), 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 (*MMWR* 1998; 47:215). При применении «простых» (по классификации CLIA) тест-систем от забора материала до считывания результата теста проходит в среднем 45 минут (www.cdc.gov/hiv/topics/testing/rapid/index.htm), но для проведения некоторых тестов достаточно всего 10 минут (см. табл. 2.2).

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕСС-ТЕСТОВ В УСЛОВИЯХ ОГРАНИЧЕННЫХ РЕСУРСОВ. Тестирование на ВИЧ – крайне важная составляющая Глобальной программы ВОЗ по СПИДу (WHO Global AIDS) и Президентского плана США по борьбе со СПИДом (программы PEPFAR). Рекомендуется выполнять экспресс-тестирование на ВИЧ с последующим подтверждением положительных результатов с помощью экспресс-теста другого производителя. Существуют опасения в отношении точности результатов, обусловленные многообразием штаммов вирусов и неопределенным качеством проведения экспресс-тестирования вне лабораторий. Рабочая группа по оценке качества экспресс-тестирования (Rapid HIV Test Evaluation Work Group), в которую вошли специалисты ВОЗ и CDC, сообщила о результатах применения *Determine*, *OraQuick*, *Uni-Gold* и 6 других имеющихся в продаже тест-систем (*AIDS Res Hum Retrovir* 2007; 23:1491). При проведении тестирования в лабораториях медиана специфичности составила 100%. При внелабораторном тестировании 735 000 пациентов с серопревалентностью 28% частота совпадения результатов (конкордантности) составила 96,8–99,3% для «положительных» образцов и 98,1–99,7% для «отрицательных» образцов.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.4. Анализы на ВИЧ-1

Метод	Чувст.	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. табл. 2.2.	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; положительный результат следует подтвердить методом вестерн-блота. В табл. 2.2 перечислены экспресс-тесты, одобренные FDA для применения в США (www.cdc.gov/hiv/topics/testing/rapid/index.htm). 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. 24	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 специфичность, согласно результатам ряда исследований, недостаточно высокая (см. текст).
Анализ мочи (*Calypte HIV-1 Test*) См. стр. 25	>99%	Исследуется только методом ИФА, поэтому положительные результаты должны подтверждаться при помощи стандартного протокола серологического тестирования. Проводится врачом. Стоимость невелика — около 4 долл. за один анализ.
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 2000/10^6 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 ВААРТ. Порог чувствительности метода составляет около 5 копий на 10^6 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, 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 альтернативы анализу на РНК ВИЧ для диагностики острой ВИЧ-инфекции. Специфичность 100%, но чувствительность около 90% — меньше, чем у количественных анализов на РНК ВИЧ (*Ann Intern Med* 2001; 134:25). Он также применяется в качестве дешевого альтернативного способа определения вирусной нагрузки в условиях ограниченных ресурсов (*J Clin Micro* 2005; 43:506).

АНАЛИЗ СЛЮНЫ. *OraSure* (OraSure Technologies, Inc.; Бетлехем, Пенсильвания; 800-672-7873; www.orasure.com) — одобренная FDA тест-система с подушечкой для забора слюны. В подушечке накапливается высокая концентрация IgG для последующего исследования методом ИФА на антитела к ВИЧ. Компания *OraSure* выпускает также тест-системы для скринингового исследования крови на ВИЧ. Тест-системой *OraSure* для анализа слюны можно пользоваться как в медицинских учреждениях, так и в домашних условиях. В этом тесте используется специально обработанная впитывающая подушечка, которую 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 данным методом из слюны, гораздо выше, чем в плазме, и превышает уровень 0,5 мг/л, необходимый

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 результатов (*AIDS* 2006; 20:1661). Полученные в одном учреждении 16 ложноположительных результатов тестирования слюны на ВИЧ снизили показатель специфичности до 99% (*AIDS* 2006; 20:1655). Позже было опубликовано несколько сообщений о высокой частоте ложноположительных результатов при интерпретации этого анализа неспециалистами (*Ann Intern Med* 2008; 149:130; *AIDS Alert* 2008; 23:81; *Intern J STD AIDS* 2008; 19:665; *MMWR* 2008; 57:660). Предполагаемые преимущества исследования слюны по сравнению со стандартным серологическим исследованием крови: предпочтение этого метода пациентами, уменьшение риска контакта с ВИЧ на рабочем месте, возможность проведения тестирования на ВИЧ в местах, где забор крови невозможен. Однако если у пациента все равно берут кровь, то пользоваться этим методом нецелесообразно, учитывая большую частоту ложноположительных результатов. Существует рекомендация сначала проводить тест с кровью из пальца или подтверждать положительный результат анализа слюны на ВИЧ с помощью экспресс-тестирования крови или стандартного серологического тестирования. Эта рекомендация была сделана 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, позволяющего только взять образец крови на ВИЧ и отослать в лабораторию для анализа с получением результата теста по телефону и последующим консультированием в случае положительного результата, во время которого прошедшему тестирование рассказывается о ближайших к месту его проживания учреждениях и службах, предоставляющих медицинскую и другие виды помощи ВИЧ-инфицированным.

АНАЛИЗ МОЧИ. Диагностический набор для проведения ИФА мочи на ВИЧ-1 *Calypte* (Calypte Biomedical Corp; Аламеда, Калифорния; 877-225-9783; www.calypte.com) утвержден FDA как скрининговый метод. Этот тест может проводиться только врачом, и положительные результаты необходимо подтверждать при помощи стандартного протокола серологического тестирования, включающего вестерн-блот. По результатам исследований чувствительность теста составляет 99% (88 из 89), специфичность – 94% (49 из 52) (*Lancet* 1991; 337:183; *Clin Chem* 1999; 45:1602; *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:831). Фирма-изготовитель включила в набор информационный листок для дотестового консультирования, который должен быть прочитан пациенту и подписан им перед проведением теста. В продаже есть комплекты из 192 индивидуальных диагностических наборов за 816 долл. или из 480 наборов за 1920 долл. Таким образом, стоимость одного набора составляет около 4 долларов.

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* получила одобрение FDA в октябре 2006 года. Это единственная тест-система, одобренная FDA для выявления острой ВИЧ-инфекции. 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 потребует дополнительных затрат.

ОБНАРУЖЕНИЕ ВИРУСА

Другие методы диагностики ВИЧ-инфекции включают выявление провирусной ДНК ВИЧ-1 методом ПЦР или РНК ВИЧ-1 методами рДНК или ОТ-ПЦР (табл. 2.4). 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 неопределенных результатов серологических анализов, а также для

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 теста на вирусную нагрузку.

Количественное определение РНК ВИЧ в плазме (вирусная нагрузка)

МЕТОДЫ (см. табл. 2.5)

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

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ. Как показано в табл. 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 0,3–0,5 $\log_{10}$ (т. е. результаты могут отличаться в 2–3 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 числовые значения были сопоставимы (*J Clin Microbiol* 2000; 38:3882; *J Clin Microbiol* 2000; 38:2837).

ПОДТИПЫ ВИЧ. При определении вирусной нагрузки не-B-подтипов ВИЧ наблюдается значительно больший разброс показателей. Метод разветвленной ДНК (*Versant* 3.0) несколько превосходил 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 $\log_{10}$. 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).

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ. Метаанализ 12 публикаций выявил наличие умеренных различий уровня вирусной нагрузки у мужчин и женщин: оказалось, что вирусная нагрузка у женщин в среднем на 0,23 $\log_{10}$ /мл (приблизительно в 2 раза) ниже, чем у мужчин (*JAIDS* 2002; 31:11). Однако эти различия исчезают при количестве лимфоцитов CD4 <300 мкл$^{-1}$ и поэтому практически не влияют на решения относительно лечения (*JAIDS* 2000; 24:218; *JID* 1999; 180:666; *CID* 2002; 35:313; *Lancet* 1998; 352:1510; *NEJM* 2001; 344:720).

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

Показания к определению вирусной нагрузки

- **Диагностика первичной (острой) ВИЧ-инфекции.** Выявление ВИЧ-инфекции на ранней (первичной, острой) стадии при помощи определения вирусной нагрузки позволяет своевременно предупредить ВИЧ-инфицированного о необходимости профилактики передачи ВИЧ и рассказать о способах такой профилактики, а также выявить лиц, подвергавшихся опасности заражения ВИЧ. Кроме того, возможно, это оптимальный момент для определения резистентности ВИЧ (стандарты DHHS от 3 ноября 2008 г.; *NEJM*

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

2005;352:1873). В большинстве случаев во время 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; *J Clin Microbiol* 2000; 38:2837; *Ann Intern Med* 2001; 134:25). Можно также определить антиген ВИЧ p24, этот метод дешевле (20 долл. вместо 100 долл.) и обладает высокой специфичностью, но чувствительность его составляет только 89% (*Ann Intern Med* 2001; 134:25). В штате Северная Каролина применялся следующий протокол выявления больных острой ВИЧ-инфекцией: из образцов крови с отрицательными или неопределенными результатами стандартного серологического тестирования отбирается по 200 мкл крови и формируются «малые» пулы (смеси) из каждых 10 образцов. Затем отбирается по 200 мкл крови из девяти малых пулов и формируются «большие» пулы. При положительном результате исследования «большого» пула методом ОТ-ПЦР сначала исследуются все «малые» пулы, которые входят в этот «большой» пул, а потом исследуются все индивидуальные образцы крови, входящие в «малые» пулы с положительным результатом ОТ-ПЦР на РНК ВИЧ (*JAMA* 2002; 288:216). Все положительные результаты подтверждаются дополнительными исследованиями. В Северной Каролине применение этого протокола занимало 14 дней; стоимость исследования одного образца составляла 2,01 долл. Этот протокол использовался для прослеживания контактов по ВИЧ-инфекции, поскольку острая ВИЧ-инфекция характеризуется высоким риском передачи ВИЧ (*JID* 2005; 191:1403). По этому протоколу в Северной Каролине в течение года было обследовано 109 250 человек, из которых 606 были серопозитивны, а у 23 была обнаружена острая ВИЧ-инфекция. За последующий период с 2002 по 2007 год было выявлено 89 случаев острой ВИЧ-инфекции; было обследовано 67 контактных лиц, из которых 11 человек оказались инфицированными. Соответственно, частота выявления ВИЧ-инфекции среди контактных лиц составила приблизительно 2 случая в год (McCoy S. CROI, 2008; тезисы №531).

- **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 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 ВААРТ эта зависимость потеряла актуальность, поскольку сейчас исход заболевания определяется 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 при отсутствии ВААРТ скорость снижения 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 ВААРТ (*NEJM* 2003; 349:837) и стабильно нормальным уровнем лимфоцитов CD4 у «элитных контроллеров» (*JID* 2008; 197:563).
- **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, в ходе которого было показано, что если у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <150 мкл$^{-1}$ не удается снизить вирусную нагрузку на ≥1 $\log_{10}$/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 состояний и заболеваний, включенных в диагностические критерии СПИДа (*Lancet* 2002; 360:119).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Вероятность передачи ВИЧ.** Вероятность передачи ВИЧ при практически любом виде 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). В январе 2008 года Швейцарская федеральная комиссия по борьбе с ВИЧ/СПИДом опубликовала заявление П. Вернаццы (P. Vernazza), Б. Хиршела (B. Hirschel) и Е. Бернаскони (E. Bernasconi) о том, что эффективная АРТ (определяемая как стабильный уровень вирусной нагрузки <40 копий/мл в течение более 6 месяцев) исключает риск передачи ВИЧ при половом контакте (*Bulletin des Medecins Suisses* 2008; 89:5) при условии отсутствия сопутствующей инфекции, передающейся половым путем.

  Научные обоснования этого заявления:
  - В ходе четырех исследований, в которых участвовали дискордантные пары, не было выявлено случаев сероконверсии при неопределяемой вирусной нагрузке у ВИЧ-инфицированного партнера (*NEJM* 2000; 342:921; *JAIDS* 2005; 40:96; Melo M. 16-я конференция IAS, 2006; тезисы TUPE 0430; *JAIDS* 2006; 43: 324).
  - Отсутствие способных к инфицированию вирионов ВИЧ в секрете половых органов мужчин и женщин на фоне неопределяемой вирусной нагрузки (*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, на малые размеры выборок в исследованиях с участием дискордантных пар, а также на возможность колебаний вирусной нагрузки в крови с повышением до определяемых значений в промежутках между измерениями (*STD* 2008; 35:55).

- **Наблюдение за эффективностью терапии.** После начала терапии 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. За этим 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). В ходе исследований нуклеотидных последовательностей клонов ВИЧ было установлено, что при уровне вирусной нагрузки менее 50 копий/мл не происходит формирования резистентных штаммов вируса — это наиболее важный аргумент в пользу необходимости поддержания вирусной нагрузки на этом уровне в течение как можно более длительного времени (*JID* 2004; 189:1452; *JID* 2004; 189:1444). С практической точки зрения на этом уровне не происходит репликации вируса и вероятность возникновения резистентности очень мала. Тем не менее, некоторые «всплески» вирусной нагрузки, связанные с пропуском приема дозы антиретровирусного препарата, могут привести к развитию резистентности и неэффективности терапии (*JID* 2007; 193:1773).
- **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 контроллеры», у которых вирусная нагрузка больше года держится на уровне ниже 50 копий/мл без антиретровирусной терапии (*Top HIV Med* 2007;15:134). Эти пациенты по показателям кинетики вирусной нагрузки похожи на пациентов, у которых достигнута полная супрессия вируса на фоне

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ВААРТ (*CID* 2008; 47:102). В другую группу, «виремических контроллеров«, входят ВИЧ-инфицированные, у которых вирусная нагрузка больше года держится на уровне ниже 2000 копий/мл без антиретровирусной терапии. Элитные контроллеры встречаются с частотой 1 случай на 300 ВИЧ-инфицированных (*J Exp Med* 2006; 203: 1357). По-видимому, такая необычная способность вирусологического контроля предопределена генетически (*Science* 2007; 317:944; *Nat Genet* 2007; 39:733; *Antivir Ther* 2007; 27:406; *JID* 2008; 197:563). Обычно у таких людей обнаруживается стабильно высокий уровень лимфоцитов CD4, однако описаны также исключения из этого правила: у некоторых ВИЧ-инфицированных несмотря на стабильно неопределяемый уровень вирусной нагрузки обнаруживается низкое количество лимфоцитов CD4, предположительно обусловленное активацией иммунной системы другими факторами (*CID* 2008; 46:e78).

- **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 $\log_{10}$ 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 персистировать в некоторых тканях и клетках организма человека, в которых концентрация антиретровирусных препаратов может сильно отличаться от концентрации в плазме крови и в которых могут создаваться условия для селекции резистентных штаммов. Основной резервуар – это латентные («спящие») клетки иммунной системы, несущие рецептор 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 стандартах Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) от 3 февраля 2008 г. (www.aidsinfo.nih.gov/guidelines). Характеристики некоторых имеющихся в продаже тест-систем приведены в табл. 2.5 для сравнения.

- **Условия получения достоверного результата.** Вирусную нагрузку рекомендуется измерять на фоне стабильного клинического состояния, не ранее чем через 4 недели после вакцинации или перенесенной инфекции, одним и тем же методом 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 через 1–4 недели (альфа-спад), затем через 12–16 недель и 16–24 недели. Об эффективности лечения свидетельствует снижение вирусной нагрузки на 0,75–1,0 $\log_{10}$ копий/мл от исходной через 1 неделю (*Lancet* 2001; 358:1760; *JAIDS* 2002; 30:167), снижение на 1,5–2 $\log_{10}$ 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 вирусологическая неэффективность (неудача) терапии определяется как снижение вирусной нагрузки менее чем на 1,5 $\log_{10}$ 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 ре-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.5. Сравнительная характеристика одобренных FDA тест-систем, основанных на разных методах измерения вирусной нагрузки

	Roche	Siemens	bioMérieux
Торговое название	*Amplicor* *HIV Monitor 1.5*	*Versant* HIV-1 RNA 3.0	*NucliSens* HIV-1 QT
Техника	ОТ-ПЦР	рДНК	NASBA
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
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. ▪ Самый большой динамический диапазон.
Динамический диапазон	▪ Стандартный (*Amplicor* 1.5): 400–750 000 копий/мл ▪ Суперчувствительный Ultra-Direct 1.5): 50–100 000 копий/мл	рДНК 3.0: 75–500 000 копий/мл*	*NucliSens* HIV-1 QT: 176–3 500 000 копий/мл в зависимости от объема
Подтип вируса	▪ Тест-система 1.5: от A до H	от A до H	от A до H
Необходимый объем материала для исследования	▪ *Amplicor*: 0,2 мл ▪ Суперчувствительный: 0,5 мл	1 мл	От 10 мкл до 2 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.
Требования	Отделить плазму не позже чем через 6 часов после забора крови, перед транспортировкой заморозить при температуре –20°C или –70°C.	Отделить плазму не позже чем через 4 часа после забора крови, перед транспортировкой заморозить при температуре –20°C или –70°C.	Отделить сыворотку или плазму не позже чем через 4 часа после забора крови, перед транспортировкой заморозить при температуре –20°C или –70°C.
Контактный телефон	800-526-1247	800-434-2447	800-682-2666

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

жима лечения, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препаратов и резистентных свойств вируса. Чем выше вирусная нагрузка, тем дольше приходится ждать ее снижения до минимального уровня. Если вирусная нагрузка через 4 недели снизилась менее чем на 1 $\log_{10}$ копий/мл (90%), то причиной этому могут быть недостаточное соблюдение пациентом режима лечения, резистентность вируса или недостаточная системная экспозиция (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). «Всплески» вирусной нагрузки (см. стр. 92) обычно не приводят к значимым последствиям, однако могут указывать на недостаточное соблюдение режима приема препаратов (*JID* 2007; 196:1773), а стабильное превышение уровня 50 копий/мл указывает на вирусологическую неэффективность терапии (*JAMA* 2005; 293:817; *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:699).

- **Интерпретация результатов.** Значимыми считаются изменения уровня РНК ВИЧ на ≥50% (на 0,3 $\log_{10}$ копий/мл).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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;
  - неудача антиретровирусного лечения из-за недостаточной противовирусной активности препаратов, недостаточных концентраций препаратов в организме, несоблюдения режима лечения и резистентности вируса;
  - суперинфекция ВИЧ (*JID* 2005; 192:438);
  - острые инфекционные заболевания: на фоне активной формы туберкулеза вирусная нагрузка повышается в 5–160 раз (*J Immunol* 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 различных тест-систем.** 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).

КОЛИЧЕСТВО ЛИМФОЦИТОВ CD4

Определение количества лимфоцитов CD4 – стандартное исследование, проводимое для оценки вероятности прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа или наступления смерти и составления перечня наиболее вероятных осложнений для проведения дифференциальной диагностики при симптоматическом течении ВИЧ-инфекции (см. табл. 1.2), а также для принятия решений относительно антиретровирусной терапии и 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 предиктор 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 свежая кровь (с момента забора 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. Этим требованиям отвечают множество лабораторных систем, в том числе проточные цитометры *FACSCount* компании Becton Dickinson и *CyFlow* компании Partec, настольные лабораторные системы компаний Guava и PointCare Technologies, а также системы, основанные на микрочипах (*Cytometry* 2002; 50:69; *BMJ* 2001; 323:809; *J Immunol Methods* 1999; 222:209; *J Clin Virol* 2000; 17:101; *JAIDS* 2006; 41:607; *J Transl Med* 2006; 4:33; *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12:1416; *PLoS* 2005; 2:e182). Согласно текущему отчету 2008 года, стало возможным создать приемлемый по стоимости портативный анализатор для

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

определения количества лимфоцитов CD4 вне лабораторий (в местах оказания помощи ВИЧ-инфицированным); он появится, вероятно, в 2009 году.

- **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 перед началом терапии определять количество лимфоцитов CD4 дважды (клинические стандарты DHHS 2008 года, www.aidsinfo.nih.gov/guidelines). Количество лимфоцитов CD4 следует определять каждые 3–6 месяцев. 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 абсолютного количества лимфоцитов CD4 на 30% и изменение процентного содержания лимфоцитов CD4 на 3% (клинические стандарты DHHS 2008 года, www.aidsinfo.nih.gov/guidelines).
- **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. Значительные 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. 35). Резкие 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;

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 вирусом 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).

- **Процентное содержание лимфоцитов CD4.** Иногда клиницисты предпочитают определять процентное содержание лимфоцитов CD4, поскольку этот показатель менее вариабелен (*JAIDS* 1989; 2:114). В лабораториях ACTG (лабораториях Группы медицинских учреждений, проводящей клинические исследования в области лечения СПИДа) результаты определения процентного содержания лимфоцитов CD4 в одном и том же образце крови 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 момент начала ВААРТ (*JID* 2007;195:425). Если же количество 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 представлено в таблице ниже.

Таблица 2.6. 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 ВААРТ.** Обычно через 4–8 недель после снижения вирусной нагрузки на фоне ВААРТ количество лимфоцитов CD4 увеличивается на ≥50 мкл$^{-1}$; последующий прирост зависит от времени, исходного количества лимфоцитов CD4 и степени подавления вирусной нагрузки. На фоне хорошего вирусологического ответа прирост количества лимфоцитов CD4 за первый год ВААРТ в среднем составляет 100–150 мкл$^{-1}$, с третьего по пятый год терапии прирост составляет в среднем 20–50 мкл$^{-1}$/год, а после пятого года терапии количество лимфоцитов CD4 увеличивается в среднем на 20–30 мкл$^{-1}$/год (*Lancet* 2007; 370:407). В нескольких когортных исследованиях наблюдалось стабильное постепенное увеличение количества лимфоцитов CD4 до нормальных значений (*Lancet* 2007; 370:366). Однако результаты других исследований показали, что только у пациентов с исходным количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$ через 6 лет ВААРТ достигается почти нормальный уровень лимфоцитов CD4 при условии хорошей супрессии вируса (*CID* 2008; 46:149) в течение 4–5 лет, что указывает на ограниченность способности иммунной системы к восстановлению (*CID* 2007; 44:441; *AIDS* 2003; 17:1707; *AIDS* 2003;13:963). Иммунологический ответ (прирост лимфоцитов CD4) в целом коррелирует со степенью вирусологического контроля, но тем не менее, при вирусной нагрузке <10 000 копий/мл в большинстве случаев отмечается стабильность или даже умеренный прирост количества лимфоцитов CD4,

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

что обеспечивает защиту от оппортунистических инфекций (*NEJM* 2003; 2175; *JAIDS* 2005; 40:404; *Lancet* 2007; 369:1169; *Lancet* 2006; 368:466). При хорошем вирусологическом ответе на терапию иммунологический ответ (прирост лимфоцитов CD4) может быть отсрочен без очевидных причин (*JAMA* 2002; 288:222). Прирост количества лимфоцитов CD4, как правило, коррелирует со степенью подавления вирусной нагрузки, однако нередко наблюдается нарушение этой зависимости в обоих направлениях (*Antivir Ther* 1999; 4(Suppl 3):7; *JID* 2001; 183:1328). Тем не менее, результаты популяционных исследований показывают, что наиболее важным фактором, определяющим иммунологический ответ на ВААРТ, служит длительность эффективного подавления вирусной нагрузки (*JID* 2004; 190:148). 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).

- **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 терапии. Однако эффективность этой рекомендации не была доказана по следующим причинам: 1) для результата измерения количества лимфоцитов CD4 характерна значительная вариабельность (30% для 95% 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 неудачу (*PLoS Med 2008*; 5:e109).
- **Общее количество лимфоцитов.** В условиях ограниченных ресурсов иногда вместо количества лимфоцитов CD4 определяют общее количество лимфоцитов (*JAMA* 1993; 269:622; *Am J Med Sci* 1992; 304:79). ВОЗ рекомендует рассматривать снижение общего количества лимфоцитов до <1200 мкл$^{-1}$ в сочетании с клиническими симптомами ВИЧ-инфекции как показание к началу АРТ, аналогичное снижению лимфоцитов CD4 до <200 мкл$^{-1}$ (*Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов*, ВОЗ, 2006). Если общее количество лимфоцитов в пределах 1200–2000 мкл$^{-1}$, то снижение количества лимфоцитов CD4 до <200 мкл$^{-1}$ следует предположить у пациентов с низким уровнем гемоглобина (120 г/л) (*AIDS* 2003; 17:1311). Однако, согласно данным, полученным из Кении, установленная пороговая величина, равная 1200 мкл$^{-1}$, не позволяет выявить всех пациентов с далеко зашедшей стадией ВИЧ-инфекции. Для повышения эффективности выявления пациентов с количеством лимфоцитов CD4 200 мкл$^{-1}$ рекомендуется увеличить пороговую величину косвенного показателя (общего количества лимфоцитов) до 1900 мкл$^{-1}$ (*E. Afr Med J* 2007; 84:466). На недостаточную корреляцию указывают также другие исследователи (*JAIDS* 2007; 46:338; *JAIDS Hum Retroviral* 2007; 19:238).
- **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 ВААРТ. Первоначальное повышение количества лимфоцитов CD4 обусловлено в основном выходом лимфоцитов

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 ВААРТ, 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 ЦМВ ретинита, хотя количество лимфоцитов CD4 превышает 300 мкл$^{-1}$ (*JID* 2001; 183:1285).

- **Идиопатическая лимфоцитопения CD4.** Идиопатическая лимфоцитопения CD4 – это синдром, который характеризуется низким количеством лимфоцитов CD4 при отсутствии ВИЧ-инфекции или каких-либо других состояний, которые могли бы быть его причиной. Диагностические критерии: 1) количество лимфоцитов CD4 меньше 300 мкл$^{-1}$ или процентное содержание лимфоцитов CD4 меньше 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 отсутствуют факторы риска ВИЧ-инфекции; 2) нет доказательств наличия возбудителя инфекции на основании кластерного или эпидемического анализа; 3) при одинаковом количестве лимфоцитов CD4 у них меньше оппортунистических инфекций, чем у больных СПИДом; 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; 6) прогноз относительно благоприятный. 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 рекомендуют проводить профилактику пневмоцистной пневмонии при стабильно низком уровне лимфоцитов CD4 (<200 мкл$^{-1}$). Предпринимаются попытки лечения идиопатической лимфоцитопении CD4 интерлейкином-2 и гамма-интерфероном, однако пока накоплено недостаточно данных о результатах такого лечения (*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). О случаях диагностики этого синдрома следует сообщать в местные органы здравоохранения (или органы здравоохранения штата), а не непосредственно в CDC, как предписывалось ранее.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ИССЛЕДОВАНИЯ ВИРУСА НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

По результатам исследований, проведенных в Северной Америке и Европе в 2000–2007 гг., распространенность вирусов с хотя бы одной основной мутацией резистентности среди недавно инфицированных пациентов, не получавших АРВ препараты, составляет 6–19% (см. табл. 2.7). Кроме того, согласно результатам продольных (лонгитудинальных) исследований, штаммы с мутациями резистентности, переданные при инфицировании, сохраняются в организме в течение более длительного времени, чем появившиеся на фоне терапии (*CID* 2005; 41:233; *Antivir Ther* 2006; 11:173). Эти наблюдения стали основанием для текущей рекомендации проводить тестирование вируса на резистентность перед началом АРТ и подбирать схему АРТ с учетом результатов этого исследования (*JAMA* 2006; 296:827; клинические стандарты DHHS от 3 ноября 2008 года, www.aidsinfo.nih.gov/guidelines). Проводить тестирование вируса на резистентность рекомендуется также при смене схемы АРТ из-за вирусологической неэффективности лечения. На сегодняшний день можно выделить следующие недостатки методов исследования вирусной резистентности:

- Тесты на резистентность выявляют только штаммы вируса, количественно преобладающие на момент исследования. Резистентные штаммы, составляющие менее 20% от общей популяции вируса в крови, и штаммы, которые сохраняются в «скрытых резервуарах» (ЦНС, латентные клетки CD4, лимфоидные клетки ЖКТ, половые пути и т. д.), не обнаруживаются.
- Для проведения тестов на резистентность нужна достаточная вирусная нагрузка, не менее 500–1000 копий/мл. В настоящее время разработаны методы клонального анализа, позволяющие выявить мутации резистентности у недоминирующих штаммов, составляющих всего 0,1% от общего пула вирусов, однако такие исследования требуют больших затрат времени и денег и в настоящее время не применяются в клинической практике (*JAIDS* 2005; 40:24; *JID* 2005; 192:1).
- Результаты генотипирования бывает трудно интерпретировать, особенно при обнаружении множественных мутаций резистентности.
- Результаты фенотипирования интерпретировать легче, поскольку они похожи на результаты исследований чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам. Однако пороговые коэффициенты, устанавливаемые на основании клинических данных, получены не для всех антиретровирусных препаратов. Кроме того, фенотипирование обладает меньшей чувствительностью в отношении формирующейся резистентности, когда в крови присутствует смесь из штаммов дикого типа и мутировавших штаммов, которые могут быть выявлены методами генотипирования.

Учитывая вышеперечисленные ограничения методов исследования вирусной резистентности, можно сделать следующие выводы:

- **Тесты на резистентность надежнее всего выявляют антиретровирусные препараты, к которым вирус устойчив (и которые не следует назначать)**, нежели препараты, которые с наибольшей вероятностью активны в отношении исследуемого штамма вируса.
- **Результаты тестов на резистентность наиболее точны в отношении антиретровирусных препаратов, которые пациент либо принимал на момент тестирования, либо прекратил принимать незадолго до тестирования,** поскольку после отмены АРТ со временем снова появляется и размножается вирус дикого типа. По-видимому, от момента прекращения АРТ до восстановления популяции вируса дикого типа проходит не менее 4 недель, хотя этот период зависит от того, какие препараты входили в схему АРТ. Сообщалось об исчезновении мутации 184V через 20 дней после прекращения терапии (*JID* 2005; 192:1537).
- **Интерпретация результатов тестов на резистентность у пациентов, ранее принимавших антиретровирусные препараты, весьма сложна** по причине невозможности обнаружения штаммов, которые сохраняются в «резервуарах» или составляют меньшинство в общей популяции вируса в организме пациента. Поэтому при выборе схемы лечения очень важно учитывать, какие АРВ препараты пациент принимал в прошлом, и каковы были результаты предыдущих тестов на резистентность. Справедливость этого утверждения была подтверждена результатами клинического испытания ACTG по протоколу 398,

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

в котором у пациентов, в прошлом получавших эфавиренз, повторное назначение эфавиренза оказалось неэффективным вопреки результатам выполненных перед началом лечения тестов на резистентность, показавших чувствительность вируса к ННИОТ. При раздельном секвенировании геномов были обнаружены мутации резистентности у вирусов, составляющих меньшинство в общей популяции (*Antivir Ther* 2003; 8:S150).

- **Вирусная нагрузка для проведения теста на резистентность обычно должна быть не менее 500–1000 копий/мл.**
- **Генотипирование** предпочтительнее выполнять сразу после установки диагноза ВИЧ-инфекции (в рамках первичного обследования), в случае быстро возникшей вирусологической неэффективности АРТ, а также после прерывания АРТ. Фенотипирование и виртуальное фенотипирование, возможно, предпочтительнее в случаях множественной резистентности вируса, особенно при необходимости оценки чувствительности ВИЧ к ингибиторам протеазы. Относительные преимущества и недостатки применяющихся методов исследований вирусной резистентности обсуждаются ниже (см. «Методы исследования вирусной резистентности»).
- **Польза от исследования вируса на резистентность намного выше, если результаты интерпретируются специалистом.**

Показания к исследованию вируса на резистентность

Top HIV Med 2008; 16:62; www.iasusa.org/

ПОКАЗАНИЯ:

(Клинические стандарты DHHS по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и подростков, 3 ноября 2008 г.; www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/)

Большинство клинических стандартов содержат рекомендацию о проведении исследования вирусной резистентности при первичном обследовании и пациентам с хронической ВИЧ-инфекцией при неэффективности АРТ.

- Первичная ВИЧ-инфекция
- Хроническая ВИЧ-инфекция: сразу после установления диагноза ВИЧ-инфекции независимо от того, будет ли начата АРТ.
- Вирусологическая неэффективность АРТ
  - Отсутствие снижения вирусной нагрузки более чем на 0,5–0,7 $\log_{10}$ копий/мл через 4 недели от начала АРТ.
  - Отсутствие снижения вирусной нагрузки более чем на 1 $\log_{10}$ копий/мл через 8 недель от начала АРТ.
  - Вирусная нагрузка >1000 копий/мл через 16–24 недели от начала АРТ.
- **Оценка необходимости исследования вирусной резистентности при вирусологической неэффективности терапии.** Был проведен метаанализ научных статей и тезисов конференций, опубликованных вплоть до февраля 2001 года, в которых сравнивалась вирусологическая эффективность схем «спасения» (по результатам обследования через 3–6 месяцев после начала схемы), назначенных с учетом результатов теста на резистентность и назначенных без проведения теста на резистентность, то есть на усмотрение врача или в соответствии со стандартными рекомендациями (*HIV Clin Trials* 2002; 3:1). Было выявлено небольшое, но статистически значимое преимущество генотипирования. При этом польза от генотипирования была значительно выше, если результаты исследования оценивались специалистом. Не было выявлено никакого значимого преимущества схем, подобранных с учетом фенотипирования, по сравнению со схемами, подобранными в соответствии со стандартными рекомендациями. Однако следует отметить, что во время проведения этих исследований еще не были известны клинические пороговые величины резистентности вируса для многих препаратов (пороговые коэффициенты, которые определяются в ходе клинических исследований для каждого антиретровирусного препарата). Кроме того, в то время в распоряжении врачей было значительно меньше антиретровирусных препаратов, применимых для лечения пациентов, у которых вирус приобрел выраженную резистентность. По этой причине возможности выбора схемы «спасения» были ограничены, и такие схемы были менее эффективны независимо от того, учитывались ли при выборе

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

схемы результаты исследования резистентности вируса. Подавление репликации вируса через 6 месяцев после смены схемы лечения произошло у 168 (39%) из 432 пациентов, у которых терапия была изменена на основании совокупных результатов генотипирования, и у 115 (29%) из 400 пациентов, у которых терапия была изменена в соответствии со стандартными рекомендациями. Во многих исследованиях была доказана польза от выполнения тестов на резистентность вируса для выбора схемы АРТ на замену лишь для небольшого периода времени сразу после смены терапии (*AIDS* 2002; 16:369). Возможно, наиболее ценные результаты в отношении пользы тестирования на резистентность при неудаче лечения были получены благодаря исследованиям TORO-1 и TORO-2 (*NEJM* 2003; 348:2175 и 2293). В ходе этих исследований была показана 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».

На сегодняшний день все тест-системы для исследования вирусной резистентности стандартизованы для ВИЧ подтипа В; возможности их применения для исследования штаммов ВИЧ других подтипов неизвестны или недостаточно стандартизованы (*Scand JID* 2003; 35[Suppl 106]:75; *J Med Virol* 2007; 80:1).

- **Первичная ВИЧ-инфекция.** Результаты исследований резистентности штаммов ВИЧ, выделенных от не получавших АРВ препараты пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, значительно различаются в зависимости от периода времени и географии проведения исследования. В Соединенных Штатах распространенность резистентных штаммов резко возросла в конце 90-х годов, затем стабилизировалась. Самое крупное раннее исследование было проведено С. Литтлом (S. Little) и соавт., оно включало 377 жителей США с острой ВИЧ-инфекцией. Забор образцов биоматериала проводился с 1995 по 2000 год. Распространенность резистентных штаммов (хотя бы к одному препарату) по данным фенотипического анализа (IC_{50} для исследуемого штамма/IC_{50} для вируса дикого типа >10) составила 3,4% среди образцов, взятых с 1995 по 1998 год, и 12,4% среди образцов, полученных с 1999 по 2000 год. Генотипический анализ выявленных резистентных штаммов показал, что в гене обратной транскриптазы наиболее часто наблюдались мутации резистентности в кодонах 103, 118, 184 и 215; наиболее распространенными мутациями резистентности в гене протеазы были мутации в кодонах 82 и 90 (*NEJM* 2002; 347:385). В течение пяти лет наблюдения в наибольшей степени увеличилась распространенность мутаций резистентности к ННИОТ – с 1,9% до 7,1%. Согласно результатам исследования, проведенного среди жителей Нью-Йорка, частота обнаружения резистентности к ННИОТ при первичном обследовании пациентов с острой ВИЧ-инфекцией возросла с 2,6% в 1995–98 годах до 13,4% в 2003–06 годах (*JAIDS* 2006; 41:439). В других публикациях сообщается об обнаружении резистентности вируса по крайней мере к одному классу препаратов у 12% недавно инфицированных лиц (*AIDS* 2007; 21:2223; *BMJ* 2005; 331:1368; *JID* 2005; 192:958; *JAIDS* 2005; 40:505). В Северной Америке и Европе этот показатель в целом стабилизировался или несколько снизился (см. табл. 2.7).
- **Исследование резистентности вируса у пациентов с хронической ВИЧ-инфекцией при первичном обследовании.** Генотипирование вируса при первичном обследовании в настоящее время включено в стандарт медицинской помощи ВИЧ-инфицированным. Поскольку мутации, которые содержатся в передаваемых при заражении вирионах ВИЧ, сохраняются 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). Необходимо помнить, что исследование на резистентность может не выявить мутации, присущие малому количеству вирусов. Такая ситуация характерна для давно инфицированных пациентов, не получающих АРТ. Поэтому тесты на резистентность надежнее всего выявляют антиретровирусные препараты, которые не следует назначать. Для получения более полных данных первичного обследования необходимо исследовать резистентность «минорных» штаммов вируса, что технически возможно, но в обычной лабораторной практике недоступно из-за отсутствия в продаже соответствующего оборудования. Обычно рекомендуется повторить генотипирование вируса при необъяснимой ранней вирусологической неэффективности терапии (т. е. при отсутствии снижения вирусологической нагрузки ниже установленных пороговых величин через 2–8 недель от начала ВААРТ).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.7. Результаты проведения тестов на резистентность ВИЧ пациентам с острой ВИЧ-инфекцией или недавно инфицированным

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%

1. *CID* 2005; 40:468
2. Wensing, A. XVI Международная конференция по СПИДу, август 2006 года, тезисы TUAB 0101
3. *JAIDS* 2006; 42:86
4. *NEJM* 2002; 347:385
5. BMJ 2005; 331:1368
6. *Topics HIV Med* 2007; 15:150

Методы исследования вирусной резистентности

Существует два метода исследования вирусной резистентности: генотипирование и фенотипирование. Сравнительные характеристики этих методов приведены в табл. 2.8 (*J Antimicrob Chemother* 2004; 53:555; *Top HIV Med* 2008; 16:89).

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ. Исследование генотипа вируса выявляет мутации, лежащие в основе фенотипической резистентности. Тестирование можно проводить с помощью готовых диагностических наборов (тест-систем) или полностью силами лаборатории («домашние наработки»). При проведении генотипирования одинаковых образцов с помощью двух готовых 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). По результатам другого исследования,

Таблица 2.8. Сравнительная характеристика генотипирования и фенотипирования

Генотипирование	
Преимущества	**Недостатки**
• Относительно низкая стоимость (300–480 долл. за тест) • Результаты готовы уже через 1–2 недели • Метод достаточно стандартизован • 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 преобладающих 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
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 • 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 преобладающих штаммов (>20%) • Для проведения исследования вирусная нагрузка должна превышать 500–1000 копий/мл

* *Виртуальное фенотипирование* — 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

частота ложноположительных результатов составила 0,3%, а ложноотрицательных – 6,4% (*Antivir Ther* 2001; 6 suppl 1:1). Методики генотипирования значительно отличаются по стоимости, количеству выявляемых мутаций, форме представления результатов и методике их интерпретации. 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 – это номер кодона, а последняя буква – аминокислота, которая соответствует 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 аспарагину (N). В табл. 2.9 приведены буквенные коды для всех аминокислот, используемые для описания мутаций при генотипировании. Для составления заключений по результатам генотипирования используют списки известных мутаций резистентности или компьютерные алгоритмы, основанные на наборах правил. Обновленная информация о резистентности ВИЧ и тестах на резистентность ВИЧ размещается на сайтах http://www.iasusa.org и http://www.hivdb.stanford.edu/. Сводная информация о мутациях резистентности ВИЧ приведена в табл. 2.10–2.13. Сейчас на рынке появились тест-системы для оценки резистентности вируса к ингибитору слияния (энфувиртиду) методом генотипирования.

Таблица 2.9. Буквенные обозначения аминокислот*

A	Аланин	**I**	Изолейцин	**R**	Аргинин
C	Цитозин	**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.

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ. При исследовании фенотипа вируса оценивается способность ВИЧ к репликации при различных концентрациях лекарственных препаратов. Услуги по фенотипированию предлагают три коммерческие сети лабораторий; при сравнении результатов исследования одинаковых образцов, проведенных этими лабораториями, был установлен хороший уровень совпадения (конкордантности) результатов (*Antivir Ther* 2001; 6 suppl 1:129; *Antivir Ther* 2000; 5 suppl 3:49). 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). Раньше о резистентности судили исходя из вариабельности показателей чувствительности штамма дикого типа при различных исследованиях, но в настоящее время для интерпретации применяются либо биологические пороговые коэффициенты, основанные на нормальном распределении вируса дикого типа у пациентов, не получавших АРТ, либо (для большинства препаратов) клинические пороговые коэффициенты, рассчитанные на основании данных клинических исследований (см. табл. 2.14).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.10. Мутации резистентности (данные IAS-USA, с изменениями) (*Top HIV Med* 2008; 16:62). Обновленную информацию см. на сайте Американского отделения Международного общества борьбы со СПИДом (http://www.iasusa.org) и на сайте электронной базы данных мутаций резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам Стэнфордского университета (http://hivdb.stanford.edu)

Препарат	Мутации*	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. Наиболее распространенные МРАТ — 41L, 210W и 215Y; они в наибольшей степени снижают чувствительность вируса к НИОТ. Мутации 67N, 70R и 219Q/E также снижают чувствительность вируса к НИОТ, но в меньшей степени. Мутация 184V повышает чувствительность вируса к AZT и снижает вероятность возникновения МРАТ. Мутации 44D и 118I при наличии МРАТ усиливают резистентность к НИОТ. МРАТ нечасто сочетаются с мутацией 65R.
d4T	41L, 67N, 70R, 75T/M/A, 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.
3TC	65R, 184V/I	Мутация 184V/I обеспечивает резистентность к 3TC высокого уровня и одновременно повышает чувствительность вируса к AZT, d4T и TDF, однако при наличии МРАТ эффект повышения чувствительности менее выражен. Эта мутация снижает чувствительность вируса к ddI и ABC, однако при наличии у вируса только мутации 184V/I 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 65R, однако эта мутация способна вызывать резистентность промежуточного уровня к 3TC.
FTC	65R, 184V/I	Профиль резистентности идентичен или близок к 3TC.
ddI	65R, 74V	МРАТ обеспечивают резистентность к ddI; уровень резистентности зависит от количества МРАТ и их сочетания. Мутации 74V и 65R как поодиночке, так и в сочетании с мутацией 184V/I вызывают 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 74V, чем 65R. Уровень резистентности, обусловленной МРАТ, зависит от количества МРАТ и их сочетания. Мутация 184V/I сама по себе не вызывает клинически значимой резистентности к ABC, но усугубляет снижение чувствительности, обусловленное МРАТ или специфическими мутациями резистентности к ABC.
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 нечасто.
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 МРАТ. «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.
Полирезистентность к НИОТ — инсерция T69	Инсерция 69	Возникает нечасто на фоне приема схем АРТ, содержащих 3TC или FTC. Обычно сочетается с МРАТ, обеспечивая резистентность высокого уровня ко всем НИОТ, включая TDF.
Полирезистентность к НИОТ — множественные МРАТ	41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E	Наиболее частая причина полирезистентности к нуклеозидным аналогам. Селекция МРАТ происходит только на фоне приема AZT и d4T. Мутации 44D и 118I дополнительно усиливают резистентность к НИОТ.

* 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»).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.10. Мутации резистентности (*продолжение*)

Препарат	Мутации*	Примечания
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ): мутации гена, кодирующего обратную транскриптазу		
NVP	100I, 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, 225) снижают чувствительность вируса к NVP и EFV, но при этом вызывают повышение чувствительности к DLV; клиническое значение этого феномена неясно.
EFV	100I, 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 применение EFV обычно плохой. Кроме того, необходимо помнить, что не преобладающие в популяции на момент исследования штаммы вируса могут обладать другими мутациями резистентности к ННИОТ.
ETR	181V/I, 101P >101I, 181C, 23L >138A, 179F >106I, 190S, 90I, 179D, 101E/H, 98G, 179T, 190A	Взвешенные коэффициенты резистентности: 3: 181/V/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%

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	10/F/I/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 3 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-B-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, 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, 82A/F/T/S	10F/I/R/V, 20M/R/V, 24I, 33F, 46I/L, 50V, 53L, 54V/L/A/M/T/S, 63P, 71V/T, 73S, 76V, 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. Мутация 47A обеспечивает резистентность к LPV промежуточного или высокого уровня.

* 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»).

† **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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.10. Мутации резистентности (*продолжение*)

Препарат	Основные («большие») мутации†	Второстепенные («малые») мутации‡	Примечания
Ингибиторы протеазы (ИП): мутации гена, кодирующего протеазу			
TPV/r	33F, 82L/T, 84V	10V, 13V, 20M/R/V, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 83D	Самый высокий 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.
DRV/r	50V, 54M/L, 76V, 84V	11I, 32I, 33F, 47V,50V, 54 L/M 74P,76V, 84V, 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, 36I/L/V, 46I/L, 48V, 53L/Y, 54L/V/M/T/A, 60E, 62V, 64I/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. 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, 184 V.
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.
Антагонисты CCR5: мутации гена, кодирующего gp120			
MVC			Препарат активен только у пациентов, инфицированных исключительно R5-тропным вирусом. Мутации, изменяющие конфигурацию gp120 таким образом, что присоединение ВИЧ к R5-рецепторам становится возможным в присутствии MVC, снижают активность препарата, которая оценивается в максимальных процентах ингибирования (МПИ), а не с помощью стандартного показателя IC50. Профиль резистентности слишком сложен для изложения; частота возникновения мутаций неизвестна (*Antivir* Ther 2008; 13, Suppl 3:A98). Тест-систем для определения резистентности вируса методом генотипирования в продаже нет.
Ингибиторы интегразы: мутации гена, кодирующего интегразу			
RAL		148 H/K/R, 155 H	Вирусологический ответ зависит от сочетания мутаций резистентности: необходимо сочетание одной «большой» мутации (148H/K/R или 155H) и не менее одной «малой» мутации: 148H/K+140S, 138A, 140A, 138S. Сочетание мутаций 148H+140S встречается наиболее часто и вызывает наибольшую резистентность. Мутация 155H обычно сочетается с 74M, 92Q, 97A, 143 H; 92Q + 97A, 163K/R, 151I или 232N (Antivir Ther 2008; 13:881; NEJM 2008; 359:355; HIV Med 2008; 16:110; Antivir Ther 2007; 12:S10)

† **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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.11. Категории мутаций резистентности к нуклеозидным и нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы

Категория мутаций	Мутация	Примечания
Мутации резистентности к аналогам тимидина (МРАТ)	M41L, D67N/G, K70R, L210W, T215F/Y, K219E/Q/N	Селекция происходит на фоне приема аналогов тимидина (AZT, d4T), но эти мутации вызывают резистентность ко всем НИОТ. Комбинация мутаций 41L/210W/215Y встречается чаще у вируса подтипа B и вызывает резистентность к НИОТ более высокого уровня, чем комбинация 67N/70R/219. Обнаружение мутаций T215C/D/E/S/I/V, как правило, свидетельствует о процессе «обратного мутирования» штамма, исходно резистентного к НИОТ. Эти мутации сами по себе не вызывают резистентность, но указывают на наличие резистентного штамма в «резервуарах».
Дополнительные мутации	E44D, V118I	Усиливают резистентность к НИОТ в сочетании с несколькими МРАТ.
Мутация резистентности к нуклеозидным аналогам, не относящаяся к МРАТ	K65R	Селекция происходит на фоне приема TDF, ABC, ddI. Приводит к снижению чувствительности различной степени к этим препаратам и к d4T, 3TC и FTC, однако вызывает гиперчувствительность вируса к AZT. Редко возникает на фоне терапии, включающей AZT, а также в присутствии МРАТ. 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 МРАТ	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 МРАТ.
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 МРАТ при приеме схем, содержащих аналоги тимидина.
Мутации полирезистентности к нуклеозидным аналогам	Инсерция T69	Селекция происходит на фоне приема аналогов тимидина; в эпоху ВААРТ 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 ВААРТ 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.

Таблица 2.12. 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 к 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 вызывает уже резистентность высокого уровня. **K101E/H/P** снижает чувствительность вируса к ETR в сочетании с другими мутациями резистентности к ETR.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.12. Мутации резистентности к ненуклеозидным аналогам ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) (*продолжение*)

Мутация	Описание
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 низкого уровня к DLV и EFV и резистентность промежуточного уровня к NVP. **K103R** — полиморфизм, минимально влияющий на чувствительность вируса к ННИОТ за исключением его сочетания 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** расценивается 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 внесена в перечень мутаций резистентности к ETR на сайте Стэнфордского университета.
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 и тенофовиру. 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.
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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.13. 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.
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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.13. Мутации резистентности к ингибиторам протеазы (ИП) (*продолжение*)

Мутация	Описание
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, обеспечивает 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.

ВИРТУАЛЬНОЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЕ. В основе анализа *VircoTYPE* (Virco) лежит методика Virtual Phenotype («Виртуальное фенотипирование»), которая позволяет на основании результатов генотипирования вируса предсказать его возможные фенотипические свойства. Для предсказания фенотипа вируса применяются алгоритмы, разработанные на основании крупной базы данных, в которой сопоставлены результаты генотипирования и фенотипирования множества образцов.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА КАЖДОГО МЕТОДА. Генотипирование предпочтительнее проводить при первичном осмотре сразу после установления диагноза (или перед началом АРТ), в случаях рано возникшей неэффективности первых схем АРТ, когда еще не ожидается обнаружение множественных мутаций, а также после прерывания АРТ, поскольку в случаях 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, 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;

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.14. 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

8:577]; NARVAL [*Antivir Ther* 2003; 8:427]) в перечисленных клинических ситуациях. Генотипирование — более дешевый метод, и, по-видимому, его применение в случаях вирусологической неэффективности первой или второй схемы АРТ экономически оправдано *(Ann Intern Med* 2001; 134:440; *JAIDS* 2000; 24:227). Пациентам с множественной резистентностью вируса к АРВ 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 предиктором ответа на терапию (*Antiviral Ther* 2006; 11:S83).

Анализ на тропизм вируса

Анализы на тропизм вируса выполняются для определения возможности назначения пациенту препаратов из класса антагонистов CCR5-рецепторов, которые можно применять только при условии обнаружения чистой популяции R5-тропного вируса.

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 категории 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 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 2.15. 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%

Доступные методы анализа. Существует два высокопроизводительных диагностических метода фенотипирования: *Phenoscript* (VIRalliance, Париж, Франция) и *Trofile* (Monogram Biosciences, Inc., Сан-Франциско, Калифорния, США). На сегодняшний день анализы на тропизм вируса выполняются только по методике *Trofile* при условии вирусной нагрузки ≥1000 копий/мл; стоимость одного анализа составляет 1960 долл., результаты сообщаются

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

через 2–3 недели (посетите сайт www.trofileassay.com или позвоните по телефону 1-800-777-0177). Показанием к проведению анализа служит рассмотрение возможности назначения антагониста CCR5, поскольку препараты этого класса следует применять только у пациентов с «чистой» популяцией R5-тропного вируса. В исследованиях MOTIVATE 1 и 2 анализ *Trofile* применялся 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. Через 48 недель лечения в рамках клинических исследований MOTIVATE 1 и 2 уровень вирусной нагрузки <50 копий/мл был зарегистрирован у 45% пациентов, получавших маравирок (MVC) в сочетании с оптимально подобранной схемой АРТ, и у 17% пациентов контрольной группы, получавших только оптимально подобранные схемы АРТ (*NEJM* 2008; 359:1429). В исследовании MERIT, в котором сравнивалась эффективность MVC-содержащей и EFV-содержащей схемы ВААРТ у ранее не получавших АРТ пациентов, через 48 недель лечения уровень вирусной нагрузки <50 копий/мл был зарегистрирован у 69% пациентов группы, получавшей EFV, и у 65% пациентов в группе, получавшей MVC (Saag M. IV конференция IAS 2007 г.; тезисы WESS104). При последующем анализе было установлено, что у 10 пациентов, у которых схема АРТ с маравироком была неэффективна, в промежутке между скрининговым обследованием и началом клинического исследования появился X4-тропный ВИЧ (Heera J., 15-я конференция CROI, 2008 г; тезисы 40LB). В более позднем отчете указывалось, что у некоторых пациентов, у которых маравирок был неэффективен, X4-тропный вирус обнаруживался только с помощью более современной и более чувствительной методики «SensiTrop» (см. ниже). Окончательная скорректированная частота достижения адекватной супрессии вируса составила 68% в обеих группах (Lazzarin A., конференция IDSA/ICAAC 2008 г.; тезисы H1248). Результаты этих исследований указывают на важность определения тропизма ВИЧ перед назначением MVC.

Точность метода зависит от его способности обнаруживать минорные штаммы вируса. Первоначальный метод *Trofile* обладал 100% специфичностью для штаммов, составлявших 10% от общей популяции вируса, однако его чувствительность для штаммов, составлявших 5% от общей популяции, снижалась до 85% (*Antimicrob Ag Chemother* 2007; 51:566; *J Clin Micro* 2007; 45:279). Метод *Trofile* «повышенной чувствительности» пришел на замену исходному методу в июле 2009 года и сейчас является диагностическим стандартом. Этот метод, по-видимому, способен выявлять X4-тропный вирус, составляющий 0,3% от общей популяции, что в 30 раз превышает возможности ранней версии (Reeves J., 15-я конференция CROI 2008 г., тезисы 869; Lazzarin A., конференция IDSA/ICAAC 2008 г., тезисы H1248; *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 3:A98 и A99).

СКРИНИНГОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стандартный перечень скрининговых лабораторных анализов, рекомендуемый для пациентов с установившейся ВИЧ-инфекцией, приведен в табл. 2.16 (Руководство IDSA по оказанию первичной помощи, *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 повторяют 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, клинический анализ крови следует повторять 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. Повышенная активность трансаминаз выявляется примерно у 75% пациентов, у 20% пациентов обнаруживаются серьезные отклонения лабораторных показателей (*JAIDS* 1994; 7:1134).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.16. Стандартный перечень лабораторных анализов

Лабораторный анализ	Стоимость*	Частота проведения и пояснения
Анализы на ВИЧ		
Подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции	100 долл.	Серологическое обследование на ВИЧ по утвержденному 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. 18–25.
Определение вирусной нагрузки	150–300 долл.	См. стр. 25–31. Определять при первичном обследовании и затем каждые 3–6 месяцев.
Количество и процентное содержание лимфоцитов CD4	100–150 долл.	См. стр. 31–35. Определять при первичном обследовании и затем каждые 3–6 месяцев. Некоторые специалисты рекомендуют при первичном обследовании этот анализ выполнять дважды из-за большой вариабельности результатов и важности этого показателя для принятия клинических решений независимо от их срочности.
Тест на резистентность ВИЧ методом генотипирования	100–150 долл.	Проводится при первичном обследовании независимо от наличия показаний к началу АРТ. См. стр. 35–40. Назначать при первичном обследовании и при вирусологической неэффективности терапии.
HLA-B*5701	100 долл.	Только перед планируемым назначением ABC.
Тест на тропизм ВИЧ	1960 долл.	Только перед планируемым назначением антагониста CCR5 и при неэффективности препарата этого класса (например, маравирока).
Серологические тесты		
Скрининговое обследование на гепатит	60–80 долл.	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 HBcAg.
Антитела к ВГА всех классов**	20–30 долл.	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 долл.	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 иммунной защиты (см. стр. 58).
HBsAg**	20–25 долл.	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 долл.	Скрининг на антитела к ВГС; положительный результат подтверждают с помощью качественного анализа на РНК ВГС за 150 долл. У серонегативных пациентов принадлежность к группе высокого риска, повышенная активность трансаминаз и количество лимфоцитов CD4 менее 200 мкл$^{-1}$ служат относительными показаниями к проведению анализа на РНК ВГС.
Сифилис (VDRL, RPR или трепонемный ИФА)**	5–16 долл.	Положительные результаты необходимо подтверждать методами FTA-ABS, МНА-ТР или TPPA. Пациентов из групп риска, ведущих активную половую жизнь, необходимо обследовать ежегодно. Обратите внимание на возможность ложноположительных результатов при применении трепонемного ИФА (стр. 53).
Антитела класса IgG к *Toxoplasma***	12–15 долл.	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 долл.	Назначают лицам, которые не переносили ветряную оспу или опоясывающий лишай (или если это неизвестно), для выявления показаний к мерам профилактики на случай контакта: вакцинации против ветряной оспы и/или в/м введению иммуноглобулина, обогащенного антителами к *varicella-zoster*, после произошедшего контакта с больным.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.16. Стандартный перечень лабораторных анализов (*продолжение*)

Лабораторный анализ	Стоимость*	Частота проведения и пояснения
Биохимический анализ крови		
Развернутый биохимический анализ крови**	10–15 долл.	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.
Г-6-ФД	14–20 долл.	Обследовать: 1) возможных носителей соответствующего гена: врожденная недостаточность Г-6-ФД (сцепленный с Х-хромосомой рецессивный признак) встречается преимущественно у мужчин — афроамериканцев, итальянцев, сефардских евреев, арабов и уроженцев Индии и Юго-Восточной Азии; 2) пациентов, перенесших гемолитический криз на фоне приема препаратов-оксидантов (после выздоровления) (см. стр. 60). При наличии подозрений на дефицит Г-6-ФД активность фермента можно определить либо при первом обращении, либо перед назначением препаратов-оксидантов. Риск возникновения гемолиза: примахин > дапсон > сульфаниламиды.
Липидный спектр и глюкоза крови (натощак)**	20–40 долл.	Рекомендуется определять регулярно пациентам, принимающим антиретровирусные препараты. Эти показатели определяют перед началом ВААРТ и через 3–6 месяцев после начала ВААРТ; дальнейшие обследования проводятся ежегодно или чаще в зависимости от исходных результатов и наличия факторов риска.**
Анализы крови		
Полный клинический анализ крови**	6–8 долл.	Повторять каждые 3–6 месяцев; при низких показателях и на фоне приема токсичных для костного мозга препаратов повторять чаще.
Количество и процентное содержание лимфоцитов CD4**	60–150 долл.	Повторять каждые 3–6 месяцев. При получении результатов, которые в значительной степени отличаются от результатов предыдущих измерений, в том числе выпадающих из ожидаемого диапазона, анализ следует повторить. В регулярном выполнении этого анализа пациентам, у которых количество лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$, нет практической необходимости, за исключением наблюдения за эффективностью АРТ.
Прочие		
Рентген грудной клетки	40–140 долл.	Может проводиться всем пациентам или только по показаниям, включающим перенесенное острое заболевание легких, хроническое заболевание легких и положительный результат туберкулиновой пробы**.
Пап-мазок**	25–40 долл.	Повторить через 6 месяцев, затем проводить ежегодно, если отсутствуют какие-либо изменения. Если мазок непригоден для исследования, его следует повторить. При обнаружении изменений, указывающих на атипию или более выраженные изменения по шкале Бетесда, следует направить пациентку к гинекологу (см. стр. 55–56).
Туберкулиновая проба или тест на высвобождение гамма-интерферона	10 долл. — туберкулиновая проба 40 долл —тест на высвобождение 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 ВААРТ 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) пациентам, ведущим половую жизнь**	40–100 долл.	В *Руководстве CDC по профилактике ВИЧ-инфекции* рекомендуется проводить этот анализ пациентам, ведущим половую жизнь; «необходимость обследования определяет лечащий врач» (*MMWR* 2003; 52[RR-12]:1-24). Рекомендуется для выявления 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. 53). (Метод АНК = метод амплификации нуклеиновых кислот).
Анализ мочи	10 долл.	Анализ мочи наиболее важно назначать ВИЧ-инфицированным афроамериканцам и пациентам с сопутствующими заболеваниями: сахарным диабетом, артериальной гипертензией или гепатитом С. При обнаружении протеинурии 1+ следует определить отношение белок/креатинин в суточной моче.

* Типичные цены приведены на основании прейскурантов пяти лабораторий.

** Рекомендации из клинических стандартов IDSA по оказанию первичной медицинской помощи (*CID* 2004; 39:609).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 2.16. Стандартный перечень лабораторных анализов (*продолжение*)

Лабораторный анализ	Стоимость*	Частота проведения и пояснения
Скрининговые обследования на распространенные заболевания		
Маммография	100–350 долл.	Ежегодно всем женщинам >50 лет.
Колоноскопия	300–800 долл.	Всем пациентам >50 лет.
Простатический специфический антиген (ПСА)	50–100 долл.	Мужчинам >50 лет.
Костная денситометрия	150–900 долл.	При наличии факторов риска развития остеопороза. При болях в тазобедренном суставе показана МРТ.

* Типичные цены приведены на основании прейскурантов пяти лабораторий.

** Рекомендации из клинических стандартов IDSA по оказанию первичной медицинской помощи (*CID* 2004; 39:609).

Серологическое обследование на сифилис (*MMWR* 2006; 55[RR-1]:22). 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. Примерно у 6% ВИЧ-инфицированных нетрепонемные скрининговые тесты дают биологические ложноположительные результаты. Некоторые лаборатории сейчас проводят скрининг на сифилис с помощью трепонемного ИФА, который способен выявить лиц с нелеченым или недолеченным сифилисом (*Infect Med* 2004; 21:399). Возможны ложноположительные результаты, поэтому необходимо проводить подтверждающие тесты. Факторы риска получения биологических ложноположительных результатов при проведении нетрепонемных тестов на сифилис (VDRL или RPR) включают потребление инъекционных наркотиков, беременность и ВИЧ-инфекцию (*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 была всего 0,24% (*Int J STD AIDS* 2005; 16:722). При проведении нетрепонемных тестов определяется титр антител, который коррелирует с активностью заболевания. Положительные результаты скринингового обследования на сифилис необходимо подтверждать другими методами: реакцией абсорбции флюоресцирующих антител к трепонемам (FTA-ABS) или методом агглютинации латексных частиц с трепонемными антигенами (TP-PA). 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). Рекомендации по ведению пациентов см. раздел 6.

Скрининговые анализы на прочие инфекции, передающиеся половым путем. У ВИЧ-инфицированных часто выявляются возбудители инфекций *N. gonorrhoeae* и (или) *C. trachomatis* (*AIDS 2000*; 14:297), причем эти инфекции 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 увеличивают риск передачи 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* 2006; 55 [RR11]:1-9). Стоимость одного анализа обычно в пределах 40–100 долл. Скрининговое обследование на *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* рекомендуется проводить пациентам, ведущим половую жизнь, а также при наличии симптомов, характерных для этих

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

инфекций. К альтернативным, зачастую менее дорогостоящим анализам относятся мазки из уретры и цервикального канала для выявления *N. gonorrhoeae* и (или) *C. trachomatis* культуральным методом, методом гибридизации нуклеиновых кислот, реакции прямой иммунофлюоресценции (методом флюоресцирующих антител) или методом иммуноферментного анализа (ИФА). Метод АНК не утвержден FDA для исследования мазков из прямой кишки, и возможность выполнить посев диагностического материала на *C. trachomatis* есть далеко не везде. В клинических стандартах CDC рекомендация о скрининговом обследовании ВИЧ-инфицированных пациентов смягчена («на усмотрение врача»), поскольку исследование методом АНК достаточно дорогостоящее и, кроме того, пока не доказано, что такое обследование эффективно снижает риск передачи ВИЧ (*MMWR* 2006; 55; RR11:1). В *Руководстве CDC по ВИЧ-инфекции и ИППП* 2006 года впервые обратившимся ВИЧ-инфицированным пациентам рекомендуется назначать следующие лабораторные исследования (*MMWR* 2006; 55:RR11):

- Нетрепонемный тест на сифилис (VDRL или RPR) или трепонемный ИФА.
- На усмотрение врача — скрининговое обследование на *N. gonorrhoeae* и (или) *C. trachomatis* либо методом посева мазка из уретры (мужчины) или посева мазка из канала шейки матки (женщины), либо методом АНК, для которого собирают первые 10–30 мл мочи. Анализы методом АНК более чувствительны, но также более дорогостоящие. Можно сделать анализ на один из этих возбудителей или на оба.
- Женщинам необходимо скрининговое обследование на трихомоноз (микроскопия влажного влагалищного мазка или посев мазка из влагалища).
- При обследовании пациентов, практикующих анальный секс: посев мазка из прямой кишки на *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* (на усмотрение врача). Обратите внимание, что метод АНК не утвержден FDA для исследования мазков из прямой кишки, и возможность выполнить посев диагностического материала на *C. trachomatis* есть далеко не везде.
- При обследовании пациентов, практикующих оральный секс: посев мазка с задней стенки глотки на *N. gonorrhoeae* (на усмотрение врача).

Повторные обследования. Пациентам, ведущим половую жизнь, обследование на ИППП рекомендуется проводить ежегодно; пациентам из групп высокого риска — каждые 3–6 месяцев. Цель таких обследований состоит в том, чтобы выявить пациентов, чей образ жизни связан с высоким риском передачи ВИЧ и которые иначе остались бы вне подозрений, для проведения более углубленного консультирования, прослеживания контактов и лечения.

Рентгенография грудной клетки. Распространенность легочных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов остается высокой даже в эпоху ВААРТ (*Am Rev Respir Crit Care Med* 2001; 164:21; *Chest* 2001; 120:1888). Иногда рекомендуют выполнять рентгенографию грудной клетки при первичном обследовании всем ВИЧ-инфицированным для выявления бессимптомного туберкулеза и 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 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 грудной клетки всем ВИЧ-инфицированным пациентам с отрицательными результатами туберкулиновой пробы нецелесообразно. В условиях ограниченных ресурсов, согласно стратегии ВОЗ, следует выполнять рентгенографию грудной клетки для исключения активного туберкулеза всем пациентам с положительными результатами туберкулиновой пробы, однако проведенное в Ботсване исследование показало, что среди 563 ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых были получены положительные результаты туберкулиновых проб, но отсутствовали симптомы туберкулеза, только у одного пациента (0,02%) на рентгенограмме грудной клетки были обнаружены признаки активного туберкулезного процесса (*Lancet* 2003; 362:1551). Исследователи считают, что в условиях ограниченных ресурсов рентгенографию грудной клетки следует выполнять только при наличии симптомов туберкулеза.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Туберкулиновая проба и тест на высвобождение гамма-интерферона. CDC рекомендует выполнять реакцию Манту (внутрикожную туберкулиновую пробу) с использованием 5 ТЕ очищенного туберкулина (PPD) тем ВИЧ-инфицированным пациентам, у которых в прошлом не было положительной реакции на туберкулин. Туберкулиновую пробу проводят ежегодно, если пациент принадлежит к какой-либо из групп высокого риска по туберкулезу (например, заключенный, потребитель инъекционных наркотиков или бездомный), при условии отрицательных результатов предыдущих туберкулиновых проб. Туберкулиновую пробу также следует провести после восстановления иммунной системы, когда количество лимфоцитов CD4 повышается до >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 *Quanti-FERON-TB Gold* и *T-SPOT* основаны на измерении продукции гамма-интерферона (гамма-ИФН) лимфоцитами *in vitro*. У тестов на высвобождение гамма-ИФН показатели специфичности выше, чем у кожных проб (92–97% по сравнению с 55–95%), и отсутствует перекрестная реакция с БЦЖ (*PLoS ONE* 2008; 16:e2665). Другие преимущества включают более низкую вариабельность интерпретации результатов, отсутствие «бустерного» эффекта (эффекта усиления выраженности реакции при частой постановке кожной пробы) и необходимость только одного посещения клиники (*Ann Intern Med* 2007; 146:340; *MMWR* 54 RR15:49; *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:103; *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19:189). Недостатками тестов на высвобождение гамма-ИФН являются высокая стоимость, сложность выполнения, необходимость специального лабораторного оборудования и обученного персонала, недостаточное количество данных наблюдений, подтверждающих выгоду от применения этого теста для выявления больных туберкулезом, и ограниченный опыт его применения у ВИЧ-инфицированных. Результаты метаанализа показали, что внутрикожная туберкулиновая проба обладает хорошей специфичностью у не вакцинированных БЦЖ пациентов, а вакцинированным БЦЖ пациентам предпочтительнее проводить тест на высвобождение гамма-ИФН (*Ann Intern Med* 2007; 146:340). В настоящее время проводятся исследования по оценке относительных преимуществ этих тестов для выявления случаев латентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных (*Ann Intern Med* 2007; 146:340).

Мазок по Папаниколау. CDC рекомендует проводить гинекологический осмотр, включающий влагалищное обследование и мазок по Папаниколау, при первичном обследовании, через 6 месяцев и затем ежегодно (*MMWR* 2002; 517[RR-6]:59; *JAMA* 1994; 271:1866; *MMWR* 1999; 48[RR-10]:31); в табл. 2.17 приведены рекомендации по ведению пациенток в зависимости от результатов осмотра.

Таблица 2.17. Рекомендованная тактика ведения пациенток в зависимости от результата мазка по Папаниколау

Результаты	Дальнейшая тактика
Выраженное воспаление	Обследовать на инфекции; повторить мазок, лучше через 2–3 месяца.
Атипия, атипичные клетки плоского эпителия неопределенной значимости (ASCUS) ▪ ASC-US (неопределенной значимости) ▪ ASC-H (нельзя исключить плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени выраженности). ASC-H — это промежуточный результат между ASCUS и HSIL (плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени выраженности) ▪ ACG (атипичные железистые клетки)	▪Направить на кольпоскопию ▪ASC-US: принять решение о дальнейшей тактике ведения пациентки может помочь тестирование на ВПЧ (*Am J Obstet Gynec* 2007; 197:346). При отсутствии изменений на кольпоскопии и исключении CIN: повторить кольпоскопию через 12 и 24 месяца. При отрицательных результатах вернуться к ежегодным скрининговым обследованиям. ▪ASC-H: цитологический мазок через 6 и 12 месяцев. При обнаружении ASC-US или более выраженных изменений повторить цитологический мазок и кольпоскопию. ▪AGC: кольпоскопия + соскоб эндометрия; женщинам старше >35 лет следует выполнить соскоб из канала шейки матки.
Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени выраженности (LSIL)	Кольпоскопия: при отсутствии изменений на кольпоскопии и исключении эпителиального поражения и CIN: повторить цитологический мазок через 6 и 12 месяцев. Если в повторных мазках обнаружатся патологические изменения, выполнить кольпоскопию и биопсию.*
Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени выраженности (HSIL) (рак in situ)	Направить на кольпоскопию или электрохирургическую петлевую эксцизию шейки матки.
Инвазивный рак	Кольпоскопия с биопсией или конизацией; хирургическое вмешательство или лучевая терапия.

* Большинство гинекологов рекомендуют проводить тщательное обследование при обнаружении любых патологических изменений из-за высокой распространенности плоскоклеточных интраэпителиальных поражений.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Увеличение объема и частоты гинекологических осмотров для ВИЧ-инфицированных женщин связано 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). Частота и тяжесть цервикальной дисплазии увеличиваются по мере разрушения иммунной системы. Существует тесная связь между ВИЧ-инфекцией и персистирующей ВПЧ-инфекцией, причем типами ВПЧ, ассоциированных с раком шейки матки (16, 18, 31, 33 и 35); эта способность усиливается по мере снижения иммунитета (*CID* 1995; 25 [suppl 1]:S121; *NEJM* 1997; 337:1343*; JID* 2001; 184:682).

МЕТОДИКА ЗАБОРА МАЗКА ПО ПАПАНИКОЛАУ. Соскоб с шейки матки берут шпателем Эйра или изогнутой щеточкой, вращательным движением; можно взять также материал из заднего свода влагалища. Материал для эндоцервикального мазка берут смоченным в физиологическом растворе ватным тампоном или прямой эктоцервикальной щеточкой; материал наносят на предметное стекло и немедленно фиксируют этиловым эфиром в 95% растворе этилового спирта или только 95% раствором этилового спирта. Щеточкой удается взять в 7 раз больше клеток. Чтобы получить информативный мазок, нужно соблюсти следующие правила:

- Материал для мазка брать перед бимануальным исследованием.
- Не следует применять увлажняющие средства, чтобы не загрязнить материал.
- Сначала выполнить забор материала для цитологического исследования, а потом — для выявления возбудителей инфекций, передающихся половым путем.
- При наличии обильных выделений из половых путей осторожно удалить отделяемое большим тампоном, а потом взять мазок.
- Сначала брать соскоб с поверхности влагалищной части шейки матки, а потом — из цервикального канала.
- Небольшие кровянистые выделения не влияют на результат цитологического исследования, но при обильном кровотечении исследование следует отложить.
- Полученный материал распределить равномерно по предметному стеклу, чтобы не было комков, и тут же зафиксировать, пока мазок еще не высох. При использовании фиксирующих аэрозолей головку распылителя следует держать на расстоянии не менее 25 см от предметного стекла, чтобы не нарушить расположение клеток.

Если при осмотре в зеркалах видны язвенные дефекты или экзофитный рост ткани, характерные для инвазивного рака, пациентку следует направить к специалисту, который определит целесообразность биопсии.

Новые технологии приготовления тонкослойных цитологических мазков методом жидкостной цитологии (материал помещается в специальный стабилизирующий раствор), обеспечивают повышенную чувствительность, снижают вероятность приготовления мазков, непригодных для исследования, позволяют проводить анализ на ВПЧ и повышают вероятность распознавания ASCUS.

Анализ на ДНК ВПЧ: результаты скрининга мазков по Папаниколау на ДНК наиболее онкогенных типов ВПЧ (в том числе 16, 18, 31, 33 и 35) сравнили с результатами стандартных тонкослойных мазков по Папаниколау, в которых была выявлена интраэпителиальная неоплазия (CIN 3 степени) или рак (*JAMA* 2002; 288:1749). Оказалось, что тестирование на онкогенные типы ВПЧ обладает большей чувствительностью (91% против 61%), но меньшей специфичностью (73% против 82%).

РЕКТАЛЬНЫЙ МАЗОК ПО ПАПАНИКОЛАУ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ И РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ У МСМ

Рак прямой кишки 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 прямой кишки в этой группе составляет 35 случаев на 100 тысяч человек, что примерно в 80 раз выше, чем среди населения в целом (*CID*

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

2006; 43:223; *JAMA* 2000; 285:1736; *Lancet* 1998; 351:1833). При этом среди МСМ, у которых количество лимфоцитов CD4 <500 мкл$^{-1}$, показатели распространенности рака прямой кишки еще выше (*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 тампона 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.** Чувствительность метода для выявления дисплазии эпителия прямой кишки достаточно высокая (95%), но специфичность в отношении прогноза результатов биопсии низкая (50%) (*Int J STD AIDS* 2007; 18:77; *CID* 2006; 43:223), что сопоставимо с уровнями чувствительности и специфичности ПАП-мазков с шейки матки. При ретроспективном анализе 8 серий данных результатов ПАП-мазков из прямой кишки и соответствующих им результатов прицельной биопсии, было установлено, что чувствительность ПАП-мазков из прямой кишки составляет 69–93%, а специфичность – 32–59% (*CID* 2006; 43:223).
- **Ректоскопия (аноскопия) с высоким разрешением.** Пациентов, у которых в цитологическом мазке были обнаружены ASC-US, LSIL или HSIL, следует направить на ректоскопию с высоким разрешением. Этот метод аналогичен осмотру шейки матки при кольпоскопии. Американское общество по кольпоскопии и патологии шейки матки (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) ежегодно проводит семинары по ректоскопии с высоким разрешением (www.asccp.org/meetings.shtml).

ПОКАЗАНИЯ. На сегодняшний день нет единого мнения по этому вопросу. Некоторые специалисты рекомендуют выполнять ПАП-мазки один раз в 1–3 года всем пациентам, вступающим в анальные сношения в качестве рецептивного партнера, что практически совпадает с рекомендацией о проведении ПАП-мазков с шейки матки (*Am J Med* 2000; 108: 634). Другие специалисты предлагают сузить показания и выполнять ректальный ПАП-мазок только МСМ, пациентам с аногенитальным раком в анамнезе и женщинам с гистологически подтвержденными патологическими изменениями эпителия шейки матки или вульвы (*J Clin Oncol* 2006; 24: 4516).

ЛЕЧЕНИЕ. При обнаружении патологических изменений следует направить пациента на ректоскопию высокого разрешения и биопсию (*CID* 2004; 38:1490). Также важно, получает ли пациент ВААРТ, поскольку от этого в большой степени зависит ожидаемая продолжительность жизни (*Dis Colon Rectum* 2004; 47:1305).

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА. Метаанализ опубликованных данных 21 исследования, проведенного в 1996–2005 годах (*CID* 2006; 43:223), позволил сделать вывод об «ограниченной точности» результатов ректальных 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.

СЕРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НА ГЕПАТИТ А. Серологическое обследование на гепатит А (обнаружение антител всех классов к ВГА) 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). Некоторые специалисты считают, что следует вакцинировать всех ВИЧ-инфицированных, восприимчивых к гепатиту А. Антитела класса IgG к ВГА 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ОБСЛЕДОВАНИЕ НА ГЕПАТИТ В (см. стр. 428):

- HBsAg: указывает на наличие острого или хронического гепатита В.
- Антитела к HBsAg: свидетельствуют о наличии иммунитета к вирусу гепатита В вследствие перенесенной инфекции или вакцинации.
- Антитела к HBcAg: как правило, свидетельствуют об иммунитете к вирусу гепатита В вследствие инфекции, но не вакцинации. Возможен ложноположительный результат при отсутствии иммунитета к гепатиту В. Могут обнаруживаться при хроническом гепатите В.
- 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 IgM: указывают на недавнее заражение (в течение последних 6 месяцев).

Таблица 2.18. Интерпретация результатов анализов

Анализ	Результаты					
HBsAg	—	—	—	+	+	—
Антитела к HBcAg	—	—	+	+	+/-	+
Антитела к HBcAg класса IgM	—	—	—	+	—	—
Антитела к HBsAg	—*	+**	+	—	—	—
Интерпретация	Восприимчивость	Иммунитет после вакцинации	Иммунитет после инфекции	Острый гепатит В	Хронический гепатит В	См.***
Вакцинация	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	См.***

* У некоторых пациентов после вакцинации антитела не обнаруживаются по причине слабо выраженной реакции гуморального иммунитета, однако клеточный иммунитет обеспечивает достаточную иммунную защиту (*Ann Intern Med* 2005; 142:333)

** Титр ≥10 МЕ/мл: анализ на антитела после вакцинации (если таковой предусмотрен) следует делать через 1–2 месяца после введения последней дозы вакцины.

*** Варианты: 1) выздоровление после острого гепатита В; 2) давно сформировавшийся иммунитет; 3) ложноположительный результат анализа на антитела к HBcAg (отсутствие иммунитета к вирусу гепатита В); 4) хронический гепатит В с неопределяемым HBsAg (сделать анализ на ДНК ВГВ). Рекомендуется проконсультироваться с врачом-клиницистом по поводу вакцинации.

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

ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ (см. стр. 50 и 428)

- Отрицательные результаты анализов на HBsAg и антитела к HBsAg: вакцинировать.
- 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.

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.

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 по-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

коления превышают 99%, но при обследовании лиц с выраженным иммунодефицитом, например, при количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$, возможны ложноотрицательные результаты (*JAIDS* 2002; 31:154). При подозрении на ложноотрицательный результат диагноз можно уточнить с помощью качественного или количественного анализа на РНК ВГС (*JID* 1994; 170:433; *Blood* 1993; 82:1010).

ПОДТВЕРЖДАЮЩИЙ АНАЛИЗ. Для пациентов с положительными результатами скринингового анализа методом ИФА обычно рекомендуется подтверждение диагноза гепатита С с помощью качественного анализа на РНК ВГС, однако пациентам 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 необходимо повторить анализ.

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, но она коррелирует с ответом на терапию. В основном этот анализ применяется для контроля 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 предиктор ответа на терапию. В США примерно в 75% случаев обнаруживается инфекция вирусом генотипа 1, для которой характерен относительно плохой ответ 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. 434.

Таблица 2.19. Анализы на ВГС

Анализы	Стоимость	Описание
ИФА на антитела к ВГС	25–45 долл.	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 долл.	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 долл.	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 10^5–10^7 копий/мл. Уровень вирусной нагрузки не позволяет спрогнозировать течение заболевания, его измеряют для контроля 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 долл.	6 генотипов; в США преимущественно распространена инфекция вирусом генотипа 1 (70%), которая хуже всего поддается лечению. Инфекции, вызванные вирусами генотипов 2 и 3, лечению поддаются лучше.

Серологическое обследование на токсоплазмоз. Серологическое обследование на токсоплазмоз (обнаружение антител к токсоплазме класса IgG) рекомендуется проводить для дифференциального диагноза осложнений на ЦНС, для выявления показаний к профилактике токсоплазмоза (*Ann Intern Med* 1992; 117:163) и для консультирования серонегативных пациентов по поводу мер предосторожности (см. стр. 70). Рекомендуется определять титр антител класса IgG методом агглютинации, поскольку определять антитела класса IgM не имеет

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

смысла, а реакция с красителем Сейбина-Фельдмана менее точна, чем реакция агглютинации. 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 100 мкл$^{-1}$ и ниже, при условии, что пациент не принимает атоваквон или ТМП-СМК с целью профилактики пневмоцистной пневмонии (*Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков* (www.cdc.gov/*mmwr*/preview/*mmwr*html/rr58e324a1.htm)). 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. 406).

Серологическое обследование на ЦМВ-инфекцию (см. стр. 367–372). Согласно *Руководству NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков* (http://aidsinfo.nih.gov/), серологические анализы на ЦМВ-инфекцию не рекомендуется включать в план первичного обследования ВИЧ-инфицированных по причине их ограниченной клинической пользы для большинства пациентов, хотя отрицательный результат обычно позволяет исключить ЦМВ-инфекцию (*Ann Intern Med* 1993; 118:12; *Lancet* 2004; 363:2116). Результаты серологического обследования позволяют: 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; 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). 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). Существует много методов выявления ЦМВ-инфекции, в том числе анализ на антиген p65, определение раннего антигена методом NASBA, посевы крови и мочи и обнаружение ДНК ЦМВ методом ПЦР в крови и моче. Однако пока нет способа, позволяющего с достаточной точностью предсказать риск развития ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных (*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, которые обычно назначаются пациентам с ВИЧ-инфекцией, 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. 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. Исключение составляет вариант Gd^{med}, при наличии которого может развиться гемолитический криз, угрожающий жизни больного. Умеренный гемолиз, характерный для Gd^{A-}, может стать клинически значимым при ВИЧ-инфекции, течение которой часто осложняется анемией, вызванной другими причинами. Тяжесть анемии также зависит от концентрации препарата в эритроцитах и от его окислительного потенциала. Чаще всего гемолиз провоцируют дапсон и примахин, реже сульфаниламиды. Дефицит Г-6-ФД может быть частичным, в этом случае противопоказания к терапии препаратами-оксидантами относительны. Возможны следующие варианты скринингового обследования: 1) определять активность Г-6-ФД

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

всем пациентам при первичном обследовании; 2) определять активность Г-6-ФД только пациентам из группы риска по дефициту активности Г-6-ФД или перед назначением препаратов-оксидантов; 3) проводить обследование только в случаях развития гемолитической анемии после приема определенных препаратов. Обычно при такой форме гемолиза повышаются уровни непрямого билирубина и ЛДГ, снижается уровень гаптоглобина, обнаруживается метгемоглобинемия и ретикулоцитоз. В мазке периферической крови обнаруживаются типичные «укушенные» клетки (дегмациты). 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. Некоторые лаборатории сообщают результат, выраженный в единицах/грамм гемоглобина; если он меньше трех, это означает тяжелый дефицит у мужчин и гомозиготных женщин; другие лаборатории дают качественный результат.

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 (*Proc Nat Acad Sci USA* 2004; 101:4180; *AIDS* 2005; 19:979). Результаты клинических исследований, проведенных в Западной Австралии (*CID* 2006; 43:99), Великобритании (*Antiviral Ther* 2006; 11:L11) и Франции (*JAIDS* 2007; 45:1), подтвердили сильную корреляцию РГЧ и носительства HLA-B*5701. Для окончательного подтверждения этой гипотезы было проведено крупное исследование PREDICT. Это было проспективное двойное слепое исследование, включавшее 1660 пациентов, которым планировалось назначение схемы АРТ с абакавиром. Пациентам проводили на HLA-B*5701 и рандомизировали на две группы: результаты на HLA-B*5701 пациентов первой группы сообщались их лечащим врачам, а результаты второй группы — не сообщались (*NEJM* 2008; 358:568). Чувствительность 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. табл. 2.20). Был сделан вывод, что прогностическая ценность отрицательного результата на HLA-B*5701 составляет 100%, иными словами, отрицательный результат исключает возникновение РГЧ (с ограничениями, обусловленными размерами выборки). В литературе встречаются сообщения о редких случаях развития РГЧ у пациентов с отрицательными результатами скрининга на HLA-B*5701, но их достоверность не подтверждена (*AIDS* 2007; 21:2533). На HLA-B*5701 сейчас рекомендуется проводить всем пациентам перед началом приема абакавира.

Таблица 2.20. 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%

* 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)

Тест-системы для этого анализа есть в продаже, результат бывает положительным или отрицательным, время получения результата 1–2 недели, стоимость анализа в платных лабораториях составляет 90–125 долл.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

3. ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ: СРЕДСТВА АНТИМИКРОБНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ВАКЦИНЫ

Рекомендации из Руководства NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике оппортунистических инфекций у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (www.aidsinfo.nih.gov)

Антимикробная профилактика и вакцинопрофилактика

Pneumocystis jiroveci

ПОКАЗАНИЯ: количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$, пневмоцистная пневмония в анамнезе, кандидозный стоматит или фарингит, процентное содержание лимфоцитов CD4 <14% или количество лимфоцитов 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 х3 раза в неделю.
- Дапсон 100 мг х1 раз в сутки или 50 мг х2 раза в сутки.
- Дапсон 50 мг х1 раз в сутки плюс пириметамин 50 мг х1 раз в неделю плюс лейковорин 25 мг х1 раз в неделю.
- Дапсон 200 мг х1 раз в неделю плюс пириметамин 75 мг х1 раз в неделю плюс лейковорин 25 мг х1 раз в неделю.
- Пентамидин (аэрозольная форма) 300 мг х1 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 х1 раз в сутки во время еды (*NEJM* 1998; 339:1889).
- Атоваквон 1500 мг внутрь х1 раз в сутки + пириметамин 25 мг х1 раз в сутки + лейковорин 10 мг х1 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 повторно заболеть ПП при отсутствии антимикробной профилактики составляет 60–70%; ежегодный риск развития первого эпизода ПП у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$ при отсутствии антимикробной профилактики составляет 40–50%. Смертность среди пациентов, госпитализированных по поводу ПП и получающих соответствующее лечение, составляет 15–20%. Антимикробная профилактика уменьшает риск заболевания в 9 раз, а также снижает показатели смертности пациентов, заболевших ПП 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).

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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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. стр. 343–344). 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 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков*; www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr58e324a1.htm). 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 лимыфоцитов 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. В отношении вторичной профилактики – анализ 96 историй болезни пациентов, средний период наблюдения за которыми составил 42 месяца, не выявил риска ПП (*AIDS* 2004; 18:2047). Из последних публикаций: среди 78 пациентов, за которыми велось наблюдение в течение 40 месяцев (в среднем), не было ни одного случая ПП (*AIDS* 2004; 18:2047).

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).

M. tuberculosis

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 на высвобождение гамма-ИФН, либо и то, и другое. Относительные преимущества применения этих диагностических методик у ВИЧ-инфицированных не установлены, за исключением того, что вакцинированным БЦЖ предпочтительнее выполнять тест на высвобождение гамма-ИФН (см. стр. 55). 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 резуль-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

татов 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.
- Отрицательный результат туберкулиновой внутрикожной пробы у пациента, тесно контактировавшего 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 на высвобождение 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 на высвобождение 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]). Вероятность активной формы туберкулеза у пациентов с положительной туберкулиновой пробой увеличивается в 7–80 раз при сочетанной ВИЧ-инфекции (*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.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ. По данным Кокрановского обзора по профилактике туберкулеза у больных СПИДом, в котором были проанализированы результаты 11 клинических исследований, включавших 8130 пациентов, отношение шансов развития активной формы туберкулеза у получавших и не получавших химиопрофилактику пациентов с положительной туберкулиновой пробой составляет 0,38; иными словами, профилактика снижает вероятность развития активной формы туберкулеза на 62%. Показатели эффективности различных режимов профилактики были сопоставимы (*Cochrane Database Syst Rev* 2004, CD000171).

СХЕМЫ ВЫБОРА

- Изониазид 300 мг внутрь + пиридоксин 50 мг внутрь x1 раз в сутки в течение 9 месяцев
- Изониазид 900 мг внутрь + пиридоксин 100 мг внутрь x2 раза в неделю под контролем 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. табл. 5.68)
- Обратите внимание, что двухмесячный курс пиразинамида и рифампина больше применять не рекомендуется, поскольку 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). Нет данных о том, чтобы у кого-либо из этих пациентов была ВИЧ-инфекция. Последующий анализ данных этого исследования показал, что только у 15 из 721 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших комбинацию рифампина и пиразинамида, активность АЛТ была выше 250 ЕД/л. Это показатель был приблизительно таким же, как в группе пациентов, получавших изониазид (12 из 745). Отсюда был сделан вывод, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих комбинацию рифампина и пиразинамида, лекарственный гепатит развивается редко (*CID* 2004; 39:561).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

БЕРЕМЕННОСТЬ: назначать схемы с изониазидом.

НАБЛЮДЕНИЕ. Контроль лабораторных показателей для тех, кто будет получать изониазид, состоит в определении показателей функции печени (билирубина, активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы) перед началом химиопрофилактики. Тем, кто будет получать рифампин/рифабутин, определяют не только перечисленные выше показатели функции печени, но и 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).

Toxoplasma gondii

ПОКАЗАНИЕ: положительный результат анализа на антитела к токсоплазме класса IgG 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 x1 раз в сутки
- Дапсон 50 мг внутрь x1 раз в сутки + пириметамин 50 мг x1 раз в неделю + лейковорин 25 мг x 1 раз в неделю
- Дапсон 200 мг внутрь x1 раз в неделю + пириметамин 75 мг внутрь x1 раз в неделю + лейковорин 25 мг внутрь x1 раз в неделю
- Атоваквон 1500 мг x1 раз в сутки ± пириметамин 25 мг x1 раз в сутки + лейковорин 10 мг x1 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).

- **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.

Комплекс *M. avium* (МАК)

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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФАКТОР РИСКА: количество лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$. Заболеваемость MAK-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).

СХЕМЫ ВЫБОРА:

- Азитромицин 1200 мг внутрь x1 раз в неделю
- Кларитромицин 500 мг внутрь x2 раза в сутки
- Азитромицин 600 мг внутрь x2 раза в неделю

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СХЕМЫ: рифабутин 300 мг внутрь x1 раз в сутки (корректировать дозу при одновременном приеме с АРВ препаратами, с которыми рифабутин вступает в лекарственные взаимодействия) (см. табл. 5.68)

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. Отмена первичной и вторичной профилактики MAK-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).

- **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 MAK-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 MAK-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-2 или у пациентов с герпетическими высыпаниями, вызванные ВПГ-2 (см. стр. 372).

РЕКОМЕНДАЦИИ:

1) Раскрытие своего серологического статуса по ВПГ-2 (и ВИЧ).
2) Воздержание от половых контактов во время обострений, сопровождающихся появлением свежих герпетических высыпаний.
3) Профилактический прием валацикловира (1 г/сут) половым партнером с ВПГ-2-инфекцией, по-видимому, не уменьшает для него 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.

ПОКАЗАНИЕ: ВПГ-2-инфекция у ВИЧ-инфицированного (см. стр. 372).

Вирус *varicella-zoster*

Примечание: существует 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ВАКЦИНА ПРОТИВ ВИРУСА *VARICELLA* ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ:

- **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.
- **ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ДО КОНТАКТА С ВИРУСОМ: ВАКЦИНА ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ:** 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).

Примечание: проводить серологическое обследование на VZV ВИЧ-инфицированным рекомендуется только при отсутствии указаний на ранее перенесенную VZV-инфекцию.

- **ВАКЦИНА:** введение вакцины *Varivax* против вируса *varicella* (для защиты от ветряной оспы) по 0,5 мл подкожно дважды с трехмесячным интервалом, возможно, принесет пользу восприимчивым к VZV-инфекции ВИЧ-инфицированным, у которых количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$. Однако исследования применения этой вакцины у ВИЧ-инфицированных не проводились.

Примечание: это живая вакцина, и ее можно вводить только пациентам с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$. Если введение вакцины вызовет развитие инфекционного заболевания, следует назначить 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.

ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ:

Это живая аттенуированная высокодозная вакцина против VZV, предназначенная для профилактики опоясывающего лишая. 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).

S. pneumoniae

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ВАКЦИНАЦИИ:

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

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).

ВАКЦИНА: *Пневмовакс* (*Pneumovax*) 0,5 мл внутримышечно однократно

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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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). У пациентов с низким количеством лимфоцитов CD4 наблюдается недостаточный иммунный ответ на введение антигена (*JID* 2004; 190:707), однако у получающих эффективную ВААРТ 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).

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 A

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

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).
ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ВАКЦИНАЦИИ: вакцина против гепатита A 0,5 мл внутримышечно 2 раза с шестимесячным интервалом.

Гепатит B

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

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ВАКЦИНАЦИИ. Частота иммунного ответа на введение стандартной вакцины против гепатита B 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). В *Руководстве NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков* 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). 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 отложите вакцинацию до восстановления иммунной системы.

Примечание: 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Твинрикс (Twinrix): 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 антиген-специфического иммунного ответа на вакцинный компонент ВГА составила 99,9%, а на компонент ВГВ — 98,5%.

Гепатит С

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

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ: пегинтерферон в стандартной дозе в течение 24 недель (*Gastroenterology* 2006; 130:632).

Примечание: в назначении рибавирина нет необходимости, поскольку среди пациентов, получавших только пегинтерферон, зарегистрирована высокая частота излечения от гепатита С.

Грипп

ВАКЦИНАЦИЯ ПОКАЗАНА всем пациентам ежегодно.

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ: вакцина против гриппа 0,5 мл внутримышечно каждый год, лучше в октябре или ноябре. Клиническое исследование, проведенное в 2002–2003 гг., выявило хороший гуморальный иммунный ответ на введение вакцины даже у пациентов с низким количеством лимфоцитов CD4 (*JAIDS* 2005; 39:167). Обзор 6 опубликованных научных статей выявил, что эффективность вакцинации составляет от 27 до 78% (*BMC Infect Dis* 2006; 11:138).

Вирус папилломы человека (ВПЧ)

ПРОФИЛАКТИКА ПОКАЗАНА всем женщинам в возрасте 15–24 лет.

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ: четырехвалентная вакцина против ВПЧ 0,5 мл внутримышечно по схеме «0-2-6» месяцев.

Гистоплазмоз

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

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

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

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНАЯ СХЕМА ПРОФИЛАКТИКИ: итраконазол 200 мг/сут внутрь.

Кокцидиоидомикоз

ПРОФИЛАКТИКА ПОКАЗАНА ВИЧ-инфицированным с количеством лимфоцитов CD4 <250 мкл$^{-1}$, проживающим на эндемичной по кокцидиоидомикозу территории, у которых обнаружены антитела к *C. immitis* (IgM или IgG). Анализы на антитела к *C. immitis* у этой категории пациентов желательно выполнять ежегодно.

ФАКТОРЫ РИСКА: количество лимфоцитов CD4 <250 мкл$^{-1}$(*JID* 2000; 181:1428) плюс пребывание на эндемичной территории (юго-запад США, обычно Калифорния или Аризона). 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СХЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ

- Флуконазол 400 мг/сут внутрь
- Итраконазол 200 мг x2 р/сут внутрь

Penicillium marneffei

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

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 КОНТАКТА С ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- **ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ.** Риск развития бактериальных кишечных инфекций существенно возрастает на фоне ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. 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 возбуди-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

теля с водой, следует кипятить воду не менее 3 минут или использовать бутилированную воду (см. сайт www.bottledwater.org или позвоните по телефону 1-703-683-5213), или фильтровать воду через фильтр с порами 1 мкм (см. www.cdc.gov/crypto/factsheets/filters .html или позвоните по телефону 1-800-673- 8010). 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.

▪ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАКЦИНАЦИИ (СВОДНАЯ ТАБЛИЦА)

Таблица 3.1. Рекомендации по вакцинации ВИЧ-инфицированных

Вакцина	ВИЧ-инфицированные
Гепатит А	Рекомендуется при наличии риска заражения (отсутствие антител к вируса 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.
Гепатит В	Рекомендуется при отсутствии иммунитета к ВГВ
Грипп: FluMist (1)	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. При тяжелой иммуносупрессии противопоказана.
Менингококковая	При наличии показаний
Пневмококковая	Рекомендуется при количестве лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$
Столбняк–дифтерия	Рекомендуется; вводить бустерную дозу вакцины каждые 10 лет или сразу после травмы с высоким риском заражения столбняком
Вирус ветряной оспы (varicella-zoster) (Varivax) (2)	Показана всем пациентам при отсутствии иммунитета к вирусу (к инфекции восприимчивы приблизительно 5% американцев). Противопоказана при количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$.
Натуральная оспа (3)	Противопоказана за исключением случаев контакта с больным.
Вирус папилломы человека	Рекомендуется женщинам в возрасте 13–26 лет.
Вакцинация для путешественников	
Полиовакцина (4) и брюшнотифозная вакцина (6)	Вводить только инактивированные (убитые) вакцины
MMR корь, эпидемический паротит, краснуха)	Очень низкое количество лимфоцитов CD4 + поездка в эндемичный по кори регион — применять иммуноглобулин
Желтая лихорадка (5)	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 высоком количестве лимфоцитов CD4.
Грипп	Путешественникам: в южном полушарии сезон гриппа длится с апреля по сентябрь

Таблица 3.1. Рекомендации по вакцинации ВИЧ-инфицированных: вакцины, введение которых противопоказано при ВИЧ-инфекции

Живые вакцины, которые противопоказаны:	
1)	Живая аттенуированная вакцина против гриппа (*FluMist*)
2)	Вакцина против опоясывающего лишая и вакцина против ветряной оспы при количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$
3)	Вирус коровьей оспы (за исключением случаев контакта с больным натуральной оспой)
4)	Живая оральная полиовакцина
5)	Вакцина против желтой лихорадки (за некоторыми указанными выше исключениями)
6)	Брюшнотифозная вакцина ty21a

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

4. АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Составлены на основании клинических стандартов Министерства здравоохранения и социальных служб (DHHS) от 3 ноября 2008 года (http://www.aidsinfo.nih.gov), Американского отделения Международного общества борьбы со СПИДом (IAS-USA) (*JAMA* 2008; 300:555), Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ 2008 года (www.bhiva.org) и Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом (3-я редакция, июнь 2008 г.; www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelines.asp).

Цели терапии

КЛИНИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ: увеличить продолжительность жизни больных 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 дальнейшем, снизить риск побочных эффектов и токсичного действия препаратов и облегчить пациенту соблюдение режима лечения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ: уменьшить число случаев передачи ВИЧ.

Показания к терапии:

см. таблицы 4.2 (клинические стандарты DHHS), 4.3 (клинические стандарты IAS-USA), 4.4 (клинические стандарты Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ), 4.5 (клинические стандарты Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом) и 4.6 (клинические стандарты ВОЗ)

Решение вопроса о начале терапии в большинстве случаев определяется готовностью пациента начать терапию и количеством лимфоцитов CD4 (см. табл. 4.1–4.6).

КОЛИЧЕСТВО ЛИМФОЦИТОВ CD4 <350 МКЛ$^{-1}$. В большинстве клинических стандартов 2005–2006 гг. строго рекомендовалось начинать ВААРТ при появлении заболевания или осложнения, позволяющего диагностировать СПИД, или при снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня <200 мкл$^{-1}$; рекомендация о назначении ВААРТ при количестве лимфоцитов CD4 200–350 мкл$^{-1}$ была более мягкой: это было «желательно» или оставлялось «на усмотрение врача» (клинические стандарты DHHS 2007 г.; клинические стандарты IAS-USA 2006 г.). В последующих редакциях клинических стандартов рекомендовано начинать лечение раньше: для большинства пациентов пороговая величина количества лимфоцитов CD4 составляет 350 мкл$^{-1}$ (см. табл. 4.2–4.5). Обоснования раннего начала ВААРТ (см. *CID* 2008; 47:1580; *HIV Med* 2008; 16:82):

- В когортных исследованиях было установлено, что частота случаев смерти и возникновения СПИД-ассоциированных заболеваний и состояний при начале ВААРТ на фоне количества лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ выше, чем при начале ВААРТ на фоне количества лимфоцитов CD4 200–349 мкл$^{-1}$ (*AIDS* 2005; 19:1995). У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 350–499 мкл$^{-1}$ частота случаев смерти и возникновения СПИД-ассоциированных заболеваний и состояний выше, чем у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 500–649 мкл$^{-1}$; и даже у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 500–649 мкл$^{-1}$ этот показатель значимо выше, чем у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >650 мкл$^{-1}$ (*AIDS* 2007; 21:177). В NA-ACCORD (North American AIDS Cohort Collaboration on

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 было установлено, что у ВИЧ-инфицированных, начавших получать ВААРТ на фоне количества лимфоцитов CD4 350–500 мкл$^{-1}$, продолжительность жизни статистически значимо больше, чем у ВИЧ-инфицированных, начавших получать ВААРТ на фоне количества лимфоцитов CD4 200–350 мкл$^{-1}$; отношение шансов составило 1,7 (p <0,001) (48-я конференция ICAAC 2008 г.; тезисы H896b). У пациентов, начавших лечение на фоне количества лимфоцитов CD4 >500 мкл$^{-1}$, также наблюдалось увеличение продолжительности жизни по сравнению с начавшими лечение на фоне количества лимфоцитов CD4 350–500 мкл$^{-1}$ (и у которых количество лимфоцитов CD4 никогда не опускалось ниже уровня 350 мкл$^{-1}$) с отношением шансов 1,6 (p=0,008; 16-я конференция CROI 2009 г.; тезисы 71).

- Продолжают поступать данные, подтверждающие, что на фоне ВААРТ уменьшается риск возникновения многих осложнений, не относящихся к СПИД-ассоциированным, включая сердечно-сосудистые заболевания, патологию печени и почек (*NEJM* 2006; 355:2287; *Arch Intern Med* 2006; 166:1632; *AIDS* 2006; 20:741; *JAIDS* 2007; 44:179). Риск развития злокачественных новообразований (не включая лимфомы и саркому Капоши) возрастает при уменьшении количества лимфоцитов CD4 ниже уровня <500 мкл$^{-1}$ согласно данным обсервационного исследования D:A:D (*AIDS* 2008; 22:2143), а также при отсутствии ВААРТ по данным исследования SMART (*AIDS* 2007; 21:1957)
- Быстро накапливаются доказательства того, что снижение вирусной нагрузки сопровождается существенным уменьшением вероятности передачи ВИЧ; в дискордантных парах при снижении вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл у ВИЧ-инфицированного партнера риск передачи ВИЧ снижался практически до нулевого (*Bulletin des Medicins Suisses* 2008; 89(5); *NEJM* 2000; 342:921; 16-я CROI 2008 г.; тезисы 52a; *JAIDS* 2006; 43: 324).
- Откладывание начала ВААРТ может привести к стертому или неполному иммунологическому ответу на терапию. В некоторых исследованиях наблюдалось прекращение прироста количества лимфоцитов CD4 после его увеличения на 250-350 мкл$^{-1}$, предположительно вследствие ограниченных возможностей иммунной системы к восстановлению (*JAIDS* 2007; 45:183; *JAIDS* 2007; 45:515); в других когортных исследованиях обнаруживался прирост количества лимфоцитов CD4 через 5 лет от начала терапии, но с очень маленькими прибавками (*Lancet* 2007; 370:407).
- Многие аргументы против раннего начала терапии на сегодняшний день потеряли свою актуальность. Недостатки ранее применявшихся схем лечения включали необходимость приема большого количества таблеток несколько раз в сутки, жесткие требования к приему препаратов, рано появлявшиеся побочные эффекты и токсическое действие при длительном приеме, отсутствие доказательств стабильности антиретровирусного эффекта терапии в течение длительного времени, неопределенность в отношении появления новых антиретровирусных препаратов, опасения в отношении формирования резистентности вируса. Современные схемы ВААРТ отличаются простотой, лучшей переносимостью и безопасностью, меньшим количеством требований к приему препаратов, меньшей частотой возникновения резистентности, а также более выраженным и устойчивым противовирусным эффектом. В результате польза раннего начала терапии в настоящее время перевешивает риск (*BMJ* 2007; 334:76).
- Рассмотрим предложение лечить всех ВИЧ-инфицированных, возможно, за исключением «длительных непрогрессоров». Доводы против такой рекомендации: 1) результаты, свидетельствующие о пользе раннего начала лечения, были получены при анализе данных пациентов из крупных когортных исследований, в которых оценивалось статистически значимое влияние антиретровирусной терапии на редко возникающие нежелательные явления; 2) отсутствуют данные проспективных контролируемых исследований, указывающие на преимущество раннего начала терапии; 3) в настоящее время начало терапии подразумевает начало пожизненного приема лекарств; 4) формирование резистентности вируса продолжает представлять серьезную проблему, несмотря на уменьшение частоты случаев резистентности в течение последнего времени; 5) известны не все токсические свойства антиретровирусных препаратов, особенно это касается новых,

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

недавно выпущенных на рынок препаратов; 6) экономическая эффективность раннего начала терапии не установлена. Учитывая высокую стоимость антиретровирусных препаратов, необходимость пожизненного приема препаратов, а также тот факт, что ранее начало терапии позволяет предотвратить редко возникающие нежелательные явления, можно предположить, что эта стратегия приведет к статистически значимым улучшениям показателей заболеваемости и смертности, но не будет экономически целесообразной.

КОЛИЧЕСТВО ЛИМФОЦИТОВ CD4 >350 мкл$^{-1}$: В клинических стандартах DHHS от 3 ноября 2008 года выделены следующие категории ВИЧ-инфицированных, которым показана антиретровирусная терапия независимо от количества лимфоцитов CD4:

- Беременные: терапию назначают для предупреждения перинатальной передачи ВИЧ при любом количестве лимфоцитов CD4 и для лечения матери (см. стр. 141).
- ВИЧ-ассоциированная нефропатия: поскольку это заболевание встречается при относительно высоких уровнях лимфоцитов CD4, и получены доказательства эффективности ВААРТ (см. стр. 478).
- Сопутствующий вирусный гепатит В при наличии показаний к его лечению. Целесообразно начать ВААРТ, поскольку проще лечить пациента препаратами, активными против обоих вирусов (в основном TDF, 3TC и FTC), чем лечить гепатит В препаратами, не обладающими активностью против ВИЧ (см. стр. 430).

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

- Наличие постоянного партнера, не инфицированного ВИЧ (дискордантная пара). Аргументами в пользу начала терапии служат приведенные выше данные о снижении риска передачи ВИЧ от пациентов, получающих эффективную ВААРТ.
- Быстрое снижение количества лимфоцитов CD4 было предложено в качестве показания к началу терапии, однако рекомендуется относиться к нему с осторожностью, поскольку результаты этого анализа могут существенно отличаться в зависимости от методики, используемой в конкретной лаборатории. Предлагается расценивать снижение количества лимфоцитов более чем на 120 мкл$^{-1}$ в год как «быстрое».
- 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. табл. 4.1).
- Возраст тоже следует учитывать, поскольку с возрастом скорость прогрессирования заболевания увеличивается, предположительно вследствие истощения резерва тимуса (*Nature* 1998; 396:690; *Ann Intern Med* 2008; 148:178 и табл. 4.1).
- Острая ВИЧ-инфекция: нет доказательств долгосрочных преимуществ начала ВААРТ в периоде острой ВИЧ-инфекции (*PloS Med* 2004; 1:e36; *AIDS* 2004; 18:709), хотя теоретические доводы в пользу начала терапии на это стадии включают: 1) снижение передачи ВИЧ в периоде высокого риска (*Ann Intern Med* 2007; 46:591; *NEJM* 352:1873); 2) уменьшение симптомов острой инфекции; 3) возможно, снижение «равновесной точки» вирусной нагрузки и (или) замедление прогрессирования болезни (*JID* 2007; 195:1762). Назначение антиретровирусной терапии при острой ВИЧ-инфекции или вскоре после заражения необязательно; рекомендуется участие в клиническом исследовании.
- В клинических стандартах IAS-USA 2008 г. рекомендуется рассмотреть возможность начала ВААРТ при высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний и при активной форме гепатита С (а также при исходной вирусной нагрузке >100 000 копий/мл и скорости снижения лимфоцитов CD4 более 100 мкл$^{-1}$ в год).
- 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 (табл. 4.1 — см. сайт www.art-cohort-collaboration.org). Вероятность неблагоприятного исхода в наибольшей мере повышают низкое количество лимфоцитов CD4 (столбец 1), переход болезни в стадию СПИДа (столбцы 2+3 против 4), употребление инъекционных наркотиков (столбцы 2+3 против 5) и возраст (столбец 6 против 7). Вирусная нагрузка в меньшей степени определяет вероятность неблагоприятного исхода (столбец 3 против 2).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.1. Переменные, определяющие риск развития СПИД-ассоциированного осложнения или смерти в течение 5 лет у пациентов в возрасте 30–39 лет

Кол-во лимфоцитов CD4	Вирусная нагрузка, копий/мл		СПИД	ПИН	Возраст 16–29 лет	Возраст >50 лет
Вирусная нагрузка	<100 000 — столбец 2 >100 000 — столбец 3		100 000 *	100 000 *	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-ассоциированного 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).

Когда начинать антиретровирусную терапию

КЛИНИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ DHHS *(3 ноября 2008 г)*

Таблица 4.2. Показания к началу антиретровирусной терапии: клинические стандарты DHHS от 3 ноября 2008 г. (http://aidsinfo.nih.gov)

Показания к началу АРТ • Заболевание или состояние, позволяющее диагностировать стадию СПИДа • Количество лимфоцитов CD4 <350 мкл$^{-1}$ • Беременность • ВИЧ-ассоциированная нефропатия • Сопутствующий гепатит В при наличии показаний к его лечению
Обстоятельства, делающие желательным начало терапии при количестве лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$ • Наличие постоянного партнера, не инфицированного ВИЧ • Быстрое снижение лимфоцитов CD4 (>120 мкл$^{-1}$ в год) • Пожилой возраст • Высокая вирусная нагрузка (например, >100 000 копий/мл)

КЛИНИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ IAS–USA 2008 г.

Таблица 4.3. Показания к началу антиретровирусной терапии: клинические стандарты IAS-USA 2008 г. (*JAMA* 2008; 300:555)

Стадия заболевания	Рекомендации
Симптоматическая ВИЧ-инфекция	Начать АРТ (абсолютное показание)
Бессимптомное течение:	
CD4 <350 мкл$^{-1}$	Начать АРТ (абсолютное показание)
CD4 >350 мкл$^{-1}$	Решение о начале терапии принимать для каждого пациента индивидуально. Обстоятельства в пользу начала терапии: вирусная нагрузка >100 000 копий/мл, скорость снижения лимфоцитов CD4 >100 мкл$^{-1}$ в год, высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, активный гепатит В или С, ВИЧ-ассоциированная нефропатия.

АРТ — антиретровирусная терапия.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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$^{-1}$ или наличие заболевания или состояния, позволяющего диагностировать СПИД
Установившаяся ВИЧ-инфекция • Количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ • Количество лимфоцитов CD4 201–350 мкл$^{-1}$, «если 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$^{-1}$)

КЛИНИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ ЕВРОПЕЙСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА ПО БОРЬБЕ СО СПИДОМ (2008 г.)

Таблица 4.5. Показания к началу антиретровирусной терапии: клинические стандарты по антиретровирусной терапии Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом (EACS) 2008 г. (www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelines.asp) Информация на 10 января 2008 г.

Стадия заболевания	Рекомендации
Симптоматическая ВИЧ-инфекция (стадия В или С по классификации CDC)	При возникновении ОИ: как можно скорее начать антиретровирусную терапию
Бессимптомное течение:	
CD4 <350 мкл$^{-1}$	Рекомендуется начать АРТ
CD4 >350 мкл$^{-1}$	Предложить лечение при наличии какого-либо из следующих обстоятельств: вирусная нагрузка >10^5 копий/мл, темп снижения количества лимфоцитов CD4 >50–100 мкл$^{-1}$ в год, возраст >55 лет, сопутствующий гепатит С

КЛИНИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ ВОЗ (2006 г.)

«Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов». ВОЗ, 2006 г. (www.who.int/hiv/pub/arv/pub18/en/)

Таблица 4.6. Показания к началу антиретровирусной терапии: клинические стандарты ВОЗ 2006 года (www.who.int/hiv/pub/guidelines/arvguidelines2006.pdf)

Стадия ВОЗ*	Определение кол-ва лимфоцитов CD4 невозможно	Определение кол-ва лимфоцитов CD4 возможно†
I или II	Не назначать АРТ	АРТ при кол-ве CD4 <200 мкл$^{-1}$
III	АРТ	Решать вопрос индивидуально для каждого пациента, если кол-во CD4 200–350 мкл$^{-1}$‡
IV	АРТ	АРТ независимо от кол-ва 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% дней;
- Клиническая стадия IV: СПИД согласно диагностическим критериям CDC и/или в течение месяца, предшествовавшего осмотру, пациент проводил в постели более 50% дней.

† Критерий «общее количество лимфоцитов ≤1200 мкл$^{-1}$ применяется только у пациентов с умеренными симптомами ВИЧ-инфекции. Он не является аргументом в пользу начала терапии у пациентов с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции.

‡ Начинать АРТ всем беременным, всем больным туберкулезом и больным тяжелыми бактериальными инфекциями из этой категории.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 одним препаратом класса ННИОТ или с усиленным ритонавиром препаратом класса ИП (см. табл. 4.7–4.12).

Наилучшими характеристиками, включая удобство приема препаратов, высокую противовирусную активность, широкий опыт применения, хорошую переносимость и низкую токсичность, обладают две пары препаратов класса НИОТ — TDF/FTC и ABC/3TC. Обе пары НИОТ выпускаются в виде комбинированных лекарственных препаратов, которые принимают по одной таблетке или капсуле один раз в сутки.

- **3TC и FTC** практически всегда назначаются в составе схемы начальной терапии; эти препараты почти идентичны за исключением продолжительности периода полувыведения; оба препарата почти полностью лишены побочных эффектов; оба препарата обладают активностью против вируса гепатита В (поэтому у пациентов с сопутствующей инфекцией ВГВ прекращение приема этих препаратов может вызвать тяжелое обострение гепатита В); наконец, оба препарата обеспечивают селекцию штаммов с мутацией 184V, которая существенно снижает (но не устраняет полностью) активность этих препаратов против ВИЧ. Мутация 184V также снижает чувствительность вируса к ABC и ddI, но усиливает противовирусное действие AZT, d4T и TDF. Продолжение приема 3TC или FTC в присутствии штаммов с мутацией 184V, по-видимому, не повышает вероятность появления других мутаций резистентности к НИОТ.
- **Комбинация TDF/FTC** входит в состав комбинированных препаратов *Трувада* (TDF+FTC) и *Атрипла* (TDF+FTC+EFV), 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 M184V (*NEJM* 2006; 354:251; *JAIDS* 2006; 43:535). TDF нечасто оказывал токсическое действие на почки, в том числе вызывал развитие синдрома Фанкони (см. стр. 185), что указывает на необходимость регулярных проверок функции почек у получающих этот препарат больных; лучше всего определять расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (*CID* 2005; 40:1194). Оба препарата, TDF и FTC, обладают активностью против вируса гепатита В, поэтому этой комбинации НИОТ в сочетании с третьим антиретровирусным препаратом следует отдавать предпочтение при выборе схемы АРТ для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом В (*NEJM* 2007; 356:1445; *Hepatology* 2006; 44:1110). Вообще говоря, почечная недостаточность (т. е. клиренс креатинина <50 мл/мин) является противопоказанием к применению TDF. Однако при необходимости его можно назначать пациентам с почечной недостаточностью при условии увеличения интервала между приемами препарата и регулярного определения показателей функции почек.
- **Комбинация ABC/3TC** выпускается в виде комбинированного лекарственного препарата (*Эпзиком*) для приема один раз в сутки вместе с ННИОТ или ИП/r. Раньше применение ABC было сопряжено с риском развития реакции гиперчувствительности, проявления которой могли быть достаточно тяжелыми. Реакция гиперчувствительности (РГЧ) возникала у 5–8% пациентов, обычно в первые 6 недель терапии. Анализ на HLA-B*5701, обладающий 50% специфичностью и 100% чувствительностью, позволяет существенно снизить этот риск, хотя не устраняет его полностью (*NEJM* 2008; 358:568). Возможность со значительной точностью предсказать развитие РГЧ на ABC позволила включить пару ABC/3TC в число комбинаций выбора. Почти у всех пациентов с отрицательными результатами анализа на B*5701 симптомы РГЧ, предположительно, были обусловлены другим патофизиологическим механизмом (*AIDS* 2007; 21:2533). Однако недавно были

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

сделаны два наблюдения, которые вызывают некоторые опасения в отношении применения ABC/3TC: риск сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема ABC и, возможно, более низкая противовирусная активность ABC/3TC по сравнению с TDF/FTC у пациентов с исходной концентрацией РНК ВИЧ >100 000 копий/мл. Опасения в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний вызвали результаты анализа данных пациентов, участвующих в когортном исследовании D:A:D, который показал, что на фоне приема абакавира риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний выше почти в 2 раза по сравнению с другими парами НИОТ (ОШ 1,9; $p<0,0003$) (*Lancet* 2008; 371:1417). Наличие риска также подтверждают результаты анализа данных исследования SMART (Lundgren J., 17-я Международная конференция по СПИДу, 2008 г., тезисы THAB0305) и исследования STEAL (16-я конференция CROI, 2009 г., тезисы 576). Следует отметить, что механизм повышения риска неясен, кроме того, наличие риска не подтверждается данными других исследований (Cutrell, 17-я Международная конференция по СПИДу, 2008 г., тезисы WEAB0106; *Lancet* 2008; 371:1413).

Данные, свидетельствующие о более низкой противовирусной активности, были получены в исследовании ACTG 5202, в котором сравнивались схемы терапии с ABC/3TC и TDF/FTC (каждая комбинация НИОТ назначалась в сочетании с EFV или с ATV/r) (Sax P., 17-я Международная конференция по СПИДу, 2008 г., тезисы THAB0303). Комитет по контролю за текущими данными по безопасности (DSMB) досрочно прекратил исследование для подгруппы пациентов с исходной вирусной нагрузкой ВИЧ >100 000 копий/мл по причине статистически значимого снижения вирусологического ответа у пациентов, получавших ABC/3TC.

- **ABC/3TC и TDF/FTC,** две широко рекомендуемые для применения комбинации НИОТ, сравнивались в исследовании HEAT. Обе комбинации НИОТ назначались в виде комбинированных лекарственных препаратов в сочетании с LPV/r. Через 48 недель терапии вирусологический ответ в обеих группах был сопоставим (15-я конференция CROI, Бостон, 2008 г.; тезисы 774) (см. табл. 5.5). В клинических стандартах IAS-USA, британских и европейских клинических стандартах эти комбинации НИОТ отнесены к категории комбинаций выбора (предпочтительных), однако, учитывая приведенные выше новые данные по абакавиру, следует с осторожностью назначать этот препарат пациентам с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний или исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл (см. стр.160).
- **Комбинация AZT/3TC** выпускается в виде комбинированного лекарственного препарата (*Комбивир*) и широко применяется с 1997 года. Накоплено достаточно данных о силе и стойкости ее противовирусного действия. Однако в настоящее время она переведена в категорию альтернативных комбинаций двух НИОТ исходя из следующих соображений: более низкая эффективность по сравнению с комбинацией TDF/FTC, необходимость приема 2 раза в сутки, наличие побочных эффектов, таких как непереносимость со стороны ЖКТ, слабость, угнетение кроветворной функции красного костного мозга, липоатрофия и лактацидоз (см. стр. 349). Результаты опорного исследования GS934, в котором сравнивались AZT/3TC и TDF/FTC (каждая комбинация в сочетании с EFV), приведены выше. Комбинация AZT/3TC уступила комбинации TDF/FTC по вирусологической эффективности (частоте снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл), иммунологической эффективности (среднему показателю прироста лимфоцитов CD4 в группах), частоте развития резистентности вируса и побочным эффектам (*JAMA* 2004; 292:1951). AZT/3TC является предпочтительной комбинацией двух НИОТ для включения в схемы АРТ для беременных.
- **Комбинация ddI/3TC или ddI/FTC.** Побочные эффекты ddI включают панкреатит, периферическую нейропатию и нарушение функции митохондрий (в том числе лактацидоз). 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 (3-я конференция IAS, Рио-де-Жанейро, 2005 г., тезисы WePe 12.3 C01; *Antivir Ther* 2003; 8 Suppl 1:594).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Комбинации двух НИОТ, которые не следует назначать: 3TC/FTC** (дублирующее противовирусное действие), **AZT/d4T** (антагонисты), **ddI/d4T** (токсичность), **TDF/ddI** (высокая частота вирусологической неэффективности, формирования резистентности и стертого иммунологического ответа (слабо выраженного прироста лимфоцитов CD4)), **AZT/ddI** (токсичность), **ABC/TDF** и **ABC/ddI** (недостаточно данных).
- **Комбинация d4T/3TC** больше не входит в число комбинаций выбора в клинических стандартах развитых стран по причине токсичности d4T. В странах, в которых d4T широко используется из-за его дешевизны, все чаще он назначается в более низкой дозе (30 мг x2 раза в сутки) для уменьшения дозозависимых токсических эффектов.
- **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 исключена из схем выбора для лечения пациентов, ранее не получавших АРТ, после опубликования результатов исследования ACTG 5095 в 2003 году. Тем не менее, по-видимому, это наилучшая комбинация из всех изученных схем АРТ из трех НИОТ.
- **Сравнение ИП/r- и ННИОТ-содержащих схем ВААРТ.** ACTG 5142 — наиболее полное исследование относительных преимуществ ИП/r- и ННИОТ-содержащих схем ВААРТ. Согласно показателям через 96 недель терапии, схема EFV+2 НИОТ превосходила 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 больший прирост медианы количества лимфоцитов CD4 (+285 мкл$^{-1}$ против 240 мкл$^{-1}$, p=0,01), и вирусологическая неэффективность схемы с LPV/r реже приводила к формированию резистентности вируса (0 против 16) (*NEJM* 2008; 358:2095). Обследование методом ДЭРА выявило существенно более выраженную липоатрофию на конечностях у пациентов, получавших EFV. У получавших LPV/r наблюдалось более выраженное повышение уровня триглицеридов. Необходимо отметить, что различия в выраженности липоатрофии между пациентами групп EFV и LPV/r были статистически значимыми только при сравнении пациентов, в схемы которых входили d4T или AZT. В целом, прием ИП/r-содержащих схем ВААРТ сопровождается более выраженной непереносимостью со стороны ЖКТ и нарушениями липидного баланса, тогда как схемы с EFV чаще вызывают сыпь и оказывают токсическое действие на ЦНС. Различия в риске формирования резистентности были чрезвычайно выраженными. Период полувыведения EFV составляет 36–100 часов, в зависимости от варианта полиморфизма гена, кодирующего изофермент 2B6 цитохрома P450 (*CID* 2007; 45:1230). Это обеспечивает фармакологический барьер, препятствующий формированию резистентности, и стабильную концентрацию препарата в крови на терапевтическом уровне даже при пропуске приема препарата в течение двух дней (*HIV Clin Trials* 2007; 8:19), однако у EFV низкий генетический барьер к возникновению резистентности, поэтом при вирусологической неэффективности терапии часто обнаруживается резистентность вируса к этому препарату. Резистентность к EFV чаще всего формируется на фоне пропуска доз в течение нескольких дней подряд или при одновременном прекращении приема всех препаратов, входящих в содержащую EFV схему ВААРТ, поскольку после прекращения приема EFV в крови длительное время сохраняются субтерапевтические концентрации EFV. Напротив, у усиленных ритонавиром ИП (LPV/r, ATV/r, FPV/r, DRV/r и SQV/r) высокий генетический барьер к появлению резистентности и при вирусологической неэффективности терапии резистентность к ИП обычно не формируется. В результате вероятность того, что вирусологическая неэффективность терапии или прекращение приема ВААРТ ограничат выбор схемы ВААРТ в будущем, намного ниже. EFV обладает очевидными преимуществами (см. табл. 4.12), в том числе следует отметить, что согласно результатам не менее чем 16 крупных клинических исследований пока ни один препарат не превосходит EFV по противовирусной активности (показателям вирусологического ответа) (см. табл. 5.28), а также по предпочтениям пациентов (deJesus., 48-я конференция ICAAC, 2008 г.; тезисы H1234). Три основных недостатка EFV включают низкий генетический барьер к формированию резистентности, тератогенные эффекты в первом триместре беременности и токсическое действие на ЦНС.
- **NVP** сравнивался с EFV в ходе исследования 2NN, в котором через 48 недель терапии

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

уровень вирусной нагрузки <50 копий/мл был зарегистрирован у 70% пациентов, получавших схему с EFV, и у 65% пациентов, получавших схему с NVP. В этом исследовании не удалось доказать, что NVP не уступает по эффективности EFV. Побочные эффекты развивались чаще при приеме NVP один раз в сутки по сравнению с приемом два раза в сутки (8% против 14%), однако, по-видимому, после достижения супрессии репликации вируса можно безопасно принимать NVP один раз в сутки (*HIV Med* 2007; 8:1). NVP также в некоторой степени более токсичен, поскольку способен в редких случаях вызывать угрожающие жизни побочные эффекты: тяжелые кожные реакции (синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз примерно у 0,3% пациентов) и некроз печени (см. стр. 290).

- **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.
  - Исследование KLEAN: FPV/r против LPV/r (*Lancet* 2006; 368:476) (см. стр. 239).
  - Исследование GEMINI: SQV/r против LPV/r (*JAIDS* 2009; 50:367) (см. стр. 318).
  - Исследование CASTLE: ATV/r против LPV/r (*Lancet* 2008; 372:646).
  - Исследование ARTEMIS: DRV против LPV/r (*AIDS* 2008; 22:1389) (см. стр. 194).
- **Ралтегравир** (RAL). В клиническом исследовании STARTMRK сравнивалась эффективность схем ВААРТ с RAL и схем ВААРТ с EFV при лечении пациентов, ранее не получавших АРТ. Через 48 недель терапии были получены сопоставимые показатели вирусологического ответа (*CID* 2009; 48:931; Lennox J., конференция ICAAC, 2008 г., тезисы 896a; 16-я конференция CROI, 2009 г., тезисы 573) (см. табл. 5.66).
- **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). В группе EFV было меньше случаев вирусологической неэффективности схемы терапии (4% против 12%). Предположительно, большее количество случаев неудачи в группе MVC было обусловлено тем, что у некоторых пациентов, у которых на момент скрининга обнаруживался только R5-тропный вирус, к моменту начала лечения ВИЧ приобретал двойной или смешанный тропизм (Heera J., 15-я конференция CROI, Бостон, 2008 г., тезисы 40LB), или же у них исходно была популяция вируса со смешанным или двойным тропизмом, который мог быть выявлен только с помощью «усовершенствованной методики анализа на тропизм вируса», появившейся позже (Saag M., конференция ICAAC, 2008 г., тезисы H-1232a). При повторном анализе данных исследования с учетом результатов «усовершенствованной методики анализа на тропизм вируса», было установлено, что через 48 недель снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл было достигнуто у 68% пациентов в обеих группах (*AIDS Clin Care* 2008; 20:97). В настоящее время MVC не рекомендуется включать в начальные схемы АРТ из-за необходимости выполнения анализа на тропизм вируса перед началом терапии и отсутствия данных о долгосрочной безопасности лечения антагонистами рецепторов CCR5 вообще и этим препаратом в частности (см. стр. 273).

ВЫБОР НАЧАЛЬНОЙ СХЕМЫ АРТ С УЧЕТОМ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТА

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 тестов на резистентность вируса, проведенных перед началом АРТ, а также всех ранее проводившихся тестов;
- сопутствующие заболевания, в том числе болезни сердечно-сосудистой системы, почек, печени, метаболические нарушения, психические расстройства;
- лекарственные препараты, которые пациент принимает постоянно (см. табл. 4.13);

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- беременность или вероятность наступления беременности (см. стр. 140);
- пожелания и возможности пациента, в том числе в отношении количества таблеток, кратности приема в сутки, необходимости принимать препараты во время еды или натощак (см. табл. 4.13);
- 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 гепатита B (см. стр. 30).
- Острая ВИЧ-инфекция: если АРТ начинают до получения результатов теста на резистентность, обычно рекомендуется назначать схему с усиленным ритонавиром ИП, поскольку пациенты с большей вероятностью инфицируются резистентным к ННИОТ вирусом, чем вирусом, резистентным к ИП.

Таблица 4.7. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии: клинические стандарты DHHS от 3 ноября 2008 г. (http://www.aidsinfo.nih.gov)

Выберите один компонент из столбца A и один компонент из столбца B				
	Столбец A			**Столбец B**
	Препараты класса ННИОТ или ИП (в алфавитном порядке)			Комбинация двух НИОТ (в алфавитном порядке)
	ННИОТ-	ИП-		
Препараты и комбинации выбора	EFV*	ATV/r x1 p/сут DRV/r x1 p/сут FPV/r x2 p/сут LPV/r x1 p/сут или x2 p/сут***	+	TDF/FTC
Альтернативные	NVP**	ATV (без усиления RTV) FPV (без усиления RTV) FPV/r x1 p/сут SQV/r x2 p/сут		ABC/3TC AZT/3TC ddI/3TC

* Не применять во время беременности и при вероятности наступления беременности.

** Не назначать женщинам с исходным количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл$^{-1}$ и мужчинам с исходным количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл$^{-1}$.

*** LPV/r x2 p/сут рекомендуется назначать беременным.

Таблица 4.8. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии: клинические стандарты IAS-USA (*JAMA* 2006; 296:827)

Выберите комбинацию двух НИОТ из первого столбца и один ННИОТ или усиленный ритонавиром ИП из второго столбца	
Комбинация двух НИОТ	**ИП или ННИОТ**
TDF/FTC ***или*** ABC/3TC	ННИОТ: EFV ***или*** ИП/r: LPV/r, ATV/r, FPV/r, DRV/r или SQV/r

Таблица 4.9. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии: клинические стандарты Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ (2008 г.)

Схема	A	B	C
Препараты выбора	EFV	TDF or ABC****	3TC or FTC
Альтернативные	LPV/r,* FPV/r,* ATV/r,* SQV/r*	ddI AZT	
Для особых категорий пациентов	NVP,**, ATV***		

* Относительные преимущества рекомендуемых ИП/r

Характеристики	DRV/r	LPV/r	FPV/r	ATV/r	SQV/r
Противовирусная активность	4+	4+	4+	4+	4+
Барьеры к формированию резистентности	4+	4+	4+	4+	4+
Переносимость	3+	2+	2+	3+	3+
Липидный баланс	3+	1+	1+	3+	2+

Примечание: 4+ = отлично, 1+ = неудовлетворительно

** Не назначать женщинам с исходным количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл$^{-1}$ и мужчинам с исходным количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл$^{-1}$

*** Назначать при наличии риска сердечно-сосудистых заболеваний и наличии показаний к применению ИП-содержащей схемы АРТ.

**** Применять с осторожностью при исходной вирусной нагрузке >100 000 копий/мл или при наличии риска сердечно-сосудистых заболеваний.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.10. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии: клинические стандарты Европейского клинического общества по борьбе с ВИЧ (EACS) (2008 г.) (www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelines.asp)

ННИОТ или ИП/r (столбец A) и комбинация двух НИОТ (столбец B).
Выбирать схему терапии на основании количества лимфоцитов CD4, резистентных свойств вируса (генотипирование) и подготовки пациента к строгому соблюдению режима терапии.
При невозможности выполнения теста на резистентность методом генотипирования предпочтительнее назначать схему с усиленным ритонавиром ИП.

	A	B	Дозы
Рекомендуются (препараты и комбинации выбора)	ННИОТ ▪ EFV* ▪ NVP*** ИП ▪ FPV/r ▪ LPV/r ▪ SQV/r ▪ ATV/r	ABC/3TC** TDF/FTC	Комбинированный препарат ABC/3TC Комбинированный препарат TDF/FTC FPV/r 700/100 мг x2 р/сут или 1400/200 мг x1 р/сут LPV/r 400/100 мг x2 р/сут или 800/200 мг x1 р/сут SQV/r 1000/100 мг x2 р/сут или 1500/100 мг x1 р/сут или 2000/100 мг x1 р/сут
Альтернативные	DRV/r	AZT/3TC ddI/3TC ddI/FTC****	Комбинированный препарат AZT/3TC

* EFV: не применять во время беременности и при вероятности наступления беременности; неактивен против ВИЧ-2.

** Пациентам с положительными результатами типирования на HLA-B* 5701 ABC противопоказан. Пациентов с отрицательными результатами типирования на HLA-B* 5701 предупреждать о возможности РГЧ; применять с осторожностью при исходной вирусной нагрузке >100 000 копий/мл или при наличии риска сердечно-сосудистых заболеваний.

*** Применять с особой осторожностью у женщин с исходным количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл$^{-1}$ и у мужчин с исходным количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл$^{-1}$; неактивен против ВИЧ-2.

**** Назначать только при непереносимости других НИОТ или при недоступности других НИОТ.

Таблица 4.11. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии в условиях ограниченных ресурсов: клинические стандарты ВОЗ 2006 г. (www.who.int/hiv/pub/arv/adult/en/index.html)

Схемы выбора	(AZT или TDF) + (3TC или FTC) + (NVP или EFV)
Альтернативные	(ABC или d4T) + 3TC + (NVP или EFV)
Схемы из трех НИОТ	AZT + 3TC + (TDF или ABC)*
Беременность	AZT/3TC/NVP
Туберкулез	Отложить ВААРТ на 2–8 недель при исходном количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$; отложить ВААРТ на 8 недель при исходном количестве лимфоцитов CD4 200–350 мкл$^{-1}$ Схема выбора: EFV-содержащая схема ВААРТ; альтернативная схема: AZT/3TC/ABC
Гепатит B	TDF/3TC/EFV
Не рекомендуются	Монотерапия или терапия комбинацией двух препаратов (за исключением ПКП и ППМР); применение комбинаций d4T/AZT, d4T/ddI, 3TC/FTC, TDF/3TC/ABC, TDF/3TC/ddI, TDF/ddI/ННИОТ

* Показания: отдельные категории пациентов, в особенности ВИЧ-2-инфицированные; ВИЧ-инфицированные, больные туберкулезом; пациенты, у которых развивались тяжелые побочные реакции на ННИОТ.

- **Лечение ВИЧ-2-инфекции** (*CID* 2004; 38:1771)
  - Инфекцию ВИЧ-2 следует заподозрить у пациентов, у которых в эпидемиологическом анамнезе выявлено пребывание в странах Западной Африки или эпидемиологически значимые контакты с уроженцами эндемичных территорий (см. стр. 16).
  - На рынке лабораторного оборудования отсутствуют диагностические наборы для измерения вирусной нагрузки ВИЧ-2, хотя некоторые лаборатории выполняют такие исследования, используя собственные наработки.
  - Опыт лечения ВИЧ-2 инфекции ограничен
    - Препараты класса НИОТ эффективны, однако некоторые мутации резистентности могут привести к быстрому развитию вирусологической неэффективности терапии (184V, 151M, 65R) (16-я конференция CROI, 2008 г., тезисы 629).
    - Препараты класса ННИОТ в целом неэффективны (16-я конференция CROI, 2008 г., тезисы 600).
    - ИП обладают разной активностью против ВИЧ-2. IDV, возможно, менее эффективен против ВИЧ-2 по сравнению с ВИЧ-1. SQV, LPV, DRV и NFV, по-видимому, обладают сопоставимой активностью. Через 96 недель приема схемы ВААРТ с LPV/r медиана прироста количества лимфоцитов CD4 составила +132 мкл$^{-1}$ (*AIDS* 2009; 23:1171).
    - Ингибиторы интегразы проявляют активность *in vitro* (*J Antimicrob Chemother* 2008; 62:914).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.12. Преимущества и недостатки отдельных АРВ препаратов и их комбинаций, включаемых в схемы начальной терапии (препараты перечислены по классам 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 ▪ Оказывает минимальный эффект или не влияет на уровень липидов и резистентность к инсулину ▪ Меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ ▪ 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	▪ Зависимость приема препарата от приема пищи ▪ Побочные эффекты: гипербилирубинемия/желтуха (без клинически значимых последствий), нефролитиаз (редко) и удлинение интервала PR (без клинически значимых последствий, если в схему не входит второй препарат, удлиняющий интервал PR) ▪ При одновременном применении с TDF или EFV AUC атазанавира уменьшается (применять ATV/r в дозе 300/100 мг 1 раз в сутки). Нельзя комбинировать с NVP ▪ Вирусологическая неэффективность и резистентность вируса чаще возникают при приеме ATV, чем при приеме ATV/r ▪ Возможно удлинение интервала QTc ▪ 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	▪ По эффективности превосходит LPV/r (по результатам исследования ARTEMIS, полученным через 96 недель от начала терапии) ▪ Лучше переносимость со стороны ЖКТ и влияние на уровни липидов в крови (по результатам исследования ARTEMIS) ▪ При вирусологической неэффективности формируется минимальная резистентность ▪ Пациентам, ранее не получавшим АРТ, назначается один раз в сутки	▪ Ограниченные данные о стабильности противовирусного действия и переносимости при долговременном приеме ▪ Зависимость приема препарата от приема пищи ▪ Необходимость усиления ритонавиром ▪ Токсические эффекты, характерные для ИП в целом ▪ Способен вызывать сыпь
FPV и FPV/r	▪ Возможен прием один раз в сутки (одобрен FDA для лечения пациентов, у которых не было вирусологической неэффективности схемы АРТ с ингибитором протеазы), в том числе FPV/r 1400/100 мг, что обеспечивает меньшую токсичность RTV ▪ 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 x1 р/сут 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 ▪ Побочные эффекты, характерные для ИП в целом ▪ Фармакокинетические исследования с участием беременных не проводились ▪ Данных о применении FPV/r 1400/100 мг x1 р/сут меньше, чем о применении ATV/r или DRV/r
IDV/r	▪ Данные о долгосрочном применении препарата свидетельствуют о стабильности противовирусного действия у некоторых пациентов ▪ При усилении ритонавиром нет необходимости принимать натощак	▪ Нефролитиаз и нефротоксичность ▪ Требуется принимать 2 раза в сутки ▪ IDV/r: — 400/400 мг x2 раза в сутки – плохая переносимость со стороны ЖКТ — 800/100 мг x2 раза в сутки – увеличивается риск нефролитиаза ▪ Синдром сухости слизистых оболочек, алопеция, паронихии

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.12. Преимущества и недостатки отдельных АРВ препаратов и их комбинаций, включаемых в схемы начальной терапии (препараты перечислены по классам в алфавитном порядке) (*Продолжение*)

Препараты	Преимущества	Недостатки
LPV/r	▪ Есть комбинированные лекарственные формы (Калетра); не требуется хранить в холодильнике ▪ Высокая эффективность и стабильность противовирусного эффекта в течение длительного времени подтверждены исследованиями ▪ Нет зависимости приема препарата от приема пищи ▪ Более выраженный прирост количества лимфоцитов CD4 по сравнению с ВААРТ с EFV ▪ При вирусологической неэффективности начальной схемы формируется минимальная резистентность к ИП ▪ У ранее не получавших АРТ пациентов эффективен режим приема один раз в сутки ▪ Препарат выбора класса ИП для применения во время беременности (клинические стандарты DHHS)	▪ Тошнота, диарея ▪ Чаще возникает вирусологическая неэффективность, чем при применении схем ВААРТ с EFV (ACTG 5142) ▪ Часто проявления непереносимости со стороны ЖКТ ▪ Побочные эффекты (метаболические нарушения), характерные для ИП в целом ▪ Требуется усиление ритонавиром в дозе 200 мг/сут
NFV	▪ Мутация D30N не дает перекрестной резистентности 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 вирусной нагрузке >100 000 копий/мл и/или низком количестве лимфоцитов CD4 ▪ Всасывание улучшается при приеме с жирной пищей ▪ Мутация L90M вызывает 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
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 очередной дозы препарата или пропуске очередной дозы препарата ▪ Можно применять одновременно с рифампином ▪ В клинических исследованиях превосходил все препараты по вирусологической эффективности и стойкости противовирусного эффекта	▪ Неврологические и психические нарушения; сыпь ▪ Тератогенен: противопоказан при беременности и при возможности наступления беременности ▪ Низкий генетический барьер к формированию резистентности: резистентность часто возникает при пропуске нескольких доз препарата или отмене терапии ▪ Риск развития резистентности при одновременном прекращении приема всех препаратов, входящих в EFV-содержащую схему ВААРТ ▪ Вступает в лекарственные взаимодействия с метадоном ▪ Уменьшает концентрации ИП
NVP	▪ Прием небольшого количества таблеток в сутки ▪ Нет зависимости приема препарата от времени приема и состава пищи ▪ Минимальные изменения уровней липидов в крови	▪ Гепатотоксичный препарат, вызывает лекарственный гепатит вплоть до некроза печени с летальным исходом, особенно если до начала лечения количество лимфоцитов CD4 >250 мкл$^{-1}$ (женщины) или >400 мкл$^{-1}$ (мужчины)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.12. Преимущества и недостатки отдельных АРВ препаратов и их комбинаций, включаемых в схемы начальной терапии (препараты перечислены по классам в алфавитном порядке) (*Продолжение*)

Препараты	Преимущества	Недостатки
NVP	▪ По эффективности, возможно, не уступает EFV (хотя в исследовании 2NN не были достигнуты критерии не меньшей эффективности NVP по сравнению с EFV) ▪ Наиболее дешевый «третий препарат» ▪ Наличие фармакологического барьера к формированию резистентности ▪ Вступает в лекарственные взаимодействия с относительно небольшим количеством лекарственных препаратов	▪ Часто вызывает сыпь вплоть до развития угрожающих жизни реакций гиперчувствительности ▪ Риск развития резистентности при одновременном прекращении приема всех препаратов, входящих в NVP-содержащую схему ВААРТ ▪ 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 ▪ Предпочтителен прием 2 раза в сутки
Новые препараты + комбинация НИОТ		
MVC	▪ По силе противовирусного действия сопоставим с EFV (по результатам исследования MERIT) ▪ Нет зависимости приема препарата от приема пищи	▪ Необходимо 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
RAL	▪ EFV (по результатам исследования STARTMRK) ▪ Хорошая переносимость	▪ Низкий барьер к формированию резистентности ▪ Требуется принимать 2 раза в сутки ▪ Ограниченный опыт долгосрочного применения
3 НИОТ		
AZT/3TC/ABC	▪ Накоплен обширный опыт применения ▪ Нет зависимости приема препарата от времени приема и состава пищи ▪ Лекарственные взаимодействия с небольшим количеством лекарственных препаратов ▪ Можно применять одновременно с рифампином ▪ Прием небольшого количества таблеток в сутки ▪ Сохраняет возможность использования ИП и ННИОТ в будущем ▪ Есть комбинированная лекарственная форма ▪ Единственная схема из трех НИОТ с хорошей противовирусной активностью	▪ При любой вирусной нагрузке эффективность ниже, чем у схем ВААРТ с EFV (ACTG 5095) ▪ Побочные эффекты зидовудина и абакавира (см. ниже) ▪ Необходимость скринингового типирования HLA-B*5701 ▪ Требуется принимать 2 раза в сутки
2 НИОТ (как компонент схемы ВААРТ)		
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, слабость ▪ МРАТ с формированием перекрестной устойчивости к НИОТ, приводящей к длительной утрате эффективности терапии ▪ Зидовудин вызывает нарушение функции митохондрий, в том числе липоатрофию и лактацидоз ▪ 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
TDF/3TC или TDF/FTC	▪ Прием один раз в сутки ▪ Оба эффективны против вируса гепатита B ▪ Хорошая переносимость ▪ Прием небольшого количества таблеток в сутки (один раз в день при приеме FTC) ▪ Не вызывают селекцию МРАТ ▪ Есть комбинированные лекарственные формы (TDF/FTC и TDF/FTC/EFV)	▪ 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) ▪ Риск нефротоксического действия TDF

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.12. Преимущества и недостатки отдельных АРВ препаратов и их комбинаций, включаемых в схемы начальной терапии (препараты перечислены по классам в алфавитном порядке) (*Продолжение*)

Препараты	Преимущества	Недостатки
TDF/3TC или TDF/FTC	▪ Риск нарушения функции митохондрий невелик ▪ По эффективности превосходит комбинацию AZT/3TC (NEJM 2006; 354:251) и по безопасности превосходит d4T/3TC (JAMA 2004; 292:191) ▪ Мутация 184V увеличивает противовирусный эффект TDF	
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 МРАТ ▪ 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 ▪ Возможно, при исходной вирусной нагрузке >100 000 копий/мл повышается риск вирусологической неэффективности терапии
ddI/3TC или ddI/FTC	▪ Прием один раз в сутки ▪ Не вызывают селекцию МРАТ	▪ Минимальные данные ▪ Побочные эффекты ddI: панкреатит, нейропатия, расстройства ЖКТ, нарушение функции митохондрий ▪ 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 ставудина: нейропатия, липоатрофия, гиперлипидемия, восходящий паралич (редко), лактацидоз ▪ МРАТ 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 ▪ Чрезмерная токсичность: лактацидоз, периферическая нейропатия, панкреатит, липоатрофия и гиперлипидемия ▪ Зависимость приема препарата от приема пищи (ddI) ▪ Возможно, увеличивается риск селекции МРАТ и мутаций, обеспечивающих множественную резистентность к нуклеозидным аналогам ▪ Требуется принимать 2 раза в сутки
AZT/ddI (не рекомендуется)	▪ Накоплен обширный опыт применения до эпохи ВААРТ	▪ Побочные эффекты AZT и ddI ▪ Возможно, повышается риск селекции МРАТ и мутаций, обеспечивающих множественную резистентность к нуклеозидным аналогам ▪ Сложный режим приема (зидовудин лучше переносится при приеме во время еды, диданозин следует принимать натощак) ▪ Нарушение функции митохондрий (AZT и ddI), в том числе липоатрофия и лактацидоз ▪ Требуется принимать 2 раза в сутки
TDF/ddI (не рекомендуется)	▪ Прием один раз в сутки	▪ Высокий риск вирусологической неэффективности терапии при комбинировании с третьим НИОТ или с ННИОТ ▪ Меньше прирост кол-ва лимфоцитов CD4 без индивидуальной коррекции доз ▪ Лекарственные взаимодействия, из-за которых приходится снижать дозу ddI ▪ Возможно, повышенный риск развития панкреатита и лактацидоза

* При приеме любых ИП, кроме ATV, развиваются общие побочные эффекты класса ИП (гиперлипидемия, резистентность к инсулину, синдром перераспределения жира). Все ИП, за исключением нелфинавира, усиливают ритонавиром для улучшения фармакокинетических свойств.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.13.Факторы, влияющие на степень соблюдения режима терапии

	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	1/сут – EFV 2/сут – NVP	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 6/сут – SQV/r 8/сут – TPV/r	EFV, LPV/r, TPV/r
Антагонисты CCR5	—	2/сут – MVC	MVC
Ингибиторы интегразы	—	2/сут – RAL	RAL

* Данные по НИОТ даны только для комбинированных препаратов.
Данные по ИП даны только для усиленных ритонавиром ИП; указанное количество таблеток включает таблетки ритонавира.

Факторы, влияющие на продолжительность периода эффективного подавления репликации вируса

ОБЩАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ВСЕХ ПРЕПАРАТОВ, ВХОДЯЩИХ В СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ. Были проанализированы результаты 53 клинических исследований с участием 14 264 ранее не получавших АРТ пациентов на основании публикаций и тезисов докладов, сделанных за период с 1994 года по июль 2006 года. Оказалось, что процентная доля пациентов, у которых через 48 недель приема препаратов вирусная нагрузка снижалась до уровня менее 50 копий/мл, увеличивалась со временем: до 1998 года она составляла 41%, в 1999–2000 годах – 50%, в 2001–2002 годах – 56%, и в 2003–2004 годах – 64%.
Результаты в зависимости от классов применяемых препаратов приведены в табл. 4.14 (AIDS 2006; 20:251).

Таблица 4.14. Сравнение АРВ схем, содержащих препараты различных классов, по двум критериям эффективности: процентной доле пациентов, у которых через 48 недель вирусная нагрузка была менее 50 копий/мл, и приросту лимфоцитов CD4 через 48 недель (*AIDS* 2006; 20:251)

Класс	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$^{-1}$

* Статистически значимое превосходство (p <0,05)

Клиническое исследование **ACTG 5142** позволило выявить относительные преимущества и недостатки EFV-содержащих и LPV/r-содержащих схем ВААРТ. В клинических исследованиях эти схемы превосходили по основным параметрам все остальные схемы ВААРТ при применении у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, однако никогда ранее не сравнивались. В табл. 4.15 приведены результаты исследования ACTG 5142 через 96 недель согласно ITT-анализу. EFV по вирусологическому эффекту превзошел LPV/r, в том числе по продолжительности времени от начала приема схемы до ее отмены по причине неэффективности. Однако, хотя вирусологическая неэффективность EFV возникала реже, у пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на EFV намного чаще обнаруживались вирусы с выраженной резистентностью. Во всех трех группах наблюдался превосходный прирост количества лимфоцитов CD4, но наибольший и статистически значимый прирост количества CD4 был зарегистрирован в группе, получавшей LPV/r.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.15. ACTG 5142: сравнение схем EFV + 2 НИОТ и LPV/r + 2 НИОТ; результаты через 96 недель (*NEJM* 2008; 358:2095)

	EFV n = 250	LPV/r n = 250	EFV/LPV/r n = 250
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	89%*	77%	83%
Кол-во лимфоцитов CD4 (медиана)	+240	+285*	+268
Побочные эффекты 3–4 степени тяжести	18%	19%	20%
Резистентность (случаи вирусологической неэффективности)			
Мутации резистентности к ННИОТ	48%	4%*	69%
Основные («большие») мутации резистентности к ИП	0	0	2

* Статистически значимое превосходство при сравнении групп EFV и LPV/r (p <0,05)

СОБЛЮДЕНИЕ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ. Когда говорят о соблюдении режима лечения, наиболее часто приводят результаты клинического исследования схемы ВААРТ с не усиленным ритонавиром ИП, изложенные в статье Патерсона (Paterson) и соавт. (*Ann Intern Med* 2000; 133:21). В этом исследовании 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%. 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). Тем не менее, результаты проведенных позже исследований показывают, что требования к соблюдению режима терапии зависят от схемы терапии, поэтому часто цитируемое «правило 95%» применимо к схемам ВААРТ, содержащим не усиленные ритонавиром ИП, но не к современным схемам выбора, содержащим ННИОТ или усиленный ритонавиром ИП (*AIDS* 2006; 20:223; *CID* 2006; 43:939). Это связано с различиями в противовирусной активности и фармакокинетике. Например, период полувыведения NFV составляет 5–6 часов, в то время как период полувыведения EFV составляет 36–100 часов. Согласно результатам проспективного сравнительного исследования, для снижения вирусной нагрузки до уровня 400 копий/мл требуется прием 95–100% предписанных доз при применении схем, содержащих не усиленный ритонавиром ИП, и прием всего лишь >54% предписанных доз при применении схем, содержащих EFV (*CID* 2006; 43:939).

- **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 ВААРТ с ИП (усиленным или не усиленным ритонавиром) и принявших <60% предписанных доз, наблюдался недостаточный вирусологический эффект, но при этом у вируса практически отсутствовали мутации резистентности. Позже были получены данные, подтверждающие, что связь между соблюдением режима терапии и формированием резистентности вируса зависит от того, к каким классам 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 с меньшей вероятностью возникают на фоне приема ВААРТ с ННИОТ и усиленными ритонавиром ИП по сравнению со схемами, содержащими не усиленный ритонавиром ИП, предположительно, вследствие фармакологического барьера (*JAIDS* 2008; 47:397;

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

CID 2006; 43:939). Более того, при применении большинства усиленных ритонавиром ИП, мутации резистентности на фоне недостаточного вирусологического ответа возникают очень медленно. Например, в клиническом исследовании ACTG 5142 у 250 ранее не получавших АРТ пациентов, рандомизированных в группу ВААРТ с LPV/r, через 96 недель не было выявлено основных мутаций к ИП несмотря на то, что вирусологическая неэффективность была зарегистрирована у 23% пациентов этой группы (*NEJM* 2008; 358:2095). Напротив, у пациентов, получающих схемы ВААРТ с EFV, вероятность вирусологической неэффективности меньше, однако она намного чаще сопровождается резистентностью вируса. Это обусловлено низким генетическим барьером к формированию резистентности у EFV по сравнению с усиленными ритонавиром ИП.

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

1. Общие рекомендации и наблюдения

- Убедитесь в готовности пациента к соблюдению режима лечения (но не ждите слишком долго).
- Для оценки соблюдения режима терапии следует использовать стандартизованные методики, а также учитывать 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.
- Точность 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. табл. 4.13).

2. Факторы, снижающие степень соблюдения режима приема препаратов: побочные эффекты, психическое расстройство, 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.apha.org).

3. Обзор результатов исследований, посвященных вопросам соблюдения режима приема препаратов, и рекомендации Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ (www.bhiva.org/cms1191540.asp)

- 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 ВААРТ с режимом приема препарата один раз в сутки (*JAMA* 2002; 288:2868); тем не менее, пациенты предпочитают именно такие схемы лечения.
- Обучение пациентов. Результаты двух исследований продемонстрировали пользу от 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- 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).
- Терапия под медицинским контролем. Результаты нескольких исследований показали улучшение конечных вирусологических показателей на фоне терапии под медицинским контролем 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). Основная проблема в необходимости привлечения дополнительных ресурсов для осуществления этой стратегии.

- **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 (*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).

- **Выводы и 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.
5. 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.
6. Анализ записей в фармацевтических журналах и подсчет оставшихся таблеток — наиболее эффективные способы оценки степени соблюдения режима терапии.

ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АРТ ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Исходная вирусная нагрузка. В нескольких исследованиях была установлена зависимость между исходной вирусной нагрузкой и вероятностью снижения вирусной нагрузки до <50 копий/мл или <400 копий/мл (*AIDS* 1999; 13:187; *CID* 1999; 29:75; *Arch Intern Med* 2000; 160:1323; *AIDS* 2001; 15:1793; *JAMA* 2001; 286:2560; *NEJM* 2004; 350:1850), а также длительностью вирусологического ответа на терапию (*CID* 2003; 37:702). По-видимому, это не относится к схемам терапии с высокой противовирусной активностью, например, содержащим EFV или усиленный ритонавиром ИП (*NEJM* 1999; 341:1865; *NEJM* 2002; 346:2039; *NEJM* 2003; 349:2293; *Lancet* 2006; 368:476).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Лечение антиретровирусными препаратами в прошлом. Сейчас влияние приема антиретровирусных препаратов в прошлом на эффективность АРТ в будущем не вызывает сомнений и доказано результатами множества исследований. Резистентность, возникшая на фоне ранее проводившейся терапии, может быть обнаружена при помощи тестов на резистентность, однако они могут не выявить резистентный штамм, который сохраняется в резервуарах и больше не подвергается селекции под воздействием антиретровирусной терапии. В этих случаях очень важно анализировать данные анамнеза по антиретровирусной терапии и результаты старых тестов на резистентность. Резистентность может сформироваться к конкретному препарату или ко всем препаратам одного класса. Основные факторы, определяющие вероятность развития резистентности, включают длительность приема антиретровирусных препаратов на фоне недостаточного вирусологического ответа (*AIDS* 2007; 21:721) и величину генетического барьера к формированию резистентности (генетический барьер низкий у EFV, NVP, 3TC, FTC, ENF и RAL, высокий у ИП/r и относительно высокий у d4T и AZT). Начиная с 2007 года, острота проблемы выбора антиретровирусных препаратов несколько уменьшилась с появлением новых препаратов, доказавших свою высокую эффективность при лечении пациентов, которым было крайне сложно подобрать действующую схему терапии из числа старых препаратов (Yazdanpanah Y., 17-я Международная конференция по СПИДу, 2008 г., тезисы THAB0406).

Наименьший уровень вирусной нагрузки. В ходе большого числа исследований было показано, что наименьшее значение вирусной нагрузки позволяет спрогнозировать продолжительность вирусологического ответа (*AIDS* 2002; 16:1521; *JAMA* 1998; 279:930; *Lancet* 2001; 358:1760; *JAIDS* 2002; 30:167; *AIDS* 1998; 12:F9). Результаты анализа объединенных данных 22 когортных исследований, в которых участвовали в общей сложности 9323 пациента, начавших получать первую схему АРТ, показали, что основными прогностическими факторами наступления смерти или возникновения включенного в диагностические критерии СПИДа заболевания (состояния) служат показатели вирусной нагрузки и количества лимфоцитов CD4, измеренные через 6 месяцев после начала терапии (*Lancet* 2003; 362:22).

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 ВААРТ с RAL было более выраженным по сравнению с ВААРТ с EFV 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 класса применяемого основного антиретровирусного препарата в схеме АРТ и 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 составила 13,5 недель (*Int J Sex Transm Dis AIDS* 2006; 17:522). Для достижения оптимального и стойкого вирусологического ответа у пациентов, получающих ВААРТ и не лечившихся ранее, показатели вирусной нагрузки должны изменяться следующим образом:

- снижение вирусной нагрузки на 0,7–1,0 $\log_{10}$ копий/мл через неделю от начала терапии (*Lancet* 2001; 358:1760; *JAIDS* 2002; 30:167);
- снижение на 1,5–2,0 $\log_{10}$ копий/мл до <5 000 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 ВААРТ, 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 недостаточном противовирусном действии применяемых препаратов, недостаточном соблюдении пациентом режима лечения, резистентности вируса или неадекватных концентрациях препаратов в крови, обусловленных лекарственными взаимодействиями, плохой биодоступностью и т. д.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Категории ВИЧ-инфицированных с повышенным риском прогрессирования ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфицированные потребители инъекционных наркотиков представляют собой единственную группу пациентов с повышенным риском прогрессирования заболевания или наступления смерти (*JAIDS* 2004; 35:46) (см. табл. 4.1). Согласно результатам многочисленных исследований, фактором риска прогрессирования ВИЧ-инфекции служит также сопутствующий гепатит С, но, по-видимому, такие результаты объясняются тем, что наличие гепатита С косвенно указывает на употребление инъекционных наркотиков (*JAIDS* 2003; 33:365; *Lancet* 2003; 362:877). Однако, в ходе нескольких исследований было установлено, что у ПИН, успешно завершивших лечение от наркотической зависимости, риск прогрессирования ВИЧ-инфекции примерно такой же, как и у пациентов, никогда не употреблявших инъекционные наркотики (*AIDS* 2001; 27:251; *CID* 2006; 42:1628).

Когда менять режим лечения

- **Вирусологическая неэффективность терапии.** Согласно клиническим стандартам IAS-USA 2008 года (*JAMA* 2008; 300:555), DHHS США от 3 ноября 2008 года (http://AIDSinfo.nih.gov), Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ 2008 года (www.bhiva.org) и Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом (3-я редакция, июнь 2008 г.; www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelines.asp), цель антиретровирусной терапии заключается в достижении уровня вирусной нагрузки, стабильно не превышающего 50 копий/мл.
  - Быстрота вирусологического ответа. Ответ на терапию у пациентов, ранее не получавших АРТ, должен выражаться в снижении вирусной нагрузки на 0,7–1,0 $\log_{10}$ копий/мл через неделю, на 1,5–2,0 $\log_{10}$ копий/мл через 4 недели и до уровня <50 копий/мл через 16–24 недели от начала терапии (см. стр. 91).
  - Устойчивость вирусологического ответа. Снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл должно быть стабильным и подтверждаться результатами измерения вирусной нагрузки ВИЧ с интервалом в 3–4 месяца. В недавно опубликованных исследовательских отчетах сообщается о новых успехах в достижении стойкого вирусологического ответа.
  - Высокие пороговые значения вирусной нагрузки. Тем не менее, во многих клинических исследованиях пороговые значения вирусной нагрузки составляют 200 или 400 копий/мл, а ВОЗ пользуется пороговым значением 10 000 копий/мл, поскольку при вирусной нагрузке больше 10 000 копий/мл наблюдается иммунологическая неэффективность терапии, проявляющаяся снижением количества лимфоцитов CD4. (Обратите внимание, что этот пункт клинических стандартов ВОЗ достаточно спорный и не относится к развитым странам).
  - «Всплески» виремии. Всплески 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 с устойчивыми уровнями <50 копий/мл вирусная нагрузка измерялась каждые 2–3 дня на протяжении 3–4 месяцев. Было установлено, что всплески 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 «всплесков», не подтвержденных при повторном измерении, погрешностью лабораторных измерений (*JAMA* 2005; 293:817). Уровни >200 копий/мл, а также устойчивая вирусная нагрузка >50 копий/мл обычно указывают на вирусологическую неэффективность лечения.
  - 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 уровень вирусной нагрузки был ≥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 уровень вирусной нагрузки был ≥50 копий/мл,

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 копий/мл. При анализе нуклеотидных последовательностей клонов ВИЧ, выделенных из крови пациентов с устойчивой вирусной нагрузкой менее 50 копий/мл, не было выявлено появления мутаций резистентности (*JAMA* 2005; 293:817; *JID* 2004; 189:1444; *JID* 2004; 189:1452; *J Virol* 2006; 80:6441; *PloS Path* 2007; 3:3122). Такой же анализ, проведенный у пациентов со стабильно низким уровнем виремии (50–400 копий/мл), выявил наличие мутаций резистентности вируса у 9/21 пациентов, медиана периода наблюдения за которыми составила 11 месяцев (*CID* 2004; 39:1030). Эти наблюдения подтверждают, что уровень вирусной нагрузки менее 50 копий/мл свидетельствует об отсутствии репликации вируса; по-видимому, вирусная нагрузка ниже порога определения создается вирусными частицами, высвобождающимися из пула латентных клеток CD4. Однако постоянный уровень вирусной нагрузки более 50 копий/мл указывает на активную репликацию вируса, при которой возможно появление штаммов с мутациями, в частности, с мутациями резистентности, вероятность появления которых коррелирует с величиной вирусной нагрузки.

- **Иммунологическая неэффективность терапии**. Общепринятых критериев иммунологической неэффективности терапии 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 годов 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 способности 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). Стабильно низкие показатели количества лимфоцитов CD4 связаны с повышенным риском наступления стадии СПИДа и возникновения осложнений, не связанных со СПИДом (*Arch Intern Med* 2006; 166:1632; *NEJM* 2006; 355:2283). Результаты биопсий тонкого кишечника показали, что количество лимфоцитов CD4 в лимфоидной ткани кишечника (GALT), резко уменьшающееся еще на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, не восстанавливается на фоне антиретровирусной терапии (*Lancet* 2006; 368:489; *J Viral* 2007; 81:12748; *AIDS* 2007; 21:1)
  - Зависимость между подавлением репликации вируса и количеством лимфоцитов CD4. В ходе множества исследований было продемонстрировано, что субоптимальный вирусологический ответ на ВААРТ 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 индивидуально подобранные оптимальные базовые схемы ВААРТ (ИПОБ-ВААРТ) без добавления экспериментального препарата, регистрировалось увеличение медианы количества лимфоцитов CD4 несмотря на недостаточный вирусологический ответ на терапию. Однако 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. Величина вирусной нагрузки также определяет вероятность формирования резистентности, поскольку скорость образования мутаций зависит от скорости репликации вируса, а продолжающееся воздействие антиретровирусного препарата способствует селекции мутировавшего резистентного штамма. Из всего вышеизложенного можно сделать вывод о том, что вирусная нагрузка представляет собой крайне важный показатель эффективности

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

проводимого лечения и позволяет делать долгосрочные прогнозы в отношении дальнейших возможностей лечения и его результатов (*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). Как и ожидалось, подчеркивавшаяся в ранних исследованиях роль вирусной нагрузки как наиболее точного предиктора 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 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 на исход заболевания. 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 возрастания количества лимфоцитов CD4 в лимфоидной ткани кишечника); прекращение ВААРТ 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 ИП-содержащих схем ВААРТ по сравнению с ННИОТ-содержащими схемами ВААРТ, в том числе в исследовании ACTG 5142, в котором сравнивались LPV/r и EFV (*NEJM* 2008; 358:2095) (см. табл. 4.15). Различия в приросте количества лимфоцитов CD4 были статистически значимыми (+241 мкл$^{-1}$ против +285 мкл$^{-1}$), однако клиническое значение осталось неясным. На фоне приема MVC также отмечалось повышение количества лимфоцитов CD4 (*NEJM* 2008; 359:1509). Препараты, которые наиболее часто становятся причиной снижения количества лимфоцитов CD4 — интерферон и введение больших доз кортикостероидов.
- 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). Возможно, при назначении схем ВААРТ с MVC или ингибитором протеазы иммунологический ответ будет более выражен; кроме

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.16. Рекомендации по контролю за ответом на терапию из клинических стандартов по оказанию первичной помощи, с изменениями (*CID* 2004; 39:609 и клинические стандарты DHHS 2008 г.)

Схема	Показатель	Интервалы между измерениями	Дополнительные сведения
Новая схема	Вирусная нагрузка	Сначала через 2–8 недель, затем каждые 3–6 месяцев (обычно каждые 3–4 месяца)	▪ В клинических стандартах DHHS 2008 г. рекомендуется измерять вирусную нагрузку через 2–8 недель, а в клинических стандартах по оказанию первичной помощи рекомендуется измерять вирусную нагрузку через 4–8 недель (*CID* 2004; 39:609). ▪ Ожидаемая динамика: снижение вирусной нагрузки на 0,7–1,0 $\log_{10}$ копий/мл через 1–2 недели и на 1,5–2,0 $\log_{10}$ копий/мл через 4 недели. ▪ Обследование: проверка понимания пациентом требований к приему препаратов, оценка степени соблюдения режима терапии, контроль токсических побочных эффектов, лекарственных взаимодействий + тест на резистентность вируса методом генотипирования.
Продолжение лечения	Вирусная нагрузка	Каждые 3–4 месяца	▪ Клинический стандарт. ▪ Ожидаемая динамика: вирусная нагрузка <400 копий/мл через 4–16 недель и <50 копий/мл через 24 недели. ▪ Обследование: см. выше, включая тест на резистентность вируса методом генотипирования при субоптимальном ответе на терапию и вирусной нагрузке >500–1000 копий/мл.
	CD4	Каждые 3–6 месяцев	▪ Клинический стандарт. ▪ На фоне супрессии репликации вируса ожидается прирост на 30–70 мкл$^{-1}$ за первые 4 месяца и на 100–150 мкл$^{-1}$ за первый год терапии. ▪ Общий прирост количества лимфоцитов CD4 часто не превышает 300–400 мкл$^{-1}$ по сравнению с наименьшим зарегистрированным показателем.

того, можно назначить ИЛ-2 (*AIDS* 2005; 19:279; *AIDS* 2006; 20:405; *JAIDS* 2006; 42:140). Еще одно исключение: замена AZT/3TC на TDF/FTC улучшает иммунологический ответ (увеличивает прирост количества лимфоцитов CD4) независимо от эффективной супрессии репликации вируса (*JAIDS* 2008; 47:74). Возможно, на фоне ВААРТ с MVC также наблюдается более выраженный прирост количества лимфоцитов CD4, как уже говорилось выше (*NEJM* 2008; 359:1509). По результатам одного исследования RAL также превосходит EFV по показателям иммунологического ответа (Lennox J., конференция ICAAC 2008 г., тезисы 896a). На сегодняшний день доказана высокая эффективность ИЛ-2 в отношении увеличения количества лимфоцитов CD4, однако этот препарат обладает рядом недостатков, в числе которых высокая стоимость и отсутствие доказательств клинической пользы, а также отсутствие разрешения регулятивных органов на применение препарата при ВИЧ-инфекции. Недавно полученные результаты клинических исследований ESPRIT (4111 пациентов) и SILCAAT (1695 пациентов) продемонстрировали статистически значимый прирост количества лимфоцитов CD4 на фоне лечения ИЛ-2 (в среднем на 153 мкл$^{-1}$ и 57 мкл$^{-1}$ соответственно по сравнению с плацебо), однако клиническую пользу установить не удалось (16-я конференция CROI, 2009 г., тезисы 90aLB и 90bLB).

- **Клиническая неэффективность терапии** определяется как развитие эпизода новой оппортунистической инфекции или обострение латентной оппортунистической инфекции, входящих в диагностические критерии СПИДа, через 3 месяца от начала ВААРТ. Воспалительный синдром восстановления имунной системы (см. стр. 443) не является признаком неэффективности терапии.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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

Побочные реакции		
Виды токсического действия и риски	**Плановые лабораторные анализы**	**Дополнительные сведения**
Лактацидоз: d4T, AZT, ddI	Никаких	▪ Определять уровень лактата в сыворотке крови только при наличии симптомов лактацидоза, а также пациентам из групп высокого риска, получающим НИОТ (в основном d4T >ddI >AZT): беременным и перенесшим лактацидоз в прошлом. ▪ См. стр. 125–126.
Гиперлипидемия: d4T, ИП (кроме не усиленного ритонавиром ATV), EFV>NVP	Натощак общий уровень холестерина, уровень холестерина ЛПНП и ЛПВП, а также уровень триглицеридов при первичном обращении, затем через 3–6 месяцев, затем не реже раза в год (желательно забор крови выполнять натощак, однако измерения, выполненные не натощак, также могут быть полезны)	▪ Лечить в соответствии с Фремингемской шкалой риска и рекомендациями Национальной просветительской программы по борьбе с гиперхолестеринемией (NCEP) (см. стр. 130). ▪ Вызывается ИП (кроме ATV), d4T и EFV. ▪ Рассмотреть возможность замены текущей схемы АРТ на схему без ИП или с ATV или назначить гиполипидемический препарат. ▪ См. стр. 128–132.
Резистентность к инсулину: большинство ИП (кроме ATV)	Сахар крови натощак при первичном обращении + каждые 3–6 месяцев	▪ Вызывается большинством ИП (кроме ATV). ▪ Лечить гипергликемию, желательно инсулин-сенсибилизирующими препаратами, или заменить текущую схему АРТ на схему, не содержащую ИП, либо на схему, содержащую не усиленный ритонавиром ATV. ▪ См. стр. 127–128.
Накопление жировых отложений и липоатрофия: d4T, AZT (липоатрофия), ИП (возможно накопление жировых отложений)	Липоатрофия: осмотр и жалобы пациента Накопление жировых отложений: осмотр и жалобы пациента; определение отношения окружности талии к окружности бедер	▪ Обследовать на проявления метаболического синдрома. ▪ Наилучший метод контроля: определение отношения окружности талии к окружности бедер (при накоплении жировых отложений). ▪ Специального лечения нет, но может помочь смена препаратов (переход от ИП-содержащей схемы к не содержащей ИП при формировании жировых отложений, по-видимому, не приводит к желаемому результату; переход от d4T или AZT к TDF или ABC при липоатрофии приводит к медленному увеличению слоя жировой клетчатки, однако нет доказательств полной обратимости липоатрофии). ▪ См. стр. 122–125.
Гепатотоксичность: NVP (некроз печени), все ННИОТ и ИП (бессимптомное повышение уровня активности трансаминаз в 3 раза и более), d4T, AZT, ddI (жировая дистрофия печени)	▪ На фоне приема любой схемы АРТ определять активность АЛТ и АСТ и уровень билирубина каждые 3–6 месяцев ▪ NVP и TPV: более тщательно отслеживать симптомы гепатотоксичности (см. «Дополнительные сведения»)	▪ NVP: определять уровни активности АЛТ и АСТ при первичном обращении, затем через 2, 4, 8, 12 и 16 недель, впоследствии каждые 3 месяца (согласно рекомендациям DHHS и FDA). ▪ См. стр. 133–135.

Рекомендации по замене схемы антиретровирусной терапии

(Клинические стандарты DHHS от 3 ноября 2008 г. и клинические стандарты IAS-USA 2008 г., с изменениями)

- **Основные причины замены первоначальной схемы антиретровирусной терапии** включают токсические побочные эффекты препаратов, вирусологическую 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 тестов на резистентность вируса.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Замена АРТ с целью повышения удобства приема препаратов и соблюдения режима терапии:** в частности, для уменьшения количества принимаемых таблеток (например, замена AZT/3TC/EFV на TDF/FTC/EFV), во избежание лекарственных взаимодействий (например, при необходимости приема метадона или рифампина) или для устранения побочных эффектов (например, замена ENF на RAL)(см. табл. 5.13).
- **Замена АРТ по причине вирусологической неэффективности:** вирусологическая неэффективность определяется как снижение вирусной нагрузки менее чем на 1 log копий/мл через первые 1–4 недели, вирусная нагрузка >500 копий/мл через 24 недели, вирусная нагрузка >50 копий/мл через 48 недель и стабильный уровень вирусной нагрузки >50 копий/мл после 48 недель терапии. Причины неэффективности терапии – недостаточная концентрация лекарственного препарата и резистентность вируса к препарату.
  - Недостаточная концентрация лекарственного препарата, как правило, обусловлена нарушениями режима приема препаратов (см. стр. 88), но также возможны назначение препарата в слишком низкой дозе, лекарственные взаимодействия или влияние пищи на всасывание препарата (биодоступность).
  - Резистентные вирусы могут передаваться при заражении или возникать и подвергаться селекции на фоне недостаточного вирусологического ответа на терапию. Переданные при заражении резистентные штаммы могут составлять меньшинство в общей популяции вируса и не обнаруживаться в тестах на резистентность, проводимых при первичном обращении.
- **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 и высокая частота случаев формирования резистентности (*JID* 2008; 197 Suppl3:261); 3) высокая исходная вирусная нагрузка (>100 000 копий/мл); тем не менее, в настоящее время большинство рекомендуемых схем ВААРТ (схемы с EFV и ИП/r), по-видимому, практически одинаково эффективны у пациентов с высокой и низкой исходной вирусной нагрузкой; 4) развернутая стадия ВИЧ-инфекции (низкое количество лимфоцитов CD4 или заболевание, включенное в диагностические критерии СПИДа); 5) 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; 6) сопутствующие заболевания и состояния, которые способны существенно повлиять на соблюдение режима терапии, например, депрессия, употребление психоактивных веществ, нищета, а также сопутствующие соматические заболевания; 7) перерывы в приеме препаратов по причине нерегулярности аптечных поставок, проблем с оплатой стоимости препаратов или нежелания пациента обращаться за медицинской помощью; 8) передача резистентных штаммов при инфицировании, которые сохраняются в латентных резервуарах и не определяются при исходном тестировании вируса на резистентность.
- **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.
  - Анализ данных медицинской карты, включая динамику показателей лимфоцитов CD4, вирусной нагрузки, принимаемые лекарственные препараты и сопутствующие заболевания.
  - Результаты всех тестов на резистентность вируса (как выполненных недавно, так и предшествующих). Необходимо обратить особое внимание на: 1) результаты всех

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

когда-либо выполненных тестов на резистентность, 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 селекционного воздействия соответствующего антиретровирусного препарата. Мутации резистентности, обнаруженные в любом тесте на резистентность, 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, RAL и ENF), позволяет с достаточной долей уверенности предположить наличие резистентности вируса к этим препаратам, даже если она не подтверждается результатами тестов на резистентность.

- **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, обладающих 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 противовирусных препаратов для применения в будущем (*AIDS* 2007; 21:721).
  - Не прерывайте прием антиретровирусных препаратов за исключением случаев тяжелых токсических побочных эффектов.
  - Не ограничивайтесь добавлением еще одного антиретровирусного препарата к неэффективной схеме АРТ.
- **Тесты на резистентность вируса.** Методы исследования вируса на резистентность дают наиболее точные результаты в отношении классов антиретровирусных препаратов, которые пациент принимал на момент тестирования или закончил принимать не более чем за 4 недели до проведения тестирования. Мутации, которые присутствовали в геноме вируса на момент инфицирования, сохраняются дольше, чем мутации, возникшие впоследствии; длительность персистирования мутации в определенной мере зависит от степени влияния мутации на репликативную способность вируса. Например, мутации в кодоне 215 гена обратной транскриптазы сохраняются долго, в то время как мутация M184V быстро исчезает, и геном вируса возвращается к дикому типу. С помощью тестов на резистентность нельзя получить достоверные результаты в отношении штаммов, составляющих меньшинство (<20%) в общей популяции вируса, и поэтому тесты на резистентность менее надежно определяют чувствительность вируса к классам препаратов, которые пациент не принимает в настоящее время. Всегда учитывайте результаты старых тестов на резистентность и сведения обо всех принимавшихся ранее антиретровирусных препаратах, включая продолжительность приема препаратов на фоне вирусологической неэффективности, 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, ENF и ННИОТ).

  Чувствительность тестирования вируса на резистентность, проведенного после отмены АРТ, зависит от времени, прошедшего от момента приема последней дозы, и от препарата, к которому проверяется чувствительность вируса (*AAC* 2004; 48:644). Популяция вируса дикого типа может восстановиться уже через 4 недели после отмены АРТ, поэтому 4 недели — это максимальный срок, в течение которого результаты тестов на резистентность

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

еще достаточно информативны. Тем не менее, некоторые мутации, например, K103N, могут обнаруживаться спустя 9–12 месяцев после отмены терапии и даже позже (*J Clin Lab Anal* 2002; 16:76); возможно, это объясняется тем, что эта мутация не нарушает 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.

Тактика ведения пациента при вирусологической неэффективности проводимой терапии

Опыт первого десятилетия применения ВААРТ показал, что вероятность добиться успеха наиболее велика при назначении первой схемы терапии и снижается с каждой последующей заменой схемы ВААРТ. 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: добиться полной супрессии репликации вируса (снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл) для предотвращения формирования резистентности, прекращения прогрессирования заболевания и сохранения возможностей применения антиретровирусных препаратов в будущем.

- **Неэффективность начальной (первой) схемы терапии.** В большинстве случаев, когда возникают показания к замене начальной схемы терапии по причине вирусологической неэффективности, ННИОТ-содержащую схему меняют на ИП-содержащую схему, а ИП-содержащую схему меняют либо на другую ИП-содержащую схему, либо на ННИОТ-содержащую схему ВААРТ. В каждом случае все препараты для новой схемы лучше всего подбирать с учетом результатов тестов на резистентность, проведенных на фоне приема старой схемы терапии (желательно) или в течение четырех недель после отмены или замены схемы терапии (клинические стандарты DHHS от 3 ноября 2008 года; клинические стандарты IAS-USA 2008 г.; *JAMA* 2008; 300:555).
- **Резистентность к 3TC и FTC.** На фоне недостаточного вирусологического ответа на большинство схем, содержащих 3TC или FTC, чаще всего появляется первой мутация резистентности к НИОТ 184V. Она обеспечивает резистентность высокого уровня 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. По этой причине 3TC или FTC обычно включают в новую схему терапии несмотря на резистентность вируса, однако не учитывают их при подсчете числа активных препаратов, входящих в схему 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 недостаточным соблюдением 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 ВААРТ с ИП/r, и, как правило, она означает, что при устранении указанных выше факторов терапия будет эффективной.
- **Прием ограниченного числа АРВ препаратов в анамнезе и вирусная нагрузка, не превышающая 500–1000 копий/мл:** при невозможности проведения тестов на резистентность по причине низкой вирусной нагрузки рассмотреть возможность усиления (интенсификации) текущей схемы терапии или полной замены схемы терапии. При усилении схемы терапии снижение вирусной нагрузки до целевого уровня должно произойти через 2–3 недели (*AAC* 2002; 46:3907). При вирусной нагрузке >500–1000 копий/мл препараты следует подбирать с учетом результатов исследования вируса на резистентность.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Прием ограниченного числа АРВ препаратов в анамнезе и наличие резистентности вируса к одному препарату:** возможна замена одного препарата в схеме АРТ с учетом результатов исследования вируса на резистентность.
- **Вирусологическая неэффективность ИП-содержащей схемы АРТ**
  - При вирусологической неэффективности схемы АРТ, включающей ИП/r, **мутации резистентности часто не обнаруживаются**; в этом случае неэффективность терапии, 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) добавить к схеме еще один препарат класса НИОТ или 4) полностью заменить схему АРТ. Если пациент раньше не получал схемы с ННИОТ и тесты на резистентность не выявили исходных мутаций к ННИОТ, можно перейти на схему с ННИОТ. Ответ на терапию оценивается по результату измерения вирусной нагрузки менее чем через 4 недели после перехода на новую схему терапии. Пациентам с вирусологической неэффективностью первой схемы с ИП обычно можно назначить другой препарат класса ИП с учетом результатов тестов на резистентность. Допускается переход только на усиленный ритонавиром ИП. При наличии некоторой резистентности вируса к ИП наиболее эффективны схемы с DRV/r, LPV/r or TPV/r; DRV/r, как правило, превосходит LPV/r по силе противовирусного действия и лучше переносится, чем TPV/r (*Lancet* 2007; 370:49). В любом случае новая схема терапии должна включать два, а лучше три препарата, обладающих активностью против вируса в организме пациента, поэтому входящую в схему терапии комбинацию НИОТ следует подбирать также из активных препаратов. Кроме того, можно назначить схему с ННИОТ, RAL или MVC (последний препарат назначается только при условии, что популяция вируса состоит исключительно из R5-тропных вирусов – см. ниже).
- **Вирусологическая неэффективность ННИОТ-содержащей схемы АРТ.** Возникновение резистентности к EFV или NVP обычно влечет за собой появление перекрестной резистентности ко второму препарату. Пациентам с вирусологической неэффективностью схемы с ННИОТ обычно назначают схемы с усиленным ритонавиром ИП. Однако можно назначить этравирин (ETR), препарат класса ННИОТ второго поколения, если по результатам генотипирования (количеству мутаций) можно предположить его эффективность (*Antivir Ther* 2007; 12S24); этот препарат следует комбинировать с не менее чем двумя другими активными антиретровирусными препаратами, один из которых, как правило, ИП/r, например, DRV/r. Противовирусную активность препаратов следует определять по результатам старых тестов на резистентность и подтверждать с помощью тестов на резистентность, выполненных не позднее чем в первые 4 недели после смены терапии. Оценка чувствительности вируса к ETR может включать анализ старых тестов на резистентность методом генотипирования, поскольку свежие тесты на резистентность могут не выявить мутации резистентности к ННИОТ, если пациент больше не получает ННИОТ (*Antivir Ther* 2006; 11:S79; *JID* 2003; 188:1433; *Antivir Ther* 2007; 12:S149; *AIDS* 2005 19:1819; *CID* 2008; 47:266). 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 ВААРТ; стандартные схемы ВААРТ с двумя НИОТ, как правило, эффективнее применявшихся раньше схем ВААРТ, включавших только комбинации ИП/ИП или ИП/ННИОТ «для сохранения возможности применения НИОТ в будущем» (*NEJM* 1999; 341:1865; *NEJM*

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

2003; 349:2293). Возможно, исключение составляет комбинация EFV/LPV/r, которая по эффективности была сопоставима с комбинацией EFV + 2 НИОТ и превосходила комбинацию LPV/r + 2 НИОТ (хотя на фоне приема EFV/LPV/r наблюдались более выраженные повышения уровней липидов крови) в исследовании ACTG 5142, о котором говорилось раньше (*NEJM* 2008; 358: 2095). 3TC или FTC обычно включают в состав большинства схем терапии даже при наличии у вируса мутации резистентности M184V, поскольку они хорошо переносятся и продолжают вносить свой вклад в снижение репликации вируса как за счет непосредственного остаточного антиретровирусного действия, так и за счет селекции штаммов с мутацией 184V, которая снижает репликативную способность вируса и повышает его чувствительность к AZT, TDF и d4T (*JID* 2005; 192:1537; *AIDS* 2006; 20:795; *AAC* 2003; 47:3478). Оптимальная базовая комбинация нуклеозидных аналогов подбирается с учетом результатов тестов на резистентность и исключения сочетаний НИОТ, обладающих высокой токсичностью или не совместимых друг с другом (например, AZT/d4T, ddI/d4T, ddI/TDF). Следует отметить, что в настоящее время проводятся клинические исследования других схем АРТ, не содержащих НИОТ.

- Сейчас появились **новые варианты** схем лечения с двумя активными препаратами разных классов – MVC и RAL, которые обладают хорошим потенциалом в отношении достижения противовирусного эффекта у многих пациентов с резистентностью вируса к трем классам антиретровирусных препаратов, т. е. в ситуации, которая которые раньше считалась «практически безнадежной».
- **MVC:** этот недавно одобренный к применению антагонист рецепторов CCR5 открывает новые возможности в лечении 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 все 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; 44:591-5; Coakley E. и соавт., 2-й Семинар по вопросам проникновения вируса в клетку [Viral Entry Workshop] 2006 г., тезисы 8; Whitcomb J. M. и соавт., 10-я конференция CROI, 2003 г., тезисы 557). Во-вторых, MVC вступает в лекарственные взаимодействия со многими препаратами, поэтому часто требуется корректировать дозу этого препарата (см. табл. 5.56).
- **RAL:** ингибиторы интегразы открывают новые возможности в лечении, обладая высокой противовирусной активностью и хорошей переносимостью. Они характеризуются минимальным спектром лекарственных взаимодействий; можно быть уверенным в чувствительности вируса к ним. Сравнение результатов разных клинических исследований приведены в табл. 4.18.
- **Множественная резистентность вируса.** На сегодняшний день одобрены к применению 24 антиретровирусных препарата, а всего существует 6 классов антиретровирусных препаратов, поэтому практически у всех пациентов есть возможность получать эффективную АРТ (см. табл. 4.21), как было показано в клинических исследованиях TRIO (Yazdanpanah Y., 17-я Международная конференция по СПИДу, 2008 г., тезисы THAB 0406). В этой публикации сообщалось о том, что у 90% пациентов с «резистентностью вируса к препаратам трех классов» через 24 недели приема схемы RAL/ETR/DRV/r вирусная нагрузка снизилась до уровня <90 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 клиническом исследовании, в котором изучается эффективность препарата нового класса, лечебной вакцины или альтернативного способа лечения у пациентов с множественной резистентностью. При невозможности достижения полной супрессии репликации вируса цель лечения состоит в том, чтобы добиться максимального 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 множества исследований, показатель количества лимфо-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.18. Ведущие исследования схем спасения: результаты через 48 недель

Препарат	Источник	Исследование	Кол-во	ИПОБ-АРТ*	ВН <50 копий/мл Исслед. препарат + ИПОБ-АРТ*
ENF	*JAIDS* 2005; 40:40	TORO	661	8%	18%
TPV	*Lancet* 2006; 368:46	RESIST	1486	10%	23%
DRV	*Lancet* 2007; 369:1169	POWER	255	10%	46%
RAL	*NEJM* 2008; 359:1429	BENCHMRK	703	33%	63%
MVC	*NEJM* 2008; 359:339 и 355	MOTIVATE	1049	17%	44%
ETR	*Lancet* 2007; 370:29 и 39	DUET	1203	40%	61%

*ИПОБ-АРТ — индивидуально подобранная оптимальная базовая схема АРТ

цитов 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 индивидуально подобранные оптимальные базовые схемы АРТ (ИПОБ–АРТ), средние показатели лимфоцитов CD4 в группах повышались несмотря на вирусологическую неэффективность лечения у 60–80% пациентов в каждой контрольной группе. Тем не менее, следует подчеркнуть, что цель терапии все-таки состоит в снижении вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл. Общепризнано, что 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.

- **Краткие рекомендации по лечению пациентов с множественной резистентностью вируса**
  1. Схема АРТ должна включать не меньше двух, а, желательно, 3 препарата, к которым вирус продолжает быть чувствительным.
  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).
  3. ННИОТ первого поколения (NVP или EFV) следует отменить сразу после обнаружения резистентности и больше не возобновлять их прием.
  4. Оптимальную схему АРТ следует подбирать с учетом результатов тестов на резистентность, как свежих, так и старых.
  5. К новым препаратам, которые могут быть эффективны у пациентов после неэффективности нескольких схем АРТ, относятся ENF, TPV, DRV, RAL, MVC и ETR. В некоторых исследованиях был продемонстрирован впечатляющий успех применения DRV/r, ETR и RAL у таких пациентов (Yazdanpanah Y., 17-я Международная конференция по СПИДу 2008 г., тезисы THAB 0406; *AIDS Patient Care STDs* 2008; 22:459; *Lancet* 2007; 370:3).
  5. При необходимости 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) максимально снизить вирусную нагрузку, (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,

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ограничивающих возможности лечения в будущем. Следует отметить, что у большинства пациентов с вирусной нагрузкой <10 000 копий/мл на фоне ВААРТ 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, основным признаком которого служит низкое количество 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 ВААРТ

- **Отмена ВААРТ по причине вирусологической неэффективности терапии**. Прекращать ВААРТ 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 $\log_{10}$ 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 50 копий/мл), неэффективная схема терапии все же оказывает значимое противовирусное 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. О резистентности: в исследовании EuroSIDA было показано, что на фоне приема неэффективной схемы терапии каждые полгода у вируса появлялось в среднем 2 новые мутации резистентности, а количество препаратов с сохраненной противовирусной активностью уменьшалось 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, свойств препаратов оказывать селективное воздействие в отношении 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). О выборе препаратов: в схему терапии обычно включают 3TC или FTC, поскольку мутация M184V уже сформировалась, а риск возникновения дополнительных мутаций, снижающий активность этих или других НИОТ, отсутствует. Как указывалось выше, препарат обладает остаточной противовирусной активностью, а мутация M184V повышает чувствительность вируса к AZT, d4T и TDF (*JID* 1997; 176:398). 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 препаратам ННИОТ «второго поколения». На сегодняшний день накоплено недостаточно данных для выработки рекомендаций по включению конкретных препаратов в схемы АРТ для частичного снижения вирусной нагрузки.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ОТМЕНА СХЕМЫ ВААРТ С NVP ИЛИ EFV. У этих препаратов длительный период полувыведения, поэтому при одновременном прекращении всех входящих в схему АРТ препаратов развивается эффект «монотерапии», который вызывает опасения в связи с низким генетическим барьером у этих препаратов 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-содержащую схему на 2–4 недели.

- **NVP**. Невирапин ускоряет собственный метаболизм, индуцируя изоферменты CYP3A4 цитохрома P450, 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 (*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 (http://aidsinfo.nih.gov/) 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 метаболизируется изоферментом 2B6 системы цитохрома P450; существенная вариабельность длительности периода полувыведения в основном обусловлена полиморфизмами 516-го кодона гена, кодирующего изофермент 2B6 (*CID* 2006; 42:401; *CID* 2007; 45:1230). 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 ВААРТ, 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 («заместительный» метод) (*AIDS* 2007; 21:1673). Несмотря на эту рекомендацию, следует отметить, что период полувыведения EFV варьирует в широких пределах по причине генетических вариаций, и оптимальная длительность приема «шлейфа из НИОТ» после отмены EFV неизвестна, поскольку соответствующие клинические исследования не проводились и, кроме того, существует большой спектр генетических различий при невозможности определения генетического варианта у каждого конкретного пациента (*CID* 2007; 45:1230). Возможное решение этой проблемы состоит в том, чтобы заменить в схеме терапии EFV на ИП/r и принимать ИП/r в комбинации с двумя НИОТ в течение 3–4 недель (клинические стандарты DHHS 2008 г., http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

НАЧАЛО ВААРТ 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 ВААРТ, равно как лечение по поводу сопутствующего заболевания, и основная проблема заключается в том, чтобы определить оптимальный момент начала ВААРТ. Сложность принятия решения обусловлена несколькими взаимосвязанными факторами: 1) риском развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (СВИС); 2) срочностью начала ВААРТ, 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 ВААРТ встречается редко, а СВИС представляет собой вводящее врача в заблуждение и потенциально серьезное осложнение. Поэтому врачи предпочитали откладывать ВААРТ. Этот вопрос изучался в нескольких исследованиях, после чего сложились некоторые общие представления:

- При заболеваниях и состояниях, представляющих собой тяжелые осложнения развернутой ВИЧ-инфекции, для которых нет эффективных способов лечения помимо ВААРТ (ПМЛ, микроспоридиоз, криптоспоридиоз, ВИЧ-ассоциированная нефропатия и ВИЧ-ассоциированная деменция), ВААРТ обычно следует начинать как можно быстрее.
- При заболеваниях, для которых есть эффективные методы лечения и при которых есть риск развития СВИС (МАК-инфекция, пневмоцистная пневмония, криптококковый менингит и токсоплазмоз), ВААРТ обычно следует начинать в течение двух недель (Zolopa A., 15-я конференция CROI, 2008г., тезисы 142).
- Туберкулез: противотуберкулезная терапия всегда имеет более высокий приоритет и должна быть начата немедленно. Риск развития СВИС высокий, но также высок риск летального исхода при откладывании ВААРТ у пациентов с низким количеством лимфоцитов CD4. Сложность ведения таких пациентов усугубляется наличием лекарственных взаимодействий антиретровирусных препаратов и рифамицинов — важного компонента схемы противотуберкулезной терапии. Рекомендации: 1) CD4<200 мкл$^{-1}$ — начать ВААРТ через 2–8 недель (обычно сразу после улучшения переносимости противотуберкулезных препаратов); 2) CD4 200–350 мкл$^{-1}$ — отложить ВААРТ на 8 недель (до завершения фазы индукции противотуберкулезной терапии), а затем назначить EFV-содержащую схему ВААРТ или ИП-содержащую схему ВААРТ с рифабутином; 3) CD4 >350 мкл$^{-1}$ — отложить ВААРТ до завершения курса противотуберкулезной терапии.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ. Это отсутствие прироста количества лимфоцитов CD4 до ожидаемого уровня, соответствующего вирусологическому ответу, или отсутствие стабилизации этого показателя на данном уровне, которые обычно не удается объяснить. Единого 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 ВААРТ (+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.
- Антиретровирусные препараты: прирост количества лимфоцитов CD4: 1) более выражен на фоне приема ИП/r-содержащих схем, чем на фоне приема ННИОТ-содержащих схем ВААРТ (средний прирост количества лимфоцитов CD4 составил 200 мкл$^{-1}$ против

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

179 мкл$^{-1}$ за первый год терапии) (*AIDS* 2006; 20:2051); 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 улучшение иммунологического ответа) (*NEJM* 2006; 354:251); 3) на фоне приема схемы АРТ, содержащей комбинацию TDF/ddI, наблюдался стертый иммунологический ответ (*CID* 2005; 19:569); 4) возможно, MVC обладает особыми преимуществами в отношении восстановления иммунной системы; 5) RAL, возможно, в большей степени способствует увеличению количества лимфоцитов CD4, чем EFV.

- Риск развития оппортунистических инфекций на фоне стертого иммунологического ответа несмотря на достигнутую супрессию репликации вируса меньше, чем у пациентов с таким же количеством лимфоцитов CD4 и высокой вирусной нагрузкой, однако выше, чем у пациентов с хорошим иммунологическим ответом на терапию (*JID* 2005; 192:1407; *AIDS* 2006; 20:371). Поэтому стандартные рекомендации по профилактике ОИ, основанные на количестве лимфоцитов CD4, остаются в силе.
- Методы коррекции иммунологического ответа включают замену схемы ВААРТ или введение в схему ВААРТ дополнительного препарата, однако эти методы пока не изучены должным образом. Установлено, что ИЛ-2 стимулирует прирост количества лимфоцитов CD4 (*Arch Intern Med* 2007; 167:597), однако в двух рандомизированных клинических исследованиях (ESPRIT и SILCAAT), несмотря на получение доказательств эффективности ИЛ-2 в отношении прироста количества лимфоцитов CD4, клиническую пользу применения этого препарата доказать не удалось(16-я конференция CROI, 2009 г., тезисы 90b). Результаты некоторых исследований подтверждают наличие генетической предрасположенности к стертому иммунологическому ответу (*JID* 2006; 194:1098; *JAIDS* 2006; 41:1). Тактика ведения пациентов: 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.), а также 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.

Запланированные пропуски в приеме АРВ препаратов. NIH провели два исследования с участием пациентов, у которых был достигнут хороший вирусологический ответ на фоне стандартной терапии. Участники исследования получали терапию по стандартным схемам ВААРТ, содержащим EFV или IDV, каждую вторую неделю (*Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:15161; *JID* 2004; 189:174). Через 48 недель у пациентов сохранялся стойкий вирусологический ответ и у вируса отсутствовали мутации резистентности. Однако результаты других клинических исследований прерывистого приема препаратов были далеко не такими успешными. В исследовании STACCATO изучалась эффективность нескольких схем ВААРТ в режиме приема препаратов каждую вторую неделю (этот режим получил название «WOWO» — «week-on, week-off» [неделя приема — неделя перерыва]); частота вирусологической неэффективности составила 53% в группе, получавшей терапию в экспериментальном режиме WOWO, и 5% в контрольной группе, в которой пациенты принимали АРВ препараты ежедневно (*Lancet* 2006; 368:459). В этом исследовании также была обнаружена высокая частота возникновения новых мутаций резистентности в группе WOWO (*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 (XVI Международная конференция по СПИДу, Торонто, август 2006 г., тезисы THLB-0207). Еще одно исследование прерывистого приема препаратов получило название FOTO — «five [days] on, two off» [5 дней приема, 2 дня перерыва]. Было сделано предположение, что благодаря длительному периоду полувыведения EFV его противовирусное действие будет сохраняться на выходных. Первый опыт применения такого режима приема препаратов

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

в группе из 20 пациентов в рамках исследования FOTO показал, что через год вирусологический ответ сохранился у 19 из 20 пациентов, получавших ННИОТ-содержащие схемы ВААРТ (*HIV Clin Trials* 2007; 8:256). Эту стратегию рекомендуется применять только в рамках клинических исследований, пока не будет накоплен достаточный опыт.

Прерывание терапии под контролем количества лимфоцитов CD4. Теоретическое обоснование этой стратегии: пациентам с количеством лимфоцитов >350 мкл$^{-1}$ не рекомендовалось назначать АРТ, но есть много пациентов, которые либо начали АРТ при более высоких показателях лимфоцитов CD4 (согласно старым клиническим стандартам), либо на фоне терапии восстановили количество лимфоцитов CD4 до еще более высоких значений. Было сделано предположение о том, что временная отмена терапии будет безопасна для пациента при условии хорошего ответа на терапию. Результаты ранних исследований в малых группах и ретроспективного анализа в целом указывали на возможность применения этой стратегии, однако решающие результаты были получены в клиническом исследовании SMART — самом крупном контролируемом клиническом исследовании ВИЧ-инфекции, которое когда-либо проводилось; в нем участвовали 5472 пациента (*NEJM* 2006; 355:2283) (см. табл. 4.19). Пациенты с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$ и вирусной нагрузкой <50 копий/мл были рандомизированы в группу прерывания терапии (терапию возобновляли, как только количество лимфоцитов CD4 снижалось до уровня <250 мкл$^{-1}$) и в группу непрерывного приема АРТ. Исследование было прекращено досрочно Комитетом по контролю за текущими данными по безопасности (DSMB) вследствие статистически значимой разницы между количеством случаев осложнений ВИЧ-инфекции (93 против 44), случаев возникновения побочных эффектов приема препаратов (59 против 37) и случаев смерти (47 против 29) в группе прерывания терапии по сравнению с группой непрерывного приема терапии. При последующем анализе подгрупп пациентов не было выявлено пользы от применения стратегии прерывания терапии ни для одной подгруппы (El-Sadr W., 13-я конференция CROI, Денвер, 2006 г., тезисы WEAB-204). Эту стратегию в настоящее время применять не рекомендуется; она отнесена к категории экспериментальных и может применяться только в рамках клинических исследований.

МОНОТЕРАПИЯ. Практически все исследования показали, что для устойчивой супрессии репликации вируса необходимо, чтобы схема лечения включала не менее двух антиретровирусных препаратов, к которым чувствителен вирус у конкретного пациента. Предпочтительно включать в схему 3 таких препарата (но не четыре). В исследовании MONARK (*AIDS* 2008; 22:385) сравнивалась эффективность монотерапии LPV/r и терапии комбинацией LPV/r + 2 НИОТ у ранее не получавших АРТ пациентов с исходной вирусной нагрузкой <100 000 копий/мл и количеством лимфоцитов CD4 >100 мкл$^{-1}$. Через 48 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 71% пациентов, получавших монотерапию LPV/r

Таблица 4.19. 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 4 степени тяжести	173	5,0	1480	4,2*

* $p = <0,05$

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

(всего в группе было 83 пациента), и у 75% пациентов, получавших стандартную схему ВААРТ. Результаты других коротких клинических исследований монотерапии препаратами новых классов подтверждают возможную эффективность такой стратегии у большей части пациентов, однако клинический опыт ее применения весьма ограничен. Эта стратегия лечения должна рассматриваться как экспериментальная до тех пор, пока не будет накоплено достаточно клинических данных и не будут четко определены показания к ее применению.

ПЕРИОД ИНДУКЦИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИЕЙ. Цели этой стратегии – снизить стоимость, упростить режим приема препаратов и уменьшить токсичность ВААРТ путем упрощения схемы терапии, включая переход на прием одного антиретровирусного препарата, после достижения супрессии репликации вируса при помощи стандартной схемы ВААРТ. В первых исследованиях, в которых поддерживающая терапия проводилась не усиленным ритонавиром IDV, была установлена неэффективность этой стратегии (*NEJM* 1998; 339:1319; *NEJM* 1998; 339:1269). Повторный интерес к этой стратегии привлекли результаты ряда исследований, в которых пациенты, получавшие стандартную схему ВААРТ в течение >6 месяцев, переходили на поддерживающую монотерапию LPV/r при условии снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл (*AIDS* 2008; 22: 385; *JAIDS* 2006; 40:250; *Antivir Ther* 2008; 13:591; *JID* 2008; 198: 234). В этих исследованиях в группах пациентов, получавших монотерапию LPV/r, в целом повышалась частота вирусологической неэффективности терапии, хотя у большинства пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на поддерживающую терапию LPV/r возврат к прежней схеме «LPV/r + два НИОТ» приводил к повторной супрессии репликации вируса (см. табл. 5.52). Сходные результаты были получены в исследовании поддерживающей терапии ATV/r: у 3 из 36 пациентов была зарегистрирована вирусологическая неэффективность терапии через 12–20 недель от начала поддерживающей терапии ATV/r (*JAMA* 2006; 296:806). Также было проведено похожее исследование, в котором в периоде индукции пациенты получали схему EFV/AZT/3TC/ABC, а в качестве поддерживающей терапии – комбинацию трех нуклеозидов AZT/3TC/ABC. Через 96 недель доли пациентов с вирусной нагрузкой менее 50 копий/мл были практически одинаковы в обеих группах (77% в группе поддерживающей терапии и 79% в группе, получавшей схему с эфавирензом), однако вирусологическая неэффективность терапии была зарегистрирована у 16 из 141 пациента (11%) в группе, получавшей комбинацию трех нуклеозидов, и у 8 из 141 пациента (5%) в группе, получавшей ВААРТ с эфавирензом (*JAIDS* 2005; 39:257); кроме того, результаты этого исследования было сложно интерпретировать по причине большого количества пациентов, досрочно выбывших из исследования. Эти исследования позволяют предположить, что применение некоторых схем «индукционно-поддерживающей» терапии подавляет репликацию вируса, однако в этих исследованиях участвовало мало пациентов, и, кроме того, на фоне монотерапии вирусологическая неэффективность возникала несколько чаще. Кроме того, некоторые схемы поддерживающей терапии, применявшиеся в этих исследованиях, были более сложными (по количеству принимаемых таблеток или кратности приема в сутки) или характеризовались худшей переносимостью по сравнению с некоторыми стандартными трехкомпонентными схемами ВААРТ, которые применяются в настоящее время. Эту стратегию следует рассматривать как экспериментальную. Недавно решением Комитета по контролю за текущими данными по безопасности (DSMB) было досрочно прекращено клиническое исследование индукционно-поддерживающей терапии (MOST), в котором для поддерживающей терапии применялся LPV/r, по причине высокой частоты вирусологической неэффективности лечения (6/29) в группе монотерапии. У пациентов с вирусологической неэффективностью были обнаружены высокие концентрации ВИЧ в СМЖ (16-я конференция CROI, 2009 г., тезисы 578). Эти данные указывают на необходимость особо осторожного отношения к этой тактике.

МОНИТОРИНГ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. Мониторинг терапевтических концентраций (МТК) лекарственных препаратов способен помочь определять индивидуальные режимы дозирования препаратов для ВИЧ-инфицированных пациентов. МТК 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 функ-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ции печени, почек или желудочно-кишечного тракта. (Этот метод неприменим для подбора доз НИОТ, поскольку их эффективность *in vivo* определяется внутриклеточными концентрациями, а не концентрациями в плазме крови)

- Значения целевых минимальных концентраций для вируса дикого типа взяты из клинических стандартов DHHS от 3 ноября 2008 г. (см. табл. 4.20).
- Польза от МТК была подтверждена результатами небольших исследований, в которых было зарегистрировано улучшение вирусологического ответа и уменьшение лекарственной токсичности (*AIDS* 2002; 16:551; *AIDS* 2003; 17:1157).
- Ограничения МТК:
  - отсутствие результатов крупных проспективных исследований, доказывающих, что применение МТК 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 (см. веб-сайт www.hivpharmacology.com; ресурс бесплатный, требуется только регистрация);
  - 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).

Таблица 4.20. Предполагаемые минимальные концентрации (Cmin) антиретровирусных препаратов для подавления репликации вируса дикого типа (из клинических стандартов DHHS от 3 ноября 2008 г.)

Препарат	Концентрация (нг/мл)
APV	400
ATV	150
IDV	100*
LPV	1000
NFV	800
SQV	100-250
EFV	1000**
NVP	3000
MVC	>50
TPV	20 500

* C_{max} >10 000 нг/мл — токсические эффекты

** C_{min} >4000 нг/мл — токсическое действие на ЦНС

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антиретровирусные препараты, одобренные FDA

Таблица 4.21. Антиретровирусные препараты, одобренные FDA для лечения ВИЧ-инфекции

Генерическое название (аббревиатура)	Патентованное название	Производитель	Дата одобрения FDA
Зидовудин (AZT, AZT)	*Ретровир*	GlaxoSmithKline	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	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 & Co., Inc.	Март 1996 г.
Невирапин (NVP)	*Вирамун*	Boehringer Ingelheim	Июнь 1996 г.
Нелфинавир (NFV)	*Вирасепт*	Pfizer	Март 1997 г.
Делавирдин (DLV)	*Рескриптор*	Pfizer	Апрель 1997 г.
Зидовудин/ ламивудин (AZT/3TC)	*Комбивир*	GlaxoSmithKline	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	Февраль 1999 г.
Ампренавир (APV)*	*Агенераза*	GlaxoSmithKline	Апрель 1999 г.
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	*Калетра*	Abbott Laboratories	Сентябрь 2000 г.
Зидовудин/ламивудин/абакавир (AZT/3TC/ABC)	*Тризивир*	GlaxoSmithKline	Ноябрь 2000 г.
Тенофовир дизопроксила фумарат (TDF)	*Виреад*	Gilead Sciences	Октябрь 2001 г.
Энфувиртид (ENF)	*Фузеон*	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	Ноябрь 2003 г.
Ламивудин/абакавир (3TC/ABC)	*Эпзиком*	GlaxoSmithKline	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	Июнь 2006 г.
Эфавиренз/тенофовир/эмтрицитабин (EFV/TDF/FTC)	*Атрипла*	Gilead Sciences Bristol Myers-Squibb	Июль 2006 г.
Маравирок (MVC)	*Селзентри*	Pfizer	Август 2007 г.
Ралтегравир (RAL)	*Исентресс*	Merck	Октябрь 2007 г.
Этравирин (ETR)	*Интеленс*	Tibotec	Январь 2008 г.

* Выпуск препарата прекращен; препарат отозван с рынка.

КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (см. клинические стандарты DHHS 2008 г., стр. 133; шкалу Чайлда-Пью (ШЧП) (табл. 4.23))

- **Коррекция режима дозирования антиретровирусных препаратов при печеночной недостаточности** (*JID* 2005; 40:174 и клинические стандарты DHHS 2008 г.)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.22. Препараты, которые не следует применять одновременно с ИП или ННИОТ

Категория лекарственных препаратов	Препараты	ИП и ННИОТ, с которыми эти препараты нельзя применять одновременно
Антиаритмические препараты	▪ Флекаинид ▪ Пропафенон ▪ Амиодарон ▪ Хинидин	▪ LPV/r, RTV, TPV ▪ LPV/r, RTV, TPV ▪ IDV, RTV, TPV ▪ Все ИП
Гиполипидемические препараты	▪ Симвастатин* ▪ Ловастатин* ▪ Правастатин ▪ Аторвастатин	▪ Все ИП и DLV ▪ Все ИП ▪ (Нет) ▪ (Нет)
Противотуберкулезные препараты	▪ Рифампин ▪ Рифапентин	▪ Все ИП, MVC и ННИОТ, кроме EFV ▪ Все ИП, ННИОТ и MVC
Блокаторы кальциевых каналов	▪ Бепридил	▪ ATV, FPV, RTV, TPV
Нейролептики	▪ Пимозид	▪ Все ИП
Психотропные препараты	▪ Мидазолам‡ ▪ Триазолам‡ ▪ Алпразолам	▪ Все ИП, EFV и DLV ▪ Все ИП, EFV и DLV ▪ DLV
Алкалоиды спорыньи	▪ Производные алкалоидов спорыньи	▪ Все ИП и ННИОТ, кроме NVP и ETR
Фитопрепараты	▪ Препараты зверобоя	▪ Все ИП, ННИОТ и MVC
Для лечения расстройств ЖКТ	▪ Ингибиторы протонной помпы ▪ Цизаприд	▪ ATV, DLV, NFV ▪ Все ИП и ННИОТ, кроме NVP и ETR
Противогрибковые препараты	▪ Вориконазол†	▪ RTV (400 мг x2 р/сут), NVP
Стероиды в форме назального спрея и аэрозолей для ингаляций	▪ Флутиказон	▪ Все усиленные ритонавиром ИП††
Противосудорожные препараты	▪ Фенитоин§ ▪ Карбамазепин§ ▪ Фенобарбитал§	▪ FPV/r, LPV/r и другие ИП ▪ ИП, усиленные ритонавиром ▪ LPV/r и другие ИП
Альфа-1-блокаторы	▪ Альфузозин	▪ RTV, другие ИП, DLV
Противоопухолевые препараты	▪ Иринотекан	▪ ATV, IDV и, возможно, другие ИП
Антиангинальные препараты	▪ Ранолазин	▪ Все ИП, DLV

В таблицу были включены некоторые препараты, не упоминающиеся в клинических стандартах DHHS, применение которых связано с высоким риском токсических побочных эффектов исходя из фармакологических особенностей и/или информации, приведенной в листках–вкладышах в упаковку препаратов.

* Альтернативные гиполипидемические препараты: аторвастатин, флувастатин и правастатин (но не с DRV/r)

† Ритонавир даже в дозе 200 мг/сут существенно снижает концентрации вориконазола в крови; при необходимости рассмотрите возможность мониторинга терапевтических концентраций вориконазола в крови.

‡ Альтернативные психотропные препараты: темазепам, лоразепам.

§ Альтернативные противосудорожные препараты: вальпроевая кислота, ламотриджин, леветирацетам, топирамат; при применении отслеживать концентрации обоих препаратов.

†† Не назначать одновременно в течение длительного времени. Рассмотреть возможность назначения беклометазона.

- **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 x2 р/сут.
- **ННИОТ:** при печеночной недостаточности минимальные концентрации EFV и NVP изменяются незначительно. Фармакокинетика ETR при печеночной недостаточности не изучалась. Не следует назначать NVP при печеночной недостаточности класса C по шкале Чайлда-Пью из-за высокого риска гепатотоксичности.
- **ИП:** эти препараты подвергаются интенсивному метаболизму изоферментами системы цитохрома P450; рекомендации приведены ниже.
  - **NFV, SQV/r и LPV/r:** стандартный режим дозирования; применять с осторожностью.
  - **IDV:** рекомендуемая доза IDV/r составляет 800/100 мг x2 раза в сутки. Клинические данные ограничены.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **ATV:** при печеночной недостаточности класса B по шкале Чайлда-Пью — 300 мг x1 раз в сутки без усиления ритонавиром; при печеночной недостаточности класса C — ATV противопоказан.
- **DRV/r:** применять с осторожностью; не рекомендуется при заболевании печени тяжелой степени.
- **FPV и FPV/r:** при печеночной недостаточности классов A и B по шкале Чайлда-Пью FPV применяют в дозе 700 мг x2 раза в сутки без усиления ритонавиром; при печеночной недостаточности класса C — FPV противопоказан.
- **TPV и TPV/r:** противопоказаны при печеночной недостаточности классов B и C по шкале Чайлда-Пью.

▫ **Ингибитор слияния (ENF):** коррекция режима дозирования не требуется.
▫ **Антагонист рецепторов CCR5:** MVC — рекомендаций нет; предполагается увеличение концентраций MVC.
▫ **Ингибитор интегразы:** RAL — коррекция режима дозирования не требуется.

▪ **Шкала Чайлда–Пью:** определите количество баллов по табл. 4.23.
5–6 баллов = печеночная недостаточность класса A;
7–9 баллов = печеночная недостаточность класса B,
>9 баллов = печеночная недостаточность класса C.

Таблица 4.23. Шкала Чайлда-Пью

Данные обследования	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия*	Отсутствует	I–II степени тяжести	III–IV степени тяжести
Асцит	Отсутствует	Умеренный	Выраженный
Альбумин (г/дл)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Общий билирубин (мг/дл)	<2	2–3	>3
Протромбиновое время *или* МНО	<4 <1,7	4–6 1,7–2,3	>6 >2,3

* Энцефалопатия
I степени тяжести — спутанность сознания, беспокойство, тремор;
II степени тяжести — сонливость, дезориентация, «порхающий» тремор;
III степени тяжести — сопор, выраженная спутанность сознания, недержание мочи и кала;
IV степени тяжести — кома, выраженная мышечная гипотония, децеребрационная поза.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.24а. Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции доз или осторожности при применении комбинаций препаратов

Препараты	IDV/r	SQV/r	NFV	FPV/r	LPV/r	ATV	TPV/r	DRV/r	NVP	EFV	MVC	ETR
Противогрибковые препараты												
Флуконазол	▪Нет данных	▪ ↑AUC SQV на 50%	▪Нет данных	▪Нет данных	▪Нет данных	▪ Нет взаимодействия	▪ Нет данных ▪ AUC TPV ↑ на 50%; не более 200 мг флуконазола в сутки	▪ Нет данных	▪ Нет данных	▪ Нет данных	▪ Нет данных	▪ Нет данных
Кетоконазол	▪Нет данных	▪SQV ↑ в 3 раза ▪Стандартная доза	▪Коррекция дозы не требуется	▪Кетоконазол ▪↑ на 44% APV ▪↑ на 31% ▪Дозы кетоконазола ≤400 мг в сутки или ≤200 с FPV/r	▪Кетоконазол ↑ в 3 раза ▪LPV ↑ на 13% ▪Не более 200 мг кетоконазола в сутки	▪ При отсутствии усиления RTV коррекция доз не требуется ▪ Коррекция дозы не требуется ▪ Не более 200 мг кетоконазола в сутки	▪ Уровни кетоконазола ↑ ▪ Не более 200 мг кетоконазола в сутки	▪ AUC DRV ↑ ▪ Уровни азола ↑ в 3 раза ▪ Не более 200 мг кетоконазола в сутки	▪ Кетоконазол ↓ на 63% ▪ NVP ↑ на 15–30% ▪ Не рекомендуется назначать одновременно	▪ Нет данных	▪ MVC ↑ в 5 раз	▪ ETR ↑ ▪ Кетоконазол ↓ ▪ ↑ дозу кетоконазола (?)
Вориконазол	▪Стандартная доза ▪Вориконазол ↓ на 40% при одновременном приеме с RTV в дозе 200 мг/сут ▪Отслеживать уровни вориконазола	▪Вориконазол ↓ на 40% при одновременном приеме с RTV в дозе 200 мг/сут ▪Отслеживать уровни вориконазола	▪Нет данных ▪Возможно взаимное угнетение метаболизма; отслеживать возможные побочные эффекты	▪Вориконазол ↓ на 40% при одновременном приеме с RTV в дозе 200 мг/сут ▪Отслеживать уровни вориконазола; применять с осторожностью	▪Вориконазол ↓ на 40% при одновременном приеме с RTV в дозе 200 мг/сут ▪Отслеживать уровни вориконазола; применять с осторожностью	▪ Вориконазол ↓ на 40% при одновременном приеме с RTV в дозе 200 мг/сут ▪ Отслеживать уровни вориконазола	▪ Вориконазол ↓ на 40% при одновременном приеме с RTV в дозе 200 мг/сут ▪ Отслеживать уровни вориконазола	▪ Вориконазол ↓ на 40% при одновременном приеме с RTV в дозе 200 мг/сут ▪ Отслеживать уровни вориконазола	▪ Нет данных ▪ Возможно, NVP ↑, а вориконазол ↓	▪ AUC вориконазола ↓ на 77% ▪ EFV ↑ на 44% ▪ Вориконазол в дозе 400 мг x2 р/сут ▪ EFV в дозе 300 мг/сут	▪ Нет данных	▪ ETR ↑ ▪ Вориконазол ↑ ▪ Отслеживать уровни вориконазола
Итраконазол	▪Нет данных ▪Не более 200 мг итраконазола в сутки	▪Нет данных ▪Отслеживать уровни итраконазола	▪Нет данных ▪Рассмотреть возможность МТК	▪Нет данных ▪Не более 200 мг итраконазола в сутки	▪Не более 200 мг итраконазола в сутки	▪ Не более 200 мг итраконазола в сутки	▪ Нет данных ▪ Не более 200 мг итраконазола в сутки	▪ Нет данных ▪ Не более 200 мг итраконазола в сутки	▪ Нет данных	▪ Нет данных	▪ MVC ↑ ▪ MVC в дозе 150 мг x2 р/сут	▪ ETR ↑ ▪ Итраконазол ↓ ▪ Отслеживать уровни итраконазола

Таблица 4.24а. Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции доз или осторожности при применении комбинаций препаратов (*приложение*)

Препараты	IDV/r	SQV/r	NFV	FPV/r	LPV/r	ATV	TPV/r	DRV/r	NVP	EFV	MVC	ETR
Противотуберкулезные препараты												
Рифампин	▪IDV ↓ на 89% ▪Нельзя применять одновременно	▪SQV ↓ на 84% ▪Нельзя применять одновременно	▪NFV ↓ на 82% ▪Нельзя применять одновременно	▪APV ↓ на 82% ▪Нельзя применять одновременно	▪AUC LPV ↓ на 75% ▪Нельзя применять одновременно	▪ Нельзя применять одновременно	▪ Нельзя применять одновременно	▪ Нельзя применять одновременно	▪ NVP ↓ на 20–58% ▪ Нельзя применять одновременно	▪ EFV ↓ на 25% ▪ EFV в дозе 600–800 мг/сут	▪ AUC MVC ↓ на 64% ▪ 600 мг x2 р/сут или применять рифабутин	▪ ETR ↓ ▪ Нельзя назначать одновременно
Рифабутин	▪IDV ↓ на 32% ▪Рифабутин ↑ в 2 раза ▪ ↓ дозу рифабутина до 150 мг ежедневно или до 300 мг 3 раза в неделю при одновременном приеме с IDV 1000 мг x 3 раза в сутки ▪ ↓ дозу рифабутина до 150 мг через день при одновременном приеме с IDV/r	▪SQV ↓ на 40% ▪SQV + RTV: см. RTV	▪NFV: если доза 1250 мг 2 раза в сутки, не менять ▪ Рифабутин ↑ в 2 раза ▪ ↓ дозу рифабутина до 150 мг ежедневно или до 300 мг 3 раза в неделю ▪NFV: 1250 мг 2 раза в сутки	▪APV ↓ на 15% ▪Рифабутин ↑ на 193% ▪ дозу рифабутина до 150 мг ежедневно или до 300 мг 3 раза в неделю ▪FPV: стандартная доза ▪ ↓ дозу рифабутина до 150 мг через день при одновременном приеме с FPV/r	▪LPV ↓ на 17% ▪Рифабутин ↑ в 3 раза; ↓ дозу рифабутина до 150 мг через день или до 150 мг 3 раза в неделю ▪LPV/r: стандартная доза	▪ Рифабутин ↑ в 2,5 раза ▪ Рифабутин в дозе 150 мг через день или 150 мг 3 раза в неделю ▪ ATV: стандартная доза ▪ ATV/r: стандартная доза	▪ Рифабутин ↑ в 3 раза ▪ Рифабутин в дозе 150 мг через день или 150 мг 3 раза в неделю	▪ Нет данных ▪ Рифабутин в дозе 150 мг через день или 150 мг 3 раза в неделю ▪ DRV/r: стандартная доза	▪ NVP ↓ на 16% ▪ Рифабутин: уровни не меняются ▪ NVP: коррекция дозы не требуется ▪ Рифабутин: стандартная доза	▪ Уровни EFV не меняются ▪ Рифабутин ↓ на 35% ▪ ↑ дозу рифабутина до 450 мг/сут или до 600 мг 3 раза в неделю ▪ EFV: стандартная доза	▪ MVC 300 мг x2 р/сут ▪ MVC в дозе 150 мг x2 р/сут в комбинации с сильным ингибитором изофермента 3A4 системы цитохрома P450	▪ AUC ETR ↓ на 37% ▪ AUC рифабутина ↓ на 17% ▪ При применении комбинации DRV+ETR рифабутин не назначать ▪ При сочетании с LPV/r назначать в дозе 150 мг через день
Кларитромицин	▪Кларитромицин ↑ на 53% ▪Коррекция дозы не требуется ▪Корректировать дозу кларитромицина при почечной недостаточности	▪Кларитромицин ↑ на 45% ▪SQV ↑ на 177% ▪Корректировать дозу кларитромицина при почечной недостаточности	▪Нет данных	▪APV ↑ на 18% ▪Коррекция дозы не требуется ▪Корректировать дозу кларитромицина при почечной недостаточности	▪AUC кларитромицина ↑ на 77%; корректировать дозу при почечной недостаточности	▪ ATV ↑ на 94%, риск ↑ QTc ▪ Кларитромицин ↓ на 50%, лучше назначить азитромицин	▪ TPV ↑ на 66% ▪ Коррекция доз требуется только при почечной недостаточности: дозу кларитромицина ↓ на 50% при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин и ↓ на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин	▪ Кларитромицин ↑ на 57% ▪ Дозу кларитромицина ↓ на 50% при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин и ↓ на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин	▪ NVP ↑ на 26% ▪ Кларитромицин ↓ на 30% ▪ Стандартная доза; лучше назначить азитромицин	▪ Кларитромицин ↓ на 39%, но его 14-гидроксиметаболит ↑ на 34% ▪ Высокая частота сыпи ▪ Контролировать эффективность или назначить азитромицин	▪ MVC ↑ ▪ MVC в дозе 150 мг x2 р/сут	▪ Кларитромицин ↓ на 39% ▪ Назначить азитромицин
Оральные контрацептивы	▪Коррекция дозы не требуется	▪Применять другой метод контрацепции	▪Применять другой метод контрацепции	▪Применять другой метод контрацепции	▪Применять другой метод контрацепции	▪Применять другой метод контрацепции ▪ Не более 30 мкг этинилэстрадиола	▪Применять другой метод контрацепции	▪Применять другой метод контрацепции	▪Применять другой метод контрацепции	▪Применять другой метод контрацепции	▪ Нет взаимодействия ▪ Стандартные дозы	▪ Коррекция дозы не требуется

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.24а. Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции доз или осторожности при применении комбинаций препаратов (*приложение*)

Препараты	IDV/r	SQV/r	NFV	FPV/r	LPV/r	ATV	TPV/r	DRV/r	NVP	EFV	MVC	ETR
Гиполипидемические препараты												
Аторвастатин	▪Применять с осторожностью – начинать с 10 мг в сутки и отслеживать побочные эффекты, либо назначить альтернативный препарат ▪Нет данных	▪Уровни статина ↑ на 450% ▪Начинать с 10 мг в сутки и отслеживать побочные эффекты, либо назначить альтернативный препарат	▪Уровни статина ↑ на 74% ▪Начинать с 10 мг в сутки и отслеживать побочные эффекты, либо назначить альтернативный препарат	▪Уровни статина ↑ на 150% ▪Начинать с 10 мг в сутки и отслеживать побочные эффекты, либо назначить альтернативный препарат	▪Уровни статина ↑ в 5,9 раза ▪Начинать с 10 мг в сутки и отслеживать побочные эффекты, либо назначить альтернативный препарат	▪Нет данных, ожидается ↑ AUC статина ▪Применять с осторожностью, начинать с 10 мг/сут	▪Статин ↑ в 9 раз ▪Начинать с 10 мг/сут и отслеживать побочные эффекты	▪Статин ↑ в 4 раза ▪Начинать с 10 мг/сут и отслеживать побочные эффекты	▪Нет данных ▪Стандартные дозы	▪AUC аторвастатина ↓ на 43% ▪Не превышать максимальную дозу	▪Нет данных ▪Взаимодействие маловероятно	▪AUC статина ↓ на 37% ▪Стандартные дозы
Правастатин	▪Нет данных	▪При одновременном приеме с SQV/r концентрации правастатина ↓ на 50% ▪Стандартные дозы	▪Правастатин ↓ ▪Нет данных	▪Нет данных	▪Уровни статина ↑ на 33% ▪Стандартные дозы	▪Нет данных	▪Нет данных	▪AUC правастатина ↑ на 81%, в некоторых случаях вплоть до пятикратного увеличения; начинать с минимальной дозы или назначить другой статин	▪Нет данных	▪Правастатин (10 мг) AUC ↓ на 40%	▪Нет данных	▪Нет взаимодействий ▪Стандартные дозы
Противосудорожные препараты												
Фенобарбитал **Фенитоин** **Карбамазепин**	▪Карбамазепин значительно ↓ уровни IDV ▪Рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты или леветирацетама	▪Неизвестно, но уровни SQV могут значительно ↓ ▪Отслеживать уровни противосудорожного препарата ▪Рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты или леветирацетама	▪AUC фенитоина ↓ на 20–40% ▪Может существенно ↓ уровень NFV: рассмотреть возможность МТК NFV ▪Следить за уровнями противосудорожных препаратов ▪Рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты или леветирацетама	▪Возможно существенное ↓ уровня APV ▪Рассмотреть возможность МТК FPV ▪Отслеживать уровни противосудорожного препарата ▪Рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты или леветирацетама	▪Фенитоин: ↓ уровни LPV, RTV и фенитоина – не назначать или отслеживать уровни LPV (МТК) ▪Карбамазепин ↑ при одновременном применении с RTV ▪Следить за уровнями противосудорожных препаратов ▪Рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты, леветирацетама или ламотриджина	▪Возможно выраженное ↓ уровня ATV ▪Отслеживать уровни противосудорожного препарата ▪Рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты, леветирацетама или ламотриджина ▪Рассмотреть возможность МТК ATV	▪Снижение уровней TPV ▪Изменения уровней противосудорожных препаратов могут быть разными — отслеживать или назначить вальпроевую кислоту, леветирацетам или ламотриджин	▪Выраженное снижение AUC DLV; не назначать одновременно	▪Неизвестно ▪Отслеживать уровни противосудорожного препарата ▪Возможно ↓ уровня NVP	▪Не назначать одновременно ▪Применять с осторожностью ▪Отслеживать уровни противосудорожного препарата ▪Карбамазепин ↓ на 27% и EFV ↓ на 36% ▪Фенитоин снижает уровни EFV ▪Назначать альтернативные препараты	▪Нет данных ▪Возможно ↓ MVC ▪MVC в дозе 600 мг x2 р/сут	▪Нет данных, ожидается ↓ уровней ETR ▪Назначить альтернативный препарат

Таблица 4.24а. Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции доз или осторожности при применении комбинаций препаратов (*приложение*)

Препараты	IDV/r	SQV/r	NFV	FPV/r	LPV/r	ATV	TPV/r	DRV/r	NVP	EFV	MVC	ETR
Гиполипидемические препараты												
Метадон	▪Уровни метадона не изменяются ▪Уровни IDV не изменяются	▪Небольшое ↓ активного R- изомера при одновременном приеме с SQV/r	▪NFV снижает уровень метадона ▪Уровень активного R-изомера не изменяется	▪Нет данных ▪Уровни метадона ↓ на 35% ▪Уровень активного R-изомера не изменяется	▪Уровни метадона ↓ на 53% ▪Требуется тщательное наблюдение, может потребоваться ↑ дозы метадона	▪Нет взаимодействий с ATV ▪Нет данных о взаимодействиях с ATV/r	▪Уровни метадона ↓ на 50% Отслеживать проявления синдрома отмены	▪DRV/r снижает AUC активного R-изомера на 16% Отслеживать проявления синдрома отмены	▪Уровни NVP не изменяются ▪Уровни метадона ↓ на 60% ▪Постепенно повышать дозу метадона ▪Сообщалось о развитии синдрома отмены	▪Нет взаимодействий ▪Стандартные дозы	▪Уровни метадона ↓ на 52% ▪Постепенно повышать дозу метадона ▪Сообщалось о развитии синдрома отмены	▪Нет взаимодействий ▪Стандартные дозы
Антациды	▪Нет данных	▪Нет данных	▪Нет данных	▪ AUC FPV ↓ на 30%	▪Нет данных	▪Принимать ATV за 2 часа до приема антацида	▪Интервал между приемами >2 часов	▪Нет взаимодействий	▪Нет взаимодействий	▪Нет взаимодействий	▪Нет взаимодействий	▪Нет взаимодействий
Антагонисты H_2-рецепторов	▪Нет данных	▪Нет данных	▪Нет данных	▪AUC APV ↓ на 30% ▪Усилить FPV ритонавиром	▪Нет данных	▪↓ ATV Принимать ATV за 2 часа до приема или через 10 часов после приема этих препаратов	▪Нет данных	▪Нет взаимодействий	▪Нет взаимодействий	▪Нет взаимодействий	▪Нет взаимодействий	▪Нет взаимодействий
Ингибиторы протонной помпы (ИПП)	▪Нет данных	▪SQV ↑ на 80% ▪Наблюдение	▪Не применять одновременно с ИПП	▪Нет взаимодействий	▪Нет взаимодействий	▪Не назначать одновременно	▪Не назначать одновременно с омепразолом	▪Нет взаимодействий	▪Нет взаимодействий	▪Нет взаимодействий	▪Нет взаимодействий	▪Нет взаимодействий
Прочие взаимодействия	▪Грейпфрутовый сок ↓ уровни IDV на 26% ▪Силденафил: не более 25 мг/48 часов ▪Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV ▪Тадалафил: ≤10 мг/72 часа ▪Амлодипин: AUC амлодипина ↑ на 90% с IDV/r: наблюдение	▪Грейпфрутовый сок ↑ уровни SQV ▪Дексаметазон ↓ уровни SQV ▪Силденафил: не более 25 мг/72 часа ▪Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV ▪Тадалафил: ≤10 мг/72 часа	▪Силденафил: не более 25 мг/48 часов ▪Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV ▪Тадалафил: ≤10 мг/72 часа ▪Ингибиторы протонной помпы: не применять одновременно с NFV	▪Силденафил: не более 25 мг/48 часов ▪Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV ▪Тадалафил: ≤10 мг/72 часа	▪Силденафил: не более 25 мг/48 часов ▪Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV ▪Тадалафил: ≤10 мг/72 часа ▪AUC дигоксина ↑ на 81%	▪Антагонисты H2-рецепторов: ATV/r принимать одновременно; ATV принимать не менее чем через 10 часов после приема антагониста H2-рецепторов ▪Антациды: принимать ATV/r не менее чем за 2 часа до приема или не менее чем через 1 час после приема антацидов	▪Силденафил: не более 25 мг/48 часов ▪Варденафил: ≤2,5 мг/48 часов ▪AZT: AUC ↓ на 31–42% ▪ddI: интервал между приемами TPV и ddI должен быть не менее 2 часов ▪Дисульфирам-подобная реакция при одновременном применении с метронидазолом	▪Силденафил: не более 25 мг/48 часов ▪Варденафил: не более 2,5 мг/24 часа ▪Тадалафил: не более 10 мг/72 часа ▪AUC пароксетина и сертралина уменьшается, титровать дозу до лечебного эффекта ▪Возможно увеличение AUC дигоксина.	▪Флуконазол: уровни NVP ↑ на 100%; возможно развитие гепатотоксичности	▪↓ уровней антиаритмических препаратов, наблюдение ▪↓ уровней дексаметазона. При длительном лечении назначить другой стероидный препарат	▪Отслеживать уровни варфарина при одновременном применении с EFV	▪↓ уровней антиаритмических препаратов, наблюдение ▪↓ уровней дексаметазона. При длительном лечении назначить другой стероидный препарат

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.24a. Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции доз или осторожности при применении комбинаций препаратов (*приложение*)

Препараты	IDV/r	SQV/r	NFV	FPV/r	LPV/r	ATV	TPV/r	DRV/r	NVP	EFV	MVC	ETR
Прочие взаимодействия						▪ИПП: не назначать одновременно, однако можно применять омепразол в дозе <20 мг/сут не менее чем за 12 часов до приема ATV/r (пациентам, ранее не получавшим АРТ) ▪Варденафил: ≤ 2,5 мг/72 часа с RTV ▪Силденафил: не более 25 мг/48 часов ▪Тадалафил: ≤10 мг/72 часа ▪Блокаторы кальциевых каналов: титровать дозу, отслеживать изменения на ЭКГ	▪AUC пароксетина и сертралина ↓	▪Отслеживать уровни дигоксина.				

Таблица 4.24б. Лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов

Препарат	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV/r	NFV
ATV	—	▪DRV/r 600/100 x2 р/сут + ATV 300 x1 р/сут	▪ATV ↓ ▪Недостаточно данных	▪Не назначать одновременно	▪LPV/r 400/100 x2 р/сут + ATV 300 x1 р/сут	▪Нет данных
DRV	▪ATV 300 x1 р/сут DRV/r 600/100 x2 р/сут	—	▪Нет данных	▪DRV/r 400/100 x2 р/сут ▪IDV 800 x2 р/сут ▪Недостаточно данных	▪Не назначать одновременно ▪DRV ↓	▪Не назначать одновременно ▪Нет данных
FPV	▪ATV ↓ ▪Недостаточно данных	▪Нет данных	—	▪Оптимальные дозы не установлены ▪APV ↑	▪Не назначать одновременно ▪FPV ↓ ▪LPV ↓	▪APV ↑ ▪Оптимальные дозы не установлены
IDV	▪Не назначать одновременно	▪Оптимальные дозы не установлены ▪Стандартные дозы DRV/r 400/100 x2 р/сут + IDV 800 x2 р/сут	▪APV ↑ ▪Оптимальные дозы не установлены	—	▪LPV/r 400/100 x2 р/сут + IDV 600 x2 р/сут	▪IDV 1200 x2 р/сут NFV 1250 x2 р/сут
LPV/r	▪ATV 300 x1 р/сут LPV/r 400/100 x2 р/сут	▪Не назначать одновременно ▪DRV ↓	▪Не назначать одновременно	▪IDV 600 x2 р/сут LPV/r 400/100 x2 р/сут	—	▪LPV↓ ▪Оптимальные дозы не установлены
NFV	▪Нет данных	▪Нет данных	▪APV ↑ ▪Оптимальные дозы не установлены	▪IDV 1200 x2 р/сут NFV 1250 x2 р/сут	▪LPV↓ ▪Оптимальные дозы не установлены	—
RTV	▪ATV/r 300/100 x1 р/сут	▪DRV/r 800/100 x1р/сут 600/100 x2р/сут	▪FPV/r 1400/200 x1 р/сут; или 700/100 x2р/сут; или 1400/100 x1 р/сут	▪IDV/r 800/100 x2 р/сут	▪LPV/r в стандартной дозе	▪Нет данных
SQV	▪Недостаточно данных ▪ATV 300 x1 р/сут SQV/r 1500/100 x1 р/сут	▪Не назначать одновременно ▪DRV ↓	▪APV ↓ ▪Оптимальные дозы не установлены	▪SQV ↑ ▪Оптимальные дозы не установлены	▪LPV/r 400/100 x2 р/сут + SQV 1000 x2 р/сут	▪SQV ↑ ▪NFV ↑ ▪Оптимальные дозы не установлены
TPV	▪Не назначать одновременно	▪Нет данных	▪Не назначать одновременно ▪APV ↓	▪Не назначать одновременно ▪Нет данных	▪Не назначать одновременно ▪LPV ↓	▪Не назначать одновременно ▪Нет данных

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.24б. Лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов (*продолжение*)

Препарат	SQV	EFV	NVP	ETR	MVC*
ATV	▪SQV/r 1500/100 x1 р/сут ATV 300 x1 р/сут	▪EFV в стандартной дозе ATV/r 300/100 x1 р/сут	▪Не назначать одновременно ▪ATV ↓ NVP ↑	▪Не назначать одновременно	▪MVC 150 x2 р/сут ATV 400 x1 р/сут ATV/r 300/100 x1 р/сут
DRV	▪Не назначать одновременно ▪DRV ↓	▪DRV/r 600/100 x2 р/сут + EFV 600 x1 р/сут ▪DRV/r 900/100 x1 р/сут + EFV 600 x1 р/сут (данные ограничены)	▪NVP 200 x2 р/сут DRV/r 600/100 x2 р/сут	▪ETR в стандартной дозе DRV/r в стандартной дозе	▪MVC 150 x2 р/сут DRV/r 600/100 x2 р/сут или 800/100 x1 р/сут
FPV	▪APV ↓ ▪Оптимальные дозы не установлены	▪EFV в стандартной дозе FPV/r 1400/300 x1 р/сут; или 700/100 x2 р/сут	▪Нет данных	▪Не назначать одновременно с не усиленным ритонавиром FPV	▪MVC 150 x2 р/сут FPV/r 700/100 x2 р/сут или 1400/100 x1 р/сут
IDV	▪SQV ↑ ▪Недостаточно данных	▪EFV в стандартной дозе IDV 1000 каждые 8 часов или IDV/r 800/100 x2 р/сут	▪NVP в стандартной дозе IDV/r 800/200 x2 р/сут	▪Нет данных ▪Не назначать одновременно	▪MVC 150 x2 р/сут IDV 800 каждые 8 часов или IDV/r 800/100 каждые 12 часов
LPV/r	▪SQV 1000 x2 р/сут LPV/r 400/100 x2 р/сут	▪EFV в стандартной дозе LPV/r 600/150 x2 р/сут (тем, кто раньше получал ИП) или в стандартной дозе (тем, кто раньше не получал ИП)	▪NVP в стандартной дозе LPV/r 600/150 x2 р/сут	▪ETR в стандартной дозе LPV/r 600/150 x2 р/сут (с осторожностью)	▪MVC 150 x2 р/сут LPV/r 600/150 x2 р/сут
NFV	▪SQV ↑ NFV ↑ ▪Оптимальные дозы не установлены	▪EFV в стандартной дозе NFV 1250 x2 р/сут	▪NVP 200 x2 р/сут NFV 1250 x2 р/сут	▪Не назначать одновременно ▪Нет данных	▪MVC 150 x2 р/сут NFV 1250 x2 р/сут
RTV	▪SQV/r 1000/100 x2 р/сут	▪EFV в стандартной дозе	▪NVP в стандартной дозе	▪См. ИП/r	▪MVC 150 x2 р/сут RTV в стандартной дозе
SQV	—	▪EFV в стандартной дозе SQV/r 1000/100 x2 р/сут	▪NVP в стандартной дозе SQV/r 1000/100 x2 р/сут	▪ETR в стандартной дозе SQV/r 1000/100 x2 р/сут	▪MVC 150 x2 р/сут SQV/r 1000/100 x2 р/сут
TPV	▪Не назначать одновременно	▪EFV в стандартной дозе TPV/r в стандартной дозе	▪Нет данных	▪Не назначать одновременно	▪MVC 300 x2 р/сут TPV/r 500/200 x2 р/сут

Примечание:

Дозы приведены в миллиграммах

* MVC 600 мг x2 р/сут + EFV в стандартной дозе

MVC 300 мг x2 р/сут + NVP в стандартной дозе; MVC 300 мг x2 р/сут + NVP в стандартной дозе + ИП кроме DRV/r; в комбинации с DRV/r MVC назначать в дозе 150 мг x2 р/сут

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.25. Режимы дозирования антиретровирусных препаратов при почечной и печеночной недостаточности

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 мл/мин: 100 мг х3 р/сут или 300 мг х1 р/сут			100 мг х3 р/сут или 300 мг х1 р/сут†	Рассмотреть возможность снижения дозы
ddI	При весе >60 кг: 400 мг х1 р/сут При весе <60 кг 250 мг х1 р/сут	Клиренс креатинина*	>60 кг	<60 кг	Как при клиренсе креатинина <10 мл/мин†	Обычная доза
		30–59 мл/мин 10–29 мл/мин <10 мл/мин	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 х2 р/сут При весе <60 кг 30 мг х2 р/сут	Клиренс креатинина*	>60 кг	<60 кг	Как при клиренсе креатинина 10–25 мл/мин† Принимать после диализа	Обычная доза
		26–50 мл/мин 10–25 мл/мин	20 мг х2 р/сутки 20 мг х1 р/сутки	15 мг х2 р/сутки 15 мг х1 р/сутки		
TDF**	300 мг х1 р/сут	Клиренс креатинина* 30–49 мл/мин: 300 мг х1 раз в 48 часов 10–29 мл/мин: 300 мг х2 раза в неделю <10 мл/мин: 300 мг каждые 7 дней			300 мг в неделю Принимать после диализа	Обычная доза
3TC**	300 мг х1 р/сут или 150 мг х2 р/сут	Клиренс креатинина* 30–49 мл/мин: 150 мг х1 р/сут 15–29 мл/мин: 150 мг, затем 100 мг х1 р/сут 5–14 мл/мин: 150 мг, затем 50 мг х1 р/сут <5 мл/мин: 50 мг, затем 25 мг х1 р/сут			25–50 мг х1 р/сут	Обычная доза
FTC**	200 мг х1 р/сут	Клиренс креатинина* 30–49 мл/мин: 200 мг каждые 48 часов 15–29 мл/мин: 200 мг каждые 72 часа <15 мл/мин: 200 мг каждые 96 часов			200 мг каждые 96 часов	Обычная доза
ABC**	300 мг х2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза Противопоказан при тяжелом нарушении функции печени
Препарат	**Обычная доза для взрослого**	**Доза при почечной недостаточности Клиренс креатинина* в мл/мин**			**Доза при гемодиализе**	**Печеночная недостаточность**
		Доза при СКФ>50 мл/мин	**Доза при СКФ 10-50 мл/мин**	**Доза при СКФ<10 мл/мин**		
ННИОТ						
EFV**	600 мг х1 р/сут	Вероятно, допустима обычная доза	Обычная доза	Вероятно, допустима обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
NVP	200 мг х1 р/сут х 14 дней, затем 200 мг х2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Противопоказан при печеночной недостаточности классов B и C по ШЧП¶
ETR	200 мг х2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью при печеночной недостаточности класса C по ШЧП¶
NFV	1250 мг х2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза Принимать после диализа	Применять с осторожностью
ИП						
IDV/r	800/100 –200 мг х2 р/сут§	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	600 мг каждые 8 часов

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.25. Режимы дозирования антиретровирусных препаратов при почечной и печеночной недостаточности (*продолжение*)

Препарат	Обычная доза для взрослого	Доза при почечной недостаточности Клиренс креатинина* в мл/мин			Доза при гемодиализе	Печеночная недостаточность
		Доза при СКФ>50 мл/мин	Доза при СКФ 10-50 мл/мин	Доза при СКФ<10 мл/мин		
SQV/r	1000/100 мг x2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
LPV/r	400/100 мг x2 р/сут или 800/200 мг x1 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
ATV	400 мг 1 р/сут§ ATV/r 300/100 мг x1 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Не получавшим АРТ: ATV/r 300/100 мг x1 р/сут; получавшим АРТ: не назначать	ШЧП¶: 7–9 баллов: 300 мг x1 р/сут >9 баллов: не применять
FPV	1400 мг x2 р/сут§ FPV/r 700/100 мг x2 р/сут FPV/r 1400/100–200 мг x1 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	ШЧП¶: 5–8 баллов: 700 мг x2 р/сут 9–12 баллов: не применять Не усиливать ритонавиром при печеночной недостаточности
DRV/r	600/100 мг x2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Противопоказан при тяжелом нарушении функции печени
IDV	800 мг каждые 8 часов	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	При умеренной печеночной недостаточности 600 мг каждые 8 часов
NFV	1250 мг x2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
TPV/r	500/200 мг x2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Противопоказан при печеночной недостаточности классов B и C по ШЧП¶
Ингибиторы слияния						
ENF	90 мг подкожно x2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза
Ингибиторы интегразы						
RAL	400 мг x2 р/сут	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза
CCR5 антагонисты						
MVC	150–600 мг x2 р/сут	Обычная доза	Применять с осторожностью	Применять с осторожностью	Применять с осторожностью	Применять с осторожностью

Перед лечением печеночной недостаточности необходимо исключить лактацидоз.

* 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 препаратов нельзя применять при клиренсе креатинина <50 мл/мин.

† 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. TDF на рекомендуется назначать при перитонеальном диализе. Другие препараты не выводятся при перитонеальном диализе (что установлено исследованиями или предполагается).

§ При одновременном применении с другим ИП необходимо корректировать дозу.

¶ ШЧП — шкала Чайлда-Пью. См. стр. 154.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Источники: клинические стандарты DHHS от 3 ноября 2008 г., рекомендации Группы по выработке консенсуса (CID 2006; 43:645)

Публикации обзорного характера по данной теме от официальных источников напечатаны в следующих журналах: *JAIDS* 2002; 31:257 (клинические стандарты IAS-USA); *CID* 2003; 31:Suppl 2 (рекомендации по питанию); *CID* 2003; 31:216 (рекомендации по лечению гиперлипидемии); *NEJM* 2005; 352:48 (обзорная статья о риске сердечно-сосудистых осложнений и нарушениях распределения жировой ткани); *CID* 2006; 43:645 и *Top HIV Med* 2008; 16:127 (метаболические осложнения).

Липодистрофия

***(NEJM* 2005; 352:48)**

Два компонента: увеличение объема жировой ткани и липоатрофия. **Увеличение объема жировой ткани** может происходить в области живота, 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 увеличения жировой клетчатки в области живота, артериальной гипертензии, дислипидемии и резистентности к инсулину, что приводит к метаболическому синдрому, который повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (*NEJM* 2003; 349:1993; *J Intern Med* 1994; 764:13; *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 накоплением жировых отложений в области живота (*JAMA* 2008; 300:509). 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 увеличения объема жировой ткани менее ясны, но, возможно, связаны с тем, что ИП угнетают белки, связывающие стерол-чувствительные элементы (SREBP), которые участвуют в регуляции дифференцировки адипоцитов (*Top HIV Dis* 2008;16:127).

- **Частота возникновения и факторы риска.** По данным различных 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 ВААРТ пациентов, показал, что увеличение объема жировой ткани наблюдалось в 17–67% случаев, а атрофия жировой ткани – в 20–75% 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. Факторы риска возникновения липоатрофии включают лечение аналогами тимидина, пожилой возраст и эпизод снижения количества лимфоцитов CD4 до величины <200 мкл$^{-1}$. Факторами риска увеличения объема жировых отложений служат ожирение в анамнезе, низкое количество лимфоцитов CD4 до начала лечения, прием ИП или ННИОТ и пожилой возраст (*CID* 2006; 43:645).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.26. 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
EFV	AZT, ABC	ATV/r SQV/r
	ddI	LPV/r, FPV/r DRV/r
	d4T	IDV/r, TPV/r RTV (в полной дозе)

Больше ↓

- **Антиретровирусные препараты**
  - Увеличение объема жировой ткани часто наблюдается у пациентов, получающих ИП-содержащие схемы ВААРТ (*AIDS* 2001; 15:231; AIDS 1999; 13:2493); отношение шансов в контролируемых испытаниях 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* 2007; 45:508).
  - Липоатрофия в большей степени связана с приемом НИОТ, особенно с приемом d4T и, реже, ddI и AZT (*AIDS* 2000; 14:F25; *AIDS* 1999; 13:1659; *CID* 2006; 43:645; *NEJM* 206; 354:251). Предполагаемый механизм – ингибирование гамма-ДНК-полимеразы, отвечающей за целостность 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: по-видимому, лучше всего опираться на жалобы пациента, которые можно подтвердить антропометрическими измерениями 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), однако эти методы дорогостоящие и в целом не дают больше информации, чем жалобы пациента (*CID* 2006; 43:645).
  - Увеличение объема жировой ткани: 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.
- **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 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). Начальная доза СТГ составляла 2 мкг/кг/сут с постепенным увеличением до дозы не более 6 мкг/кг/сут (средняя

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

доза составила 0,33 мг/сут). 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).

- **Соматотропин-высвобождающий гормон (соматолиберин, СТВГ).** Предварительные результаты клинического исследования (1 мг x2 р/сут подкожно в течение 12 недель) свидетельствуют о значимом уменьшении объема висцеральной жировой клетчатки при отсутствии изменений липидного спектра и формирования резистентности к инсулину (*JAMA* 2004; 292:210). К недостаткам данного метода лечения относятся необходимость подкожных инъекций 2 раза в сутки и высокая стоимость – примерно 1800 долл. в месяц. В исследовании применения больших доз рекомбинантного человеческого соматотропина (4 мг/сут в течение 24 недель; затем 2 мг/сут в течение 24 недель) было продемонстрировано выраженное уменьшение объема висцеральных жировых отложений, но при этом повышение резистентности к инсулину (*JAIDS* 2007; 45:286). В последующем плацебо-контролируемом исследовании тезаморелина (аналога СТВГ) была установлена хорошая переносимость препарата в дозе 2 мг/сут подкожно в течение 26 недель и уменьшение объема висцеральных жировых отложений на 18% (*AIDS* 2008; 22:1719; *NEJM* 2007; 357:2359).
- **Тиазолидиндионы**. Были получены предварительные данные об эффективности препаратов этого класса при лечении липоатрофии (*Ann Intern Med* 2000; 133:263), однако плацебо-контролируемое исследование не выявило положительных результатов от применения розиглитазона (в дозе 4 мг x2 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). Позже появилось сообщение о том, что розиглитазон (4 мг x2 р/сут) уменьшает проявления липоатрофии и резистентность к инсулину без нежелательных изменений уровней липидов крови (El Bejjani., 16-я конференция CROI, 2009 г., тезисы 42LB). В контролируемом клиническом исследовании было установлено, что проглитазон (30 мг/сут) также эффективно уменьшает проявления липоатрофии на конечностях (*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).
- **Тестостерон.** Применение геля с тестостероном (10 г) у получающих ВААРТ мужчин с низкими уровнями тестостерона в крови и увеличением объема жировых отложений в области живота, возможно, уменьшит не только жировые отложения в области живота, но и жировые отложения на конечностях (*CID* 2006; 43:645).
- **Метформин** (500 мг x2 раза в сутки) улучшает чувствительность к инсулину и способствует потере веса и уменьшению объема жировой ткани в брюшной полости (*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 увеличении объема жировой ткани включает удаление липом и жировой ткани с груди и верхней части спины хирургическим путем или при помощи липосакции. Сейчас изучается эффективность ряда методов коррекции лицевой липоатрофии, в том числе с помощью имплантатов и инъекций. Для лечения атрофии жирового слоя на лице в настоящее время с успехом применяются инъекции поли-L-молочной кислоты (*Скульптра*) и других веществ (так называемых «наполнителей») для контурной пластики лица. В контролируемых исследованиях были зарегистрированы минимальные изменения объема мягких тканей лица после применения

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

наполнителей (по данным мультиспиральной КТ), однако эти процедуры редко сопровождаются побочными эффектами и пациенты в основном довольны их результатами (*JAIDS* 2007; 46:581; *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 эффект.

- **Изменение схемы АРТ** с переходом от ИП к ННИОТ иногда способствует некоторому уменьшению жировых отложений, хотя получены противоречивые данные, а изменения происходят медленно (*JID* 2001; 184:914; *CID* 2000; 31:1266). Наблюдения в течение 2 лет и более показывают, что после замены d4T или AZT на ABC или TDF у пациентов с липоатрофией наблюдается значимый прирост увеличения объема жировой клетчатки на конечностях (который 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).

Лактацидоз с жировой дистрофией печени

Лактацидоз и гиперлактатемия — побочные эффекты НИОТ, входящих в состав схем ВААРТ, наиболее часто d4T. Обычно они развиваются через несколько месяцев от начала лечения (медиана составляет 9 месяцев). Клинические симптомы, как правило, неопределенные, неспецифические и нарастают 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 дисфункции митохондрий, обусловленной ингибированием гамма-ДНК-полимеразы *in vitro*, 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).
- **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. По результатам анализа данных из Южной Африки, 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 анализа данных из Южной Африки, 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 десяти лет 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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).

- **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 принимали 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 $HCO3^-$. 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 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 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). Опубликованы единичные сообщения о пользе назначения тиамина (50–100 мг/сут), рибофлавина (50–200 мг/сут), L-карнитина (990 мг x3 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, 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 ВААРТ 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 ВААРТ, 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 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: уровень глюкозы в крови >200 мг/дл (>11,1 ммоль/л) через 2 часа после приема 75 г глюкозы («сахарной нагрузки»), или уровень глюкозы в крови ≥126 мг/дл (≥7 ммоль/л) после 8-часового голодания, или наличие симптомов сахарного диабета и измеренный в произвольное время уровень глюкозы крови >200 мг/дл (>11,1 ммоль/л).
- **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 ВААРТ, 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 наблюдалось (*AIDS* 2006; 20:1813; *JID* 2004; 182:209), однако ритонавир повышал резистентность к инсулину при приеме ATV/r. В отношении SQV, 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 2008 года рекомендуется измерять глюкозу в крови натощак каждые 6–12 месяцев до начала ВААРТ, через 2–8 недель после начала ВААРТ, и затем каждые 3–6 месяцев на фоне ВААРТ. Пациентам с нарушением толерантности к глюкозе и пациентам из групп риска развития диабета следует выполнять двухчасовой пероральный тест на толерантность к глюкозе (*CID* 2006; 43:645).
- **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 увеличением объема висцеральной жировой клетчатки, 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, возможно, сочетанная инфекция ВГС (*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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Лечение.**

Таблица 4.27. 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).

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)

При лечении диабета рекомендуется придерживаться клинических стандартов (*Diabetes Care* 2000; 23[suppl 1]:S32). Цель лечения – добиться снижения HbA1c до уровня <6,5–7% без гипогликемии и снижения концентрации глюкозы крови натощак до уровня <110 мг/дл (<6,1 ммоль/л). В большинстве случаев сахарный диабет относится ко второму типу и может быть скомпенсирован при соблюдении диеты и достаточной физической активности. 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 назначать 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. Инсулин применяется при неэффективности других 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 классов снижают уровень глюкозы в крови, но не повышают чувствительность тканей к инсулину. Можно также назначить другую схему ВААРТ, которая либо не содержит ИП, либо содержит ИП, с меньшей вероятностью вызывающий резистентность к инсулину, например, схему ВААРТ с ATV (*AIDS* 1999; 13:805; *JAIDS* 2001; 27:229; *CID* 2000; 31:1266).

Гиперлипидемия

Нарушения липидного баланса у ВИЧ-инфицированных, как получающих, так и не получающих ВААРТ, представляют собой важную проблему. В исследованиях, проведенных до появления ВААРТ, было показано, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией происходит повышение уровня триглицеридов, 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.** ИП способны вызывать нарушения липидного баланса, как показал анализ данных 23 000 ВИЧ-инфицированных, участвовавших в исследовании D:A:D. Самый вы-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

сокий риск развития гиперлипидемии был связан с приемом RTV- и ИП/r-содержащих схем ВААРТ (*JID* 2004; 189:1056). У серонегативных добровольцев прием RTV в дозе 100 мг x2 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 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). Позже было обнаружено увеличение частоты ССЗ у пациентов, получающих ABC или ddI (*Lancet* 2008; 371:1413). NVP по сравнению с EFV оказывает минимальное влияние или совсем не влияет на уровни липидов в крови (*AIDS* 2003; 17:1195). По данным исследования MERIT, MVC вызывает менее выраженную дислипидемию, чем EFV (*Clin Trials* 2008; 30:1228). RAL, по-видимому, не влияет на уровни липидов крови (*NEJM* 2008; 359:339). Нарушения липидного баланса, связанные с ВААРТ, обычно выявляются через 2–3 месяца после начала терапии.

- **Риск.** Изначально повышение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний на фоне ВААРТ 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 ВААРТ, 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 ВААРТ (*JAMA* 2003; 289:2978; *AIDS* 2003; 17:1179). Проведенный впоследствии анализ данных 33 347 пациентов из базы данных исследования D:A:D, среди которых было зарегистрировано 517 случаев ИМ, показал, что недавний прием ABC и ddI увеличивал отношение шансов до 1,9 и 1,5 соответственно (*Lancet* 2008; 371:1417) (см. стр. 171). В ходе исследования SMART было подтверждено наличие риска ССЗ при приеме ABC, но повышения риска ССЗ при приеме ddI или TDF обнаружено не было. Патофизиологические причины повышения риска ССЗ неясны, однако, по всей видимости, это не связано с дислипидемией. В исследовании SMART также было выявлено увеличение риска развития ишемии миокарда после отмены ВААРТ (отношение рисков 1,6), что подтверждает гипотезу о том, что возрастание уровней провоспалительных цитокинов на фоне репликации ВИЧ может также повышать риск ишемического поражения миокарда (*NEJM* 2006; 355:2283; Emery S., 4-я конференция IAS 2007 г., тезисы WEPEBO18). При оценке риска ССЗ необходимо также учитывать другие факторы риска в соответствии с рекомендациями NCEP, которые приведены в табл. 4.28 (*JAMA* 2001; 285:2486), и итогами Научной конференции (State of Science Conference) (*Circulation* 2008; 118:198). Факторы риска ССЗ у ВИЧ-инфицированных включают множество факторов, связанных с ВИЧ-инфекцией и ее лечением, в том числе дислипидемию, резистентность к инсулину и липодистрофию. Наиболее распространенный метод расчета риска ССЗ учитывает несколько параметров: уровни липидов крови, артериальное давление, диабет, курение, семейный анамнез, возраст. На основании этих параметров рассчитывается риск развития ССЗ в течение 10 лет, который, в свою очередь, определяет цели гиполипидемической терапии (снижения уровня холестерина ЛПНП). Исходя из вероятности развития сердечно-сосудистого заболевания в течение ближайших 10 лет были произвольно выделены три категории: низкого риска (вероятность <10%), умеренного риска (вероятность 10–20%) и высокого риска (вероятность >20%). Риск цереброваскулярных нарушений также повышается примерно на 25% (*AIDS* 2004; 18:1811).
- **Лечение** проводится в соответствии с рекомендациями ACTG и IDSA (*CID* 2003; 37:613), научного сообщества (*CID* 2006; 43:645), клиническими стандартами IAS-USA, клиниче-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

скими стандартами Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом 2008 года (www.europeanaidsclinicalsociety.org), 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). Следует отметить, что рекомендации, касающиеся уровней холестерина ЛПНП, изменились: с учетом недавно полученных данных целевые уровни холестерина ЛПНП в двух группах наибольшего риска составляют теперь 70 и 100 мг/дл (*J Am Coll Cardiol* 2004; 44:720).

- **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. При уровне триглицеридов >400 мг/дл результаты измерения уровня холестерина ЛПНП не достоверны. 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 табл. 4.28.
- **Расчет риска:** для определения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет можно воспользоваться программой-калькулятором риска на сайте http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/calculator.asp
- **Наблюдение:** липидограмму повторяют через 3–4 месяца, затем в зависимости от полученных результатов и наличия факторов риска, но не реже одного раза в год.

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%	<100 мг/дл	<130 мг/дл	>130 мг/дл
10-летний риск <10%	<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 или прием антигипертензивных препаратов; курение; ИБС у ближайшего родственника – мужчины младше 55 лет или женщины младше 65 лет.

Лечение гиперлипидемии (См. *Circulation* 2008;18:198)

- **Изменения образа жизни**
  - Диета: снизить содержание насыщенных жиров в рационе до <7%; снизить потребление холестерина до <200 мг/сут; увеличить потребление клетчатки до 20–30 г/сут; употреблять снижающие уровень ЛПНП растительные станолы и стеролы в количестве 2 г/сут; 15% калорий должны обеспечивать белки; на долю углеводов, преимущественно сложных, должно приходиться 50–60% калорий
  - Физическая активность: аэробная физическая нагрузка в течение 30–60 минут в день ≥5 раз в неделю
  - Снижение веса
  - Отказ от курения (см. табл. 7.29)
  - Эффективный контроль артериального давления и уровня глюкозы крови

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Замена схемы ВААРТ:** переход со схемы, содержащей ИП/r, на схему, содержащую ННИОТ или ATV (усиленный или не усиленный ритонавиром), улучшал липидограмму (*JAIDS* 2005; 39:174; *AIDS* 2005; 19:917). Возможно, эффективна замена d4T на ABC или TDF (*AIDS* 2004; 18:1475). В одном исследовании было установлено, что прием статинов более эффективен, чем замена схемы антиретровирусной терапии (*AIDS* 2005; 19:1051).

- **Медикаментозная терапия**
  - **Статины.** Статины наиболее эффективно снижают уровень холестерина ЛПНП; они также снижают уровень триглицеридов. На фоне приема статинов может наблюдаться умеренное повышение уровня холестерина ЛПВП и снижение уровня С-реактивного белка (*NEJM* 2005; 352:73). Клиническая польза зависит от величины снижения уровня холестерина ЛПНП. Согласно результатам метаанализа 58 плацебо-контролируемых клинических испытаний, частота коронарных осложнений снижается на 20%, 31% и 51% при снижении уровня холестерина ЛПНП на 20 мг/дл, 40 мг/дл и 62 мг/дл соответственно. Статины обычно принимают в течение всей жизни. После отмены статинов уровни липидов через 2–3 недели возвращаются к исходным (измеренным до начала приема статинов) (см. табл. 4.29, 4.30 и 4.32).
  - **Лекарственные взаимодействия с ИП.** Многие статины метаболизируются изоферментом 3A4 системы цитохрома P450; этот фермент ингибируют все ИП. Наиболее сильно изменяются уровни ловастатина и симвастатина; аторвастатин метаболизируется этим ферментом лишь частично; флувастатин метаболизируется в основном изоферментом 2C9 системы цитохрома P450; правастатин и розувастатин не метаболизируются данным путем (исключение составляет взаимодействие правастатина и DRV/r) (см. табл. 4.30). Подавление активности изофермента 3A4 системы цитохрома P450 приводит к существенному повышению риска развития токсических эффектов при одновременном применении с ИП, но не с ННИОТ (см. табл. 4.24а и 4.30). Наибольшая степень взаимодействия наблюдается при применении ловастатина и симвастатина, которые нельзя применять одновременно с ИП. Наиболее часто назначаются аторвастатин и правастатин; альтернативой им служат розувастатин и флувастатин, однако помните о взаимодействии правастатина с DRV/r. EFV ускоряет метаболизм статинов, поэтому может потребоваться увеличение дозы статина.
  - **Побочные эффекты.** Часто развиваются миалгии и мышечная слабость, как с повышением, так и без повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) (*JAMA* 2003; 289:1681). Рабдомиолиз с развитием острой почечной недостаточности наблюдается редко и относится к тяжелым побочным эффектам. У пациента появляются боли в мышцах, мышечная слабость и (или) болезненность мышц, моча приобретает красный цвет или «цвет кока-колы». В моче обнаруживается гемоглобин, но при этом отсутствуют эритроциты. Риск возникновения этих побочных эффектов зависит от дозы препарата и повышается на фоне приема ИП. Следует определить уровень активности КФК перед началом лечения и повторно определить 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 (Treatment Guidelines, *Med Letter* 2003; 3:15). Также на фоне приема статинов у 1–2% пациентов происходит повышение активности трансаминаз; этот побочный эффект обычно исчезает после замены статина на другой препарат этой группы. 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 и EFV.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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

Статин*	ATV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	EFV	NVP	FPV	DRV	TPV
Аторвастатин*	НД	↑ в 1,5 раза	НД	↑в 5,9 раза	↑в 1,7 раза	↑в 4,5 раза	↑в 4,5 раза	↓на 40%	НД	↑в 1,5 раза	↑в 4 раза	↑в 9 раз
Правастатин*	НД	НД	НД	↑в 1,3 раза	↑в 1,7 раза	↓на 50%	↓на 50%	↓на 40%	НД	НД	↑ в 2–5 раз	НД

НД = нет данных; ↑ = ожидается увеличение AUC статина; ↓ = ожидается уменьшение AUC статина

* Данные по фармакокинетическим взаимодействиям симвастатина и ловастатина не представлены, поскольку применение этих препаратов на фоне приема любых ИП противопоказано; эфавиренз снижает AUC симвастатина на 58%. Данные для невирапина отсутствуют.

- **Фибраты.** Эти лекарственные препараты (фенофибрат и гемфиброзил) применяются для лечения гипертриглицеридемии >400–500 мг/дл (см. табл. 4.28). Уровни <150 мг/дл расцениваются как нормальные, а уровни >400 мг/дл представляют собой независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эти препараты можно назначать одновременно со статинами (*AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21:757; *AIDS* 2005; 19:641).
- **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 x2 раза в сутки перед едой
Фенофибрат (*Трайкор*) Непатентованный препарат	 Таблетки – 48, 145 мг Капсулы – 67, 100, 200 мг	 48–145 мг x1 раз в сутки 200 мг x1 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%.
- **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). Эзетимиб отличается хорошей переносимостью, и, хотя опубликованные данные по его применению у ВИЧ-инфицированных ограничены, в одном исследовании было продемонстрировано снижение холестерина ЛПНП в среднем на 11 мг/дл у пациентов с ВИЧ-инфекцией, принимавших эзетимиб (*CID* 2008; 47:1105).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.32. Медикаментозное лечение разных видов нарушений липидного баланса

* Нарушение липидного баланса	Препарат выбора	Альтернативный препарат	Примечание
Высокий уровень ХС ЛПНП (только)	Статин	Фибрат	Правастатин (20–80 мг/сут) или аторвастатин (10–80 мг/сут); 40 мг/сут — максимальная доза при одновременном приеме с ИП
Высокий уровень ТГ	Фибрат	Статин	Гемфиброзил или фенофибрат
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 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) Ловаза (1–2 г x2 р/сут) Ниацин (дженерик) 1,0–1,5 г/сут + статин

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

Гепатотоксичность (см. *Clin Liver Dis* 2003; 7:475) (см. стр. 433)

Большинство антиретровирусных препаратов гепатотоксичны, однако частота, степень выраженности и механизм токсического действия препаратов на печень варьируют в широких пределах (см. табл. 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)
1	1–2,5x	1–2,5x	1,0–1,5x
2	2,5–5x	2,5–5x	1,5–2,5x
3	5–10x	5–10x	2,5–5x
4	>10x	>10x	>5x

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

Таблица 4.34. Гепатотоксичность антиретровирусных препаратов*

Класс и препарат	Частота лекарственного поражения печени 3–4 степени тяжести	Механизм
НИОТ		
d4T, AZT, ddI	6–13%	Нарушение функции митохондрий с жировой дистрофией печени; чаще всего при приеме d4T
FTC, TDF, 3TC; прекращение приема препарата или развитие резистентности вируса гепатита B у пациентов с хроническим гепатитом B	6% (?)	Обострение гепатита B; резистентность вируса чаще всего развивается при приеме 3TC и FTC
ABC	5%	Гиперчувствительность: генетическая предрасположенность
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; желтуха; 3–5%; ATV/r>ATV>IDV, не связаны с гепатотоксичностью
TPV	<1%	Симптоматический лекарственный гепатит, который может привести к развитию печеночной недостаточности и смерти. Самый гепатотоксичный ИП.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.34. Гепатотоксичность антиретровирусных препаратов* (*продолжение*)

Класс и препарат	Частота лекарственного поражения печени 3–4 степени тяжести	Механизм
ННИОТ		
NVP	1–11%	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%. Симптомы токсического поражения печени могут появиться позже. Механизм неизвестен. Также вызывает бессимптомное повышение активности трансаминаз («трансаминит»), которое наблюдается также при приеме EFV и ИП. Наибольший риск гепатотоксичности у ВИЧ-инфицированных с сочетанной инфекцией ВГВ или ВГС.
EFV, DLV	8–15%	Механизм неизвестен. Аналогичен механизму развития лекарственного гепатита на фоне приема ИП. Наибольший риск гепатотоксичности у ВИЧ-инфицированных с сочетанной инфекцией ВГВ или ВГС

* Olgledigbe, A., Sulkowski, M. (*Clin Liver Dis* 2003; 7:475) и Sanne I. (*JID* 2005; 191:825), с изменениями.

- **Сочетанная инфекция ВГВ или ВГС.** У ВИЧ-инфицированных с сочетанной инфекцией вирусом гепатита В или вирусом гепатита С показатели смертности выше, хотя причины такого повышения неизвестны. Инфекция вирусом гепатита С 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 В зависит от характера иммунного ответа, поэтому восстановление иммунитета, обусловленное ВААРТ, может привести к прогрессированию вирусного гепатита В.
- **НИОТ.** Описано три механизма повреждения печени: 1) жировая дистрофия печени (стеатоз) при лактацидозе; 2) повреждение печени, обусловленное реакцией гиперчувствительности к абакавиру; 3) обострение хронического вирусного гепатита В, вызванное либо отменой АРВ препаратов, обладающих активностью против вируса гепатита В, либо развитием резистентности вируса гепатита В к этим препаратам (*JID* 2002; 186:23). Из антиретровирусных препаратов активностью в отношении вируса гепатита В обладают 3TC, FTC и TDF. Резистентность вируса гепатита В 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. При развитии реакции гиперчувствительности ABC следует немедленно отменить и больше никогда не назначать, поскольку возобновление приема препарата может привести к смерти пациента (*CID* 2002; 34:1137). Лактацидоз обычно развивается спустя несколько месяцев от начала приема препаратов класса НИОТ; чаще у пациентов, принимающих схемы АРТ со d4T, ddI и (или) AZT (*CID* 2003; 36[suppl 2]:S96) (см. стр. 125).
- **ННИОТ.** Все три препарата класса ННИОТ способны вызывать лекарственное поражение печени с повышением активности печеночных трансаминаз. Лекарственное поражение печени 3–4 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;

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 по лечению см. на стр. 433. Вторая форма лекарственного поражения печени обычно развивается позже, проявляется повышенной активностью трансаминаз и сходна с «трансаминитом», наблюдающимся у пациентов, принимающих ИП, NVP, DLV и EFV, особенно при наличии сочетанной инфекции вирусом гепатита B или вирусом гепатита C. В большинстве случаев протекает бессимптомно. В настоящее время ННИОТ рекомендуется отменять только при наличии клинических симптомов или при уровне активности трансаминаз, стабильно превышающем верхнюю границу нормы в 5 или 10 раз (фаза плато). 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 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 3–4 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 произвольно выбранной величины, превышающей верхнюю границу нормы в 5–10 раз, рекомендуется заменить схему АРТ, особенно если повышенная активность АЛТ сохраняется в течение длительного времени.

Повышение кровоточивости у больных гемофилией

При приеме ингибиторов протеазы у пациентов с гемофилией A и B наблюдалось увеличение частоты спонтанных кровотечений. В большинстве случаев наблюдались кровотечения в мягкие ткани и суставы (гемартрозы). Однако также сообщалось о случаях более серьезных кровотечений, в том числе внутричерепных 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

Остеонекроз (аваскулярный некроз) — еще одно возможное позднее осложнение ВААРТ. По состоянию на 2002 год сообщалось о 67 случаях остеонекроза у ВИЧ-инфицированных пациентов (*CID* 2000; 31:1488; *Ann Intern Med* 2002; 137:17). Распространенность этой патологии, выявляемой на скрининговой МРТ, составляет 0,65/100 пациенто-лет, а частота возникновения симптоматического остеонекроза составляет 0,26/100 пациенто-лет (*CID* 2007; 44:739).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Эти показатели приблизительно в 100 раз превышают аналогичные показатели для населения в целом. Чаще развивается асептический некроз головки бедра, также могут поражаться плечевые и коленные суставы, однако только при поражении тазобедренных суставов бывают клинические симптомы (*CID* 2007; 44:739). Пациентам с клиническими симптомами поражения тазобедренного сустава часто требуется протезирование сустава. У многих пациентов имеются другие факторы риска, такие как алкоголизм, гиперлипидемия, прием гиполипидемических препаратов, терапия тестостероном, кортикостероидами и повышенная свертываемость крови. Чувствительность рентгенографического метода недостаточна для диагностики аваскулярного некроза. При отсутствии симптомов скрининговое обследование проводить не рекомендуется, однако при наличии клинических симптомов желательно выполнить компьютерную томографию или МРТ.

Исследования плотности костей с помощью ДЭРА показывают, что остеопения и остеопороз встречаются относительно часто, хотя очевидной связи их с приемом конкретных препаратов или определенных классов препаратов, а также липодистрофией, нет (*AIDS* 2000; 14:F63).

Рекомендации по проведению антиретровирусной терапии во время беременности

(на основании пересмотренного «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 8 июля 2008 года; http://www.aidsinfo.nih.gov и *CID* 2009; 48:449)

Применение антиретровирусных препаратов во время беременности

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) если текущая схема терапии не содержит AZT, рекомендуется добавить в нее этот препарат при условии, что нет резистентности ВИЧ к AZT и раньше не было плохой переносимости AZT.
- Вирусологическая неэффективность: выполнить тестирование на резистентность и выбрать подходящую схему терапии исходя из результатов последнего и всех предыдущих тестов на резистентность, а также сведений обо всех принимавшихся ранее антиретровирусных препаратах. В схему терапии включить AZT (если нет указаний на его непереносимость в прошлом и к нему чувствителен вирус по результатам тестов на резистентность). Исключить прием EFV (в первом триместре) и ddI/d4T.
- Прием антиретровирусных препаратов в анамнезе, в настоящее время АРТ не получает: выполнить тестирование на резистентность и выбрать подходящую схему терапии исходя из результатов последнего и всех предыдущих тестов на резистентность, но не назначать EFV в первом триместре и не назначать d4T/ddI.

Не получавшие антиретровирусные препараты

- АРТ рекомендуется проводить всем беременным независимо от вирусной нагрузки. Если у матери нет показаний к лечению ВИЧ-инфекции, желательно начинать АРТ со второго триместра, чтобы избежать возможного тератогенного воздействия на плод.
- Руководствоваться пересмотренными рекомендациями по применению антиретровирусных препаратов у беременных (см. табл. 4.35)
- Выбор схемы АРТ: назначать стандартные комбинации из трех препаратов. Возможное (но спорное) исключение из этого правила — назначение монотерапии AZT женщинам, не получавшим АРТ ранее, у которых вирусная нагрузка <1000 копий/мл. По возможности включать в схему терапии AZT. При исходном количестве лимфоцитов CD4 <250 мкл$^{-1}$ можно включить в схему NVP. Из ингибиторов протеазы во время беременности рекомендуется применять LPV/r. В третьем триместре по причине снижения уровней LPV желательно увеличить дозу препарата до 3 таблеток x2 раза в сутки.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Когда начинать АРТ: немедленно при наличии у матери показаний к ВААРТ. Если требуется только профилактика перинатальной передачи ВИЧ, ВААРТ можно начать со второго триместра беременности.

Особые клинические ситуации

- Гепатит В. Интерфероны во время беременности применять не рекомендуется. При отсутствии показаний к лечению гепатита В или ВИЧ-инфекции рекомендуется назначить схему, включающую TDF/FTC, и отменить прием антиретровирусных препаратов после родов под медицинским контролем, помня о риске обострения гепатита В после прекращения приема TDF/FTC. В качестве альтернативы можно назначить схему для профилактики перинатальной передачи ВИЧ, не содержащую 3TC/FTC (резервируя эти препараты для будущего лечения), например, содержащую AZT/ddI. При наличии показаний к лечению гепатита В, ВИЧ-инфекции или обеих инфекций одновременно, следует назначить схему ВААРТ, содержащую TDF/FTC в качестве базовой пары нуклеотидных аналогов. Ребенку, родившемуся у ВИЧ-инфицированной матери с гепатитом В, следует ввести иммуноглобулин, обогащенный антителами к вирусу гепатита В (HBIG), и выполнить курс вакцинации тремя дозами вакцины.
- Гепатит С. Интерфероны во время беременности применять не рекомендуется, а рибавирин беременным противопоказан. Руководствоваться стандартными рекомендациями по ведению беременных с ВИЧ-инфекцией, однако следует определять уровни трансаминаз через 2 недели после начала ВААРТ, затем ежемесячно. Детям, родившимся у ВИЧ-инфицированных матерей с гепатитом С, следует определить 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 АРВ 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).
- 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 терапии вблизи предполагаемой даты родов

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

Контроль течения 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. Рекомендуется измерить вирусную нагрузку в 2–6 недель, затем определять ее ежемесячно до получения результата <50 копий/мл, затем каждые 2 месяца. На фоне терапии ожидается снижение на >1 log через 4 недели и до уровня <400 копий/мл через 24 недели. При отсутствии достижения этих целей следует заменить схему терапии исходя из результатов тестов на резистентность вируса и противопоказаний, связанных с беременностью.
- Количество лимфоцитов CD4: определять каждые 3 месяца.
- Ультразвуковое исследование: рекомендуется для подтверждения срока гестации в первом триместре. Большинство специалистов также рекомендуют делать УЗИ во втором триместре по причине ограниченности опыта применения АРТ у беременных.
- Побочные эффекты препаратов: см. стр. 147.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Помощь во время родов

- Во время родов рекомендуется вводить AZT внутривенно независимо от состава принимаемой схемы ВААРТ. 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. AZT рекомендуется назначать даже при наличии указаний в анамнезе на резистентность вируса к AZT или токсические побочные эффекты. Противопоказанием служит только перенесенная в прошлом реакция гиперчувствительности к AZT.
- Прекратить прием d4T во время родов (при введении AZT внутривенно).
- Во время родов прием схемы ВААРТ следует продолжать.
- Женщинам, получающим ВААРТ, не рекомендуется назначать NVP во время родов 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 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 ВААРТ 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 консультирование по поводу предохранения от беременности.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.35. Рекомендуемая терапия антиретровирусными препаратами во время беременности (руководство DHHS, 8 июля 2008 г., www.aidsinfo.nih.gov)

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 ВААРТ.
Альтернативные препараты	ddI	Не применять в комбинации с d4T.
	FTC	Исследования фармакокинетики и фармакодинамики у беременных женщин не проводились.
	d4T	Не применять в комбинациях с AZT или ddI.
	ABC	Необходимо проводить типирование на HLA B*5701 для снижения риска развития реакции гиперчувствительности (см. стр. 160).
Недостаточно данных	TDF	Опасения связаны с отсутствием данных о применении препарата у беременных женщин; кроме того, исследования на обезьянах выявили замедление роста костей. В клинических исследованиях с участием детей обнаруживались деминерализация костной ткани (клиническое значение неясно) и снижение пористости костной ткани. Применять только после исключения возможностей применения альтернативных препаратов.
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.
Не рекомендуются	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 3 случая 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.
ИП		
Препараты выбора	LPV/r	Данные исследований применения таблетированной формы препарата у беременных ограничены, однако сейчас этот препарат 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). Дозу препарата в третьем триместре можно не менять (2 таблетки x2 р/сут) при условии мониторинга терапевтических концентраций (МТК) препарата.
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.
	IDV/r	Теоретический риск гипербилирубинемии. Рассматривается в качестве альтернативы LPV/r и SQV/r. Должен быть усилен ритонавиром.
	RTV	Рекомендуется для усиления ИП, особенно в третьем триместре.
	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	Недостаточно данных по безопасности и фармакокинетике препарата у беременных женщин. Получены ограниченные данные об удовлетворительных фармакокинетических показателях на фоне приема препарата в стандартной дозе.
	FPV	Недостаточно данных по безопасности и фармакокинетике препарата у беременных.
	TPV	Недостаточно данных по безопасности и фармакокинетике препарата у беременных.
	DRV	Недостаточно данных по безопасности и фармакокинетике препарата у беременных.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.35. Рекомендуемая терапия антиретровирусными препаратами во время беременности (руководство DHHS, 8 июля 2008 г., www.aidsinfo.nih.gov) (продолжение)

Рекомендации	Препарат	Дополнительные сведения
Антагонисты рецепторов CCR5		
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

Основные принципы (*NEJM* 2002; 346:1879)

- **Прогрессирование ВИЧ-инфекции:** не доказано влияния беременности на прогрессирование ВИЧ-инфекции.
- **Осложнения беременности:** повышение частоты преждевременных родов и рождения детей с низким весом и мертворожденных наблюдается только в развивающихся странах. В развитых странах этого нет.
- **Вирусная нагрузка:** вероятность перинатальной передачи ВИЧ прямо пропорциональна вирусной нагрузке на момент родов. Действие антиретровирусных препаратов состоит не только в снижении вирусной нагрузки (*NEJM* 1996; 335:162). АРТ рекомендуется назначать даже при низкой или неопределяемой вирусной нагрузке без терапии. Другие факторы риска включают злоупотребление психоактивными веществами, преждевременный разрыв плодного пузыря, сочетанную инфекцию вирусом гепатита С и преждевременные роды.
- **Когда назначать АРВ препараты:** всем беременным следует предлагать начать прием антиретровирусных препаратов для снижения риска перинатальной передачи ВИЧ и улучшения состояния здоровья. Для лечения ВИЧ-инфекции беременным рекомендуется назначать ВААРТ в соответствии с общими рекомендациями для всех ВИЧ-инфицированных, с учетом некоторых оговорок относительно использования отдельных препаратов (см. следующий пункт). ВААРТ также рекомендуется назначать для профилактики перинатальной передачи ВИЧ всем женщинам с вирусной нагрузкой >1000 копий/мл. В некоторых руководствах сохраняется рекомендация назначать монотерапию AZT при вирусной нагрузке <1000 копий/мл (без АРТ), хотя большинство специалистов считают, что такой метод недостаточно оптимален.
- **Рекомендации относительно выбора препаратов:** не назначать EFV (в первом триместре), TDF и комбинацию d4T/ddI. По возможности, в схему следует включать AZT (но не комбинацию AZT/d4T). Схемы выбора согласно клиническим стандартам DHHS: AZT/3TC + LPV/r в стандартной дозе в первом и втором триместрах, затем, по возможности, увеличить дозу до 3 таблеток x2 раза в сутки в третьем триместре. Следует отметить, что НИОТ хорошо проникают через плаценту.
- **Невирапин.** Этот препарат не следует назначать женщинам, у которых на момент начала терапии количество лимфоцитов CD4 превышает 250 мкл$^{-1}$ (*JID* 2005; 19:825). Прием одной дозы NVP безопасен.
- **Кесарево сечение.** Плановое кесарево сечение снижает риск перинатальной передачи ВИЧ, его следует предлагать женщинам на сроке 38 полных недель беременности, у которых вирусная нагрузка во время родов с большой вероятностью будет выше 1000 копий/мл. Свидетельств о пользе кесарева сечения, выполненного после начала родов, после разрыва плодного пузыря или при вирусной нагрузке <1000 копий/мл, нет. См. более подробную информацию на стр. 143.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Меры профилактики перинатальной передачи ВИЧ

WITS (Women and Infants Transmission Study) — наиболее крупное исследование, посвященное изучению перинатальной передачи ВИЧ в США (*MMWR* 2006; 55:592).

Таблица 4.36. Величины риска перинатальной передачи ВИЧ

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

Тестирование на ВИЧ и консультирование

ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ. В некоторых штатах серологическое тестирование на ВИЧ по стандартному протоколу, сопровождающееся консультированием, обязательно для всех беременных. В некоторых штатах тестирование на ВИЧ проводится всем беременным, которые не заявили о своем отказе от его проведения. Беременным из групп высокого риска тестирование на ВИЧ повторяют на 28 неделе беременности. Женщинам, поступившим в клинику в родах и не проходившим тестирование на ВИЧ во время беременности, рекомендуется проводить экспресс-тест на ВИЧ (см. стр. 22). Женщинам, у которых в третьем триместре беременности появились симптомы, позволяющие заподозрить острую ВИЧ-инфекцию, следует выполнить анализ на вирусную нагрузку ВИЧ. 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 настоятельно рекомендуется применять стратегию «обязательного тестирования на ВИЧ при отсутствии отказа» (*MMWR* 2006; 55:RR14). В руководстве DHHS (6 июля 2008 г.) рекомендуется «включить тестирование на ВИЧ в базовый перечень лабораторных и инструментальных обследований (и выполнять) при отсутствии отказа пациентки». Беременным из групп высокого риска следует выполнять тестирование на ВИЧ повторно в третьем триместре, желательно до 36 недель беременности. Женщинам, поступившим в клинику в родах и не проходившим тестирование на ВИЧ во время беременности, следует выполнить экспресс-тест на ВИЧ; при подозрении на острую ВИЧ-инфекцию следует провести анализ на вирусную нагрузку.

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). Следует подчеркнуть, что все три этапа химиопрофилактики AZT (до родов, в родах и после родов) снижают риск передачи ВИЧ. В настоящее время в качестве основного метода профилактики ПМР рекомендуется проводить ВААРТ 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 ВААРТ составила 1,3%, на фоне ВААРТ 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 назначения зидовудина ранее не принимавшим АРТ беременным при вирусной нагрузке <1000 копий/мл, хотя во многих руководствах рекомендуется назначать монотерапию зидовудином только при отказе от стандартной схемы ВААРТ.

NVP — наиболее изученный препарат, не считая AZT. Химиопрофилактика NVP (она 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 Gynecol* 2005; 112:1196). Однако вызывают опасения данные исследований, указывающих 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, легкостью 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 составляющих меньшинство 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 наблюдался недостаточный ответ на этот препарат, назначавшийся уже с лечебной целью (*NEJM* 2004; 351:229). 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 ВААРТ 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, результаты недавно проведенного исследования показали, что частота вирусологической неэффективности ВААРТ с невирапином, начатой в течение 6 месяцев после приема одной дозы NVP, составила 42%, в то время как ВААРТ 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 ВААРТ у женщин, ранее не получавших АРВ препараты (*NEJM* 2007; 356:13). Длительность стойкого противовирусного эффекта схем с ННИОТ у женщин, ранее получавших одну дозу NVP, не оценивалась.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 ВААРТ, 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). Согласно клиническим стандартам DHHS (2006 г.), кесарево сечение следует предлагать всем женщинам, у которых в 36 полных недель беременности вирусная нагрузка превышает 1000 копий/мл. В табл. 4.37 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 из общего числа 207 ВИЧ-инфицированных женщин, которым было сделано кесарево сечение; у обеих была пневмоцистная пневмония (*JAIDS* 2001; 26:218).

Таблица 4.37. 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	369 (23%)	1098 (79%)
плановое кесарево сечение	971 (61%)	108 (8%)
Передача ВИЧ-инфекции		
при родах через естественные родовые пути	24/369 (6,5%)	38/1398 (3,5%)
при плановом кесаревом сечении	16/971 (1,7%)	1/108 (1%)

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

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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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). Поэтому ВИЧ-инфицированным женщинам 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). Например, 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 нескольких крупных исследований, проводимых в странах с ограниченными ресурсами, риск передачи ВИЧ при грудном вскармливании меньше

- при исключительно грудном вскармливании по сравнению со смешанным вскармливанием (*AIDS* 2008; 22:883);
- при продолжающемся грудном вскармливании по сравнению с резким прекращением грудного вскармливания (*NEJM* 2008; 359:130; *PLoS Med* 2008; 5:e63).

Кроме того:

- установлена эффективность следующих мероприятий в отношении снижения риска передачи ВИЧ от матери ребенку:
- 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).

Различные аспекты применения антиретровирусных препаратов во время беременности (см. табл. 4.40)

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (см. стр. 122–136). 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 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. 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

высоким риском развития лекарственного поражения печени вплоть до некроза печени с летальным исходом (см. информацию о невирапине на стр. 286). 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 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). Недавно проведенный анализ данных Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности дал основание заподозрить наличие зависимости между приемом AZT в первом триместре и гипоспадией у новорожденных (*JAIDS* 2006; PMID 17159659). Раствор **APV** содержит большую концентрацию пропиленгликоля, поэтому его не следует назначать во время беременности.

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 2004 года было зарегистрировано 110 случаев рождения детей с врожденными пороками развития среди 4391 живорожденных детей, рожденных матерями, принимавшими АРВ препараты (2,5 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 (3,1/100 и 2,2/100 живорожденных соответственно). Самый большой опыт накоплен в отношении зидовудина (2,8%) и ламивудина (3,0%). Размеры выборки в настоящее время позволяют зарегистрировать двукратное повышение частоты врожденных пороков развития, однако такое повышение зарегистрировано не было (www.apregistry.com, информация на 20 декабря 2008 года) (см. обновленные данные в табл. 4.38).

Таблица 4.38. Регистр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности: частота врожденных пороков развития плода после приема АРВ препаратов матерью в первом триместре беременности. 1 января 1989 г. – 31 июля 2008 г.

Препарат	Частота рождения живых детей с врожденными пороками развития	Препарат	Частота рождения живых детей с врожденными пороками развития
3TC	91/3089 (2,9%)	LPV	8/420 (1,9%)
AZT	94/3068 (3,1%)	EFV	13/407 (3,2%)
NFV	37/1066 (3,5%)	ddI	16/363 (4,4%)
NVP	18/785 (2,3%)	IDV	6/275 (2,2%)
RTV	18/783 (2,3%)	FTC	8/252 (3,2%)
d4T	19/696 (2,7%)	ATV	5/246 (2,0%)
TDF	14/606 (2,3%)		
ABC	18/578 (3,1%)		

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Все НИОТ и NVP хорошо проникают через плацентарный барьер; ИП проникают значительно хуже (*AIDS* 2002; 16:889). Предполагается, что антиретровирусные 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 SQV/r у беременных также весьма благоприятный (*HIV Clin Trials* 2001; 2:460). Фармакокинетические исследования проводились с препаратом *Фортоваза*, который назначался в дозе 800/100 мг 2 раза в сутки. Предполагается, что фармакокинетика *Инвиразы* не должна значимо отличаться от фармакокинетики *Фортовазы*, но это пока не подтверждено результатами исследований. Что касается применения других ИП во время беременности, то либо не достигается необходимая концентрация препарата в сыворотке крови в третьем триместре (IDV, RTV), либо для их применения при беременности недостаточно данных (ATV, FPV) (*AIDS* 2003; 17:1195; *NEJM* 2002; 346:1879) (см. табл. 4.35).

ТЕСТИРОВАНИЕ ВИРУСА НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Тестирование вируса на резистентность следует проводить всем беременным перед началом терапии (клинические стандарты DHHS от января 2008 г.). 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).

ППМР В СТРАНАХ С ОГРАНИЧЕННЫМИ РЕСУРСАМИ (*Lancet* 2002; 359:992). Частота перинатальной передачи ВИЧ при отсутствии каких-либо профилактических мер составляет от 19% до 36% (*AIDS* 2001; 15:379). Распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных в некоторых регионах достигает 25%. Антиретровирусная профилактика ПМР зидовудином, комбинацией зидовудина и ламивудина, невирапином, а также невирапином в сочетании с зидовудином и ламивудином эффективна и экономически выгодна (*Br Med J* 1999; 318:1650). Однако применение химиопрофилактики сопровождается риском формирования резистентности вируса к назначаемым препаратам. Резистентность к зидовудину формируется в течение 4–6 месяцев, и резистентные к зидовудину штаммы передаются нечасто (*CID* 1995; 20:1321; *JID* 2001; 183:1688; *AIDS* 1998; 12:2281). Напротив, резистентность высокого уровня к 3TC и NVP может возникнуть очень быстро, в результате единственной точечной мутации. По данным исследований приема одной дозы NVP, через 6 недель после родов вирус, резистентный к NVP, обнаруживался у вплоть до 80% женщин; через 6 месяцев после родов частота обнаружения резистентных к NVP штаммов была существенно ниже (см. стр. 142). На формирование резистентности к NVP влияют следующие факторы: подтип ВИЧ (C>D>A), исходная величина вирусной нагрузки, низкое исходное количество лимфоцитов CD4 и прием NVP в прошлом. Очевидные опасения вызывает длительное персистирование резистентных штаммов, которые способны снизить вирусологический ответ на ВААРТ в дальнейшем как у отдельных пациентов, так и в популяции в целом (*JAIDS* 2003; 34:308). Высокая частота вирусологической неэффективности у женщин, получивших невирапин однократно во время родов, по сравнению с женщинами, не принимавшими невирапин ранее, подтверждают эти опасения (*NEJM* 2004; 351:229). Однако, согласно последним данным, частота вирусологического ответа на NVP-содержащую схему ВААРТ, начатую через 6 месяцев после приема невирапина в родах, сопоставима с частотой вирусологического ответа у женщин, не принимавших невирапин во время родов, хотя данные длительного наблюдения за такими пациентками отсутствуют (*NEJM* 2007; 356:135).

Рекомендации по профилактике перинатальной передачи ВИЧ в странах с ограниченными ресурсами приведены в табл. 4.39а–в.

Таблица 4.39. Рекомендации ВОЗ по ведению ВИЧ-инфицированных беременных

Таблица 4.39а. Беременные, получающие АРТ (ВОЗ, 2006 г.)

- Продолжить прием АРТ
- EFV: заменить на NVP в первом триместре. Не менять во втором и третьем триместрах
- TDF: не менять
- AZT: новорожденному в первые 7 дней после рождения

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.39б. Беременные, не получающие АРТ (ВОЗ, 2006 г.)

Стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ	Нет возможности определять количество лимфоцитов CD4	Есть возможность определять количество лимфоцитов CD4
1	Не назначать АРТ	Начать АРТ, если CD4<200 мкл$^{-1}$
2	Не назначать АРТ	Начать АРТ, если CD4<200 мкл$^{-1}$
3	Начать АРТ	Начать АРТ, если CD4<350 мкл$^{-1}$
4	Начать АРТ	Начать АРТ

Таблица 4.39в. Схемы химиопрофилактики для женщин при отсутствии показаний к АРТ (ВОЗ, 2006 г.)

Мать	До родов — AZT/3TC/NVP x 2 р/сут В родах — AZT/3TC/NVP x 2 р/сут После родов — AZT/3TC/NVP x 2 р/сут
Ребенок	AZT в течение 7 дней

Побочные эффекты антиретровирусных препаратов

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ 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 ВААРТ со стороны ЖКТ. Возможные решения данной проблемы состоят в том, чтобы отложить начало терапии или временно приостановить прием АРВ препаратов.

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

ДИСФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИЙ. Во время беременности повышается риск развития дисфункции митохондрий с лактацидозом (*NEJM* 1999; 340:1723; *Semin Perinatol* 1999; 23:100), поэтому применять d4T, ddI и, в меньшей степени, AZT следует с осторожностью (см. стр. 125).

НЕВИРАПИН. Этот препарат широко рекомендуется для применения у беременных благодаря обширному опыту применения, 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: зидовудин, 300 мг x2 раза в сутки или 200 мг x3 раза в сутки с 14-й недели до родоразрешения

ВО ВРЕМЯ РОДОВ: зидовудин, 2 мг/кг в/в струйно в течение первого часа, затем 1 мг/кг/час в/в до родоразрешения

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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.40. Безопасность применения антиретровирусных препаратов во время беременности (адаптировано из «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 8 июля 2008 года; www.aidsinfo.nih.gov)

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)
AZT	C	Да (у людей) [0,85]	Выявлен (опухоли влагалища у грызунов)	Выявлен (при применении доз, близких к летальной)
ddC	C	Да (у макак резус) [0,3-0,50]	Выявлен (лимфомы тимуса у грызунов)	Выявлен (гидроцефалия при высоких дозах)
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 резус) [0,76]	Выявлен (только при применении в высоких дозах)	Не выявлен (но наблюдалась задержка окостенения грудины)
3TC	C	Да (у людей) [≈1,0]	Не выявлен (опухоли у грызунов не развивались на протяжении всей жизни)	Не выявлен
FTC	B	Неизвестно	Не выявлен в отношении опухолей	Не выявлен
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)
TDF	B	Да (у крыс и обезьян)	Выявлен (аденомы печени у мышей при применении в высоких дозах)	Не выявлен
SQV	B	Минимальное (у людей)	Не выявлен	Не выявлен
IDV	C	Минимальное (у людей)	Выявлен (аденомы щитовидной железы)	Не выявлен (но зарегистрированы случаи появления дополнительных ребер у грызунов)
RTV	B	Минимальное (у людей)	Выявлен (аденомы у грызунов и карциномы печени у самцов мышей)	Не выявлен (но у грызунов наблюдалось повышение частоты случаев крипторхизма при введении доз, токсичных для беременных самок)
NFV	B	Минимальное (у людей)	Исследования не завершены	Не выявлен
FPV	C	Неизвестно	Выявлен (опухоли печени у крыс)	Выявлен (замедление инволюции тимуса; неполное окостенение скелета, низкий вес новорожденных)
NVP	C	Да (у людей) [≈1,0]	Выявлен (аденомы и карциномы печени)	Не выявлен
DLV	C	Неизвестно	Исследования не завершены	Дефект межжелудочковой перегородки сердца
EFV	D	Да (у обезьян cynomolgus, крыс, кроликов) [1,0]	Выявлен (аденомы и карциномы печени и самок мышей)	Анэнцефалия; анофтальмия; микрофтальмия (обезьяны cynomolgus)
LPV/r	C	Неизвестно	Выявлен (аденомы и карциномы печени и мышей)	Не выявлен (но при введении доз, токсичных для беременных самок, у новорожденных крыс наблюдалось замедление окостенения скелета и повышение частоты пороков развития скелета)
ATV	B	Неизвестно	Выявлен (аденомы у самок мышей)	Не выявлен
DRV	B	Исследования не проводились	Не выявлен у грызунов	Не выявлен у грызунов

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.40. Безопасность применения антиретровирусных препаратов во время беременности (адаптировано из «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 8 июля 2008 года; www.aidsinfo.nih.gov) (*продолжение*)

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)
TPV	C	Неизвестно	Исследования не завершены	Не выявлен, однако у мышей наблюдалось замедление образования костей
ENF	B	Неизвестно	Исследования не проводились	Не выявлен
MVC	B	Неизвестно	Исследования не проводились	Не выявлен
RAL	C	Да (у грызунов)	Исследования не завершены	Не выявлен

* См. определение категорий риска применения препарата во время беременности в соответствии с критериями FDA на стр. 155.

ПОСТКОНТАКТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА (ПКП)

Контакт с ВИЧ на рабочем месте

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

- По данным 23 исследований, из 6135 случаев уколов инфицированной иглой среди работников здравоохранения передача ВИЧ произошла в 20 (0,33%) случаях (*Ann Intern Med* 1990; 113:740). При контакте 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 при отсутствии других контактов с ВИЧ. В эту группу вошли 6 медицинских работников, которым была проведена ПКП с использованием рекомендуемых антиретровирусных схем, начатая не позднее, чем через 2 часа после контакта. Кроме того, 136 медицинских работников, возможно, также заразились ВИЧ при профессиональном контакте; связь между сероконверсией и случаем профессионального контакта с ВИЧ в этих случаях не была подтверждена документально (*NEJM* 2003; 348:826). Специальности медицинских работников, инфицировавшихся ВИЧ на рабочем месте — 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.

Таблица 4.41. Риск передачи вируса 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+	0,1–0,3%	1–6%*
	HBeAg+	0,05–0,1%	22–31%*
ВГС		1,8%	1,9%

* Для медработников, не вакцинированных против гепатита B

- В ретроспективном исследовании, проведенном CDC, сравнивались 33 случая сероконверсии и 739 случаев отсутствия сероконверсии после укола загрязненной ВИЧ-инфицированной кровью иглой (контрольная группа) (*MMWR* 1996; 45:468; *NEJM* 1997;

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПКП И ВЫБОР СХЕМЫ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ: схема ПКП выбирается исходя из особенностей контакта, 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) (работает круглосуточно):
  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
- Служба CDC по сбору информации о случаях заражения ВИЧ на рабочем месте и неэффективности постконтактной профилактики:
  800-893-0485 или www.cdc.gov/nCIDod/dhqp/gl_occupational.html
- Служба FDA по сбору информации о нетипичных или тяжелых побочных эффектах АРВ препаратов: 800-332-1088 или www.fda.gov/medwatch
- Информация по лечению ВИЧ/СПИДа: www.aidsinfo.nih.gov

Таблица 4.42. 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 4.43. 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.44. 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	Включен 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
ABC	Возможна реакция гиперчувствительности (по опубликованным данным реакция гиперчувствительности развивается в 5–9% случаев) — не назначать
ddI	Недостатки: необходимость приема натощак и возможная непереносимость со стороны ЖКТ
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
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 (для всасывания необходим желудочный сок); риск развития желтухи; при назначении с тенофовиром необходимо усиление ритонавиром, множественные лекарственные взаимодействия.
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, принимать один раз в сутки
DRV/r	Оказывает сильное противовирусное действие и хорошо переносится. 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. Подходит для проведения ПКП, особенно при возможности инфицирования резистентным штаммом
Антагонисты рецепторов CCR5	
MVC	При инфицировании передаются только R5-тропные штаммы вируса, поэтому этот препарат должен быть эффективен

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.45. Постконтактная профилактика вирусного гепатита B

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 B (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 + бустер (дополнительная 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 B; 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 какое-то время после основного курса с целью обеспечить дальнейшую иммунную защиту против инфекции. – *Прим. пер.*

Таблица 4.46.Риск заражения ВИЧ при однократном контакте с ВИЧ-инфицированным материалом

Вид контакта	Источник	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 4.47. 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 4.48. 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 + (3TC или FTC) + (AZT, d4T, ABC или ddI) или (RTV 100 мг/сут + TDF)
- 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 или d4T, ABC, TDF или ddI)
- SQV/r + (3TC или FTC) + (AZT, d4T, ABC, TDF или ddI)
- ABC + AZT + 3TC (*Тризивир*)

* Не назначать беременным

Таблица 4.49. 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, азот мочевины крови или креатинин	+	+			
ЗППП (гонорея, *Chlamidia trachomatis*, сифилис)	+	+*	+*	–	–
Гепатит B	+	–	+*	+*	–
Гепатит C	+	–	–	+	+
Беременность	+	+*	+*		
Если произошла ВИЧ-сероконверсия					
Вирусная нагрузка ВИЧ			+	+	+
Тесты на резистентность ВИЧ			+	+	+
Количество лимфоцитов CD4			+	+	+

* При наличии клинических показаний

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

2009 © 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 2008 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 2008 года (Drug Information, 2006), выпускаемого Американской службой больничных формуляров (American Hospital Formulary Service), Бетесда, Мэриленд; «*Настольного справочника врача*» 2008 г. (*Physicians' Desk Reference* 2008); опубликованных тезисов конференций (CROI, IAC, ISAAC, IAS, HIV Pharm Workshop 2007–2008).

КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА

- **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 не валидирована для использования у ВИЧ-инфицированных пациентов.

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

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

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

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

2009 © 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 человека. 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 контроля и профилактики заболеваемости (CDC) и Национальных институтов здоровья (NIH), акушеры и педиатры. При ведении Регистра соблюдается анонимность; после получения сообщения о случае приема АРВ 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 врожденных пороков среди детей, матери которых не принимали АРВ препараты во время беременности, составляет 2,7/100 живорожденных младенцев и 2,09/100 живорожденных младенцев, проживших 7 суток.

2009 © 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 и 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

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- ***Зиаген***
  - Форма выпуска: таблетки 300 мг; раствор для приема внутрь 20 мг/мл
  - Режим приема: 300 мг x2 р/сут или 600 мг x1 р/сут
  - СОЦ: 542 долл. в месяц
- ***Тризивир*:** AZT/ABC/3TC (таблетки 300/300/150 мг)
  - Режим приема: 1 таб. x2 р/сут
  - СОЦ: 1415 долл. в месяц
- ***Эпзиком* (или *Кивекса*):** ABC/3TC (таблетки 600/300 мг)
  - Режим приема: 1 таб. x1 р/сут
  - СОЦ: 945 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: ABC, *Тризивир* и *Эпзиком* в стандартных дозах. На основании ограниченных клинических данных можно назначать ABC в дозе 200 мг x2 р/сут при печеночной недостаточности класса A (5–6 баллов по шкале Чайлда-Пью). 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРЕИМУЩЕСТВА: хорошая переносимость, прием один раз в сутки, прием препарата не зависит от приема пищи.

НЕДОСТАТКИ: реакция гиперчувствительности у 5–8% пациентов. Скрининговое типирование на HLA-B*5701 практически устраняет риск развития этой реакции и должен выполняться перед началом приема препарата (см. стр. 160). Результаты исследований D:A:D и SMART свидетельствуют о том, что прием ABC, возможно, повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. 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 $\log_{10}$–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. табл. 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. Разница была высоко статистически значима ($p = 0{,}003$) и не зависела от входящего в схему третьего препарата (EFV или ATV/r) (www.niaid.nih.gov). В других исследованиях недостаточный вирусологический ответ у пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл зарегистрирован не был.

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., 15-я конференция CROI, 2008 г., тезисы 774)	ABC/3TC/LPV/r	343	48	68%	
	TDF/FTC/LPV/r	345		67%	

* Выше, чем в контрольной группе ($p<0{,}05$)

** 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.

† Вирусная нагрузка <200 копий/мл

ACTG — Группа, проводящая клинические исследования в области лечения СПИДа (США)

CROI — Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ИССЛЕДОВАНИЯ, В КОТОРЫХ ИЗУЧАЛИСЬ ЗАМЕНЫ СХЕМ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ СИМПТОМОВ ЛИПОДИСТРОФИИ

Краткий обзор результатов исследований препарата *Тризивир*. Раньше комбинацию AZT/3TC/ABC (*Тризивир*) предписывалось назначать в качестве начальной схемы АРТ в большинстве стран, в том числе в США (согласно клиническим стандартам DHHS). Это продолжалось вплоть до 2003 года, когда в клиническом исследовании ACTG 5095 было установлено превосходство EFV-содержащих схем ВААРТ по сравнению с *Тризивиром* (*NEJM* 2004; 350:1850). *Тризивир* превосходит другие схемы из трех НИОТ (см. результаты исследования ESS 30009 в табл. 5.4), и в некоторых случаях его применение оправдано, например, у части больных активной формой туберкулеза, а также у некоторых беременных. К недостаткам данной схемы относятся риск развития реакции гиперчувствительности к абакавиру, относительно низкая противовирусная активность по сравнению с рекомендуемыми схемами ВААРТ, режим приема 2 раза в сутки, риск формирования перекрестной резистентности вируса к большому числу НИОТ при длительном приеме на фоне недостаточного вирусологического ответа, побочные эффекты зидовудина, а также отсутствие преимуществ применения комбинации AZT/3TC/ABC вместо комбинации AZT/3TC в качестве базовой комбинации нуклеозидных аналогов в составе схем с EFV (*JAMA* 2006; 296:769).

- **Исследование RAVE:** 105 пациентам, у которых на фоне приема AZT или d4T появились симптомы липоатрофии, эти препараты заменили на TDF или ABC. Через 48 недель у всех участников исследования наблюдалось значимое и сравнимое увеличение объема жировой ткани на конечностях на фоне сохраняющейся супрессии репликации вируса (*AIDS* 2006; 20:2043).
- **EES 40003:** в исследование были включены 104 пациента с гиперлипидемией на фоне приема ИП-содержащей схемы ВААРТ. 52 пациентам ИП заменили на ABC, остальные 52 пациента продолжили лечение по старой схеме. Результаты обследования, проведенного через 28 недель, показали, что в группе пациентов, перешедших на прием ABC, улучшились уровни холестерина, при этом показатели вирусологического ответа, степень тяжести резистентности к инсулину и отношение окружности талии к окружности бедер не изменились (*BMC Infect Dis* 2005; 5:2).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ ABC/3TC В СОСТАВЕ СХЕМ НАЧАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

- **Сравнение комбинаций AZT/3TC и ABC/3TC:** в ходе исследования **CNA 30024** проводилось сравнение эффективности и безопасности этих двух комбинаций, каждая из которых назначалась в сочетании с эфавирензом. В исследование было включено 699 пациентов, ранее не получавших АРВ препараты. По результатам анализа данных всех пациентов, включенных в исследование, в зависимости от исходно назначенного лечения («intent-to-treat» (ITT) анализа), 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** 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. 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.)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **BICOMBO:** в этом исследовании сравнивались комбинации ABC/3TC и TDF/FTC; 333 пациента, получавшие 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 нуклеозидных аналогов (Martinez, 4-я конференция IAS, Сидней, август 2007 г., тезисы WeSS102). 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.
- **HEAT:** сравнение схем ABC/3TC/LPV/r и TDF/FTC/LPV/r; всего в исследовании приняли участие 688 ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов (Smith K., 15-я конференция CROI, 2008 г., тезисы 774). Через 48 недель в обеих группах были получены сопоставимые показатели вирусологического ответа (см. табл. 5.5), сопоставимые показатели частоты возникновения побочных эффектов, служащих основанием для отмены терапии, а также сопоставимые изменения липидного профиля. В группе ABC/3TC был зарегистрирован необъяснимый более выраженный прирост количества лимфоцитов CD4 (медианы прироста составили 201 мкл$^{-1}$ в группе ABC/3TC и 173 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 и TDF/FTC и открытого приема EFV и ATV/r. Комитет по контролю за текущими данными по безопасности (DSMB) прекратил исследование досрочно по причине чрезмерно высокой частоты вирусологической неэффективности среди получавших ABC/3TC по сравнению с получавшими TDF/FTC (15% против 7%; $p < 0{,}003$) (Sax P., XVII Международная конференция по СПИДу, Мехико, 2008 г., тезисы THAB0303). В исследовании HEAT анализ данных, полученных через 96 недель (см. выше), не выявил существенных различий между подгруппами пациентов с исходной вирусной нагрузкой больше 100 000 копий/мл, однако следует отметить, что в исследовании ACTG участвовало существенно больше пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой, чем в исследовании HEAT (797 против 269) (Pappas., XVII Международная конференция по СПИДу, Мехико, 2008 г., тезисы THABO304).

Таблица 5.5. Результаты исследования HEAT через 48 недель

	ABC/3TC	TDF/FTC
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	12%	11%
Снижение СКФ	5%	5%
Предполагаемая РГЧ* к ABC	4%*	1%

* РГЧ = реакции гиперчувствительности (следует отметить, что в данном исследовании пациентам не выполнялось скринингоое типирование на HLA-B*5701)

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 MPAT, то противовирусный эффект препарата значительно снижается, а если количество MPAT 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. При применении абакавира в комбинации с TDF создаются условия для селекции штаммов с мутацией 65R (*Antimicrob Ag Chemother* 2004; 48:1413). Наличие в составе схемы начальной терапии d4T или AZT способствует появлению MPAT, которые снижают активность

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

всех препаратов класса НИОТ. Напротив, мутация K65R препятствует возникновению МРАТ и повышает чувствительность вируса к AZT, d4T и TDF (*AIDS* 2007; 21:405; *JID* 2004; 189:837). Это дополнительный аргумент в пользу начала ВААРТ со схем, включающих комбинации ABC/3TC или TDF/FTC.

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. 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 и 157 912 пациенто-лет наблюдения. Всего было зарегистрировано 517 инфарктов миокарда, 192 из них развились у пациентов, получавших ABC-содержащие схемы ВААРТ. Относительный риск развития ИМ у пациентов, принимающих или недавно принимавших ABC, составил 1,9 (95% ДИ: 1,5–2,5) (*Lancet* 2008; 371:1417). При сравнении полученных в исследовании SMART данных 1019 пациентов, непрерывно получавших ABC-содержащую схему ВААРТ, и данных 2882 пациентов, получавших другие НИОТ, относительный риск возникновения острого инфаркта миокарда составил 4,3, а относительный риск серьезного сердечно-сосудистого нарушения – 1,9 (Lundgren J., 17-я конференция IAC, Мехико, 2008 г., тезисы THAB305). Согласно обновленным данным исследования D:A:D, представленным на конференции CROI 2009 года, относительный риск развития ИМ у пациентов, принимающих или недавно принимавших ABC, составляет 1,68 (Lundgren J., 16-я конференция CROI, Монреаль 2009 г., тезисы 43LB). Необходимо отметить следующие факты: 1) риск сердечно-сосудистых нарушений наблюдался только у пациентов, принимающих ABC или принимавших его в течение предшествующих 6 месяцев; 2) патофизиологический механизм развития сердечно-сосудистых нарушений неясен; 3) в других исследованиях, включая анализ объединенных данных 14 683 получавших или получающих АРТ пациентов (из которых 9639 получали ABC), этот риск не был выявлен (*Lancet* 2008; 371:1413) (однако лишь несколько исследований были сопоставимы по качеству с исследованием D:A:D или располагали сведениями о достаточном количестве сердечно-сосудистых нарушений для того, чтобы их данные можно было использовать для анализа риска).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 83%; алкоголь увеличивает уровни абакавира на 41% (клиническая значимость неизвестна).
- **$T_{1/2}$:** 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). Концентрация в СМЖ составляет 27–33% от концентрации в сыворотке крови.
- **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 реак-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ция развивалась в течение первых 6 недель приема препарата. Клинические проявления реакции гиперчувствительности включают лихорадку (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). По результатам проведенного FDA обзора данных 2670 получавших абакавир участников клинических исследований, частота развития реакции гиперчувствительности, диагностированной согласно критериям, определенным самими исследователями, составила 8% (12-я конференция CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 835); при этом не было ни одного случая смерти пациентов. Однако не исключено, что во многих случаях за реакцию гиперчувствительности принимали побочные эффекты других препаратов или симптомы интеркуррентных заболеваний, поскольку РГЧ к абакавиру в двойном слепом исследовании ACTG 5095 регистрировалась у пациентов, не получающих ABC (7%), практически столь же часто, как и у пациентов, получающих ABC (10%) (*JAMA* 2006; 296:769).

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 начальных исследованиях этот гаплотип был выявлен у 94% пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру и только у 1,7% пациентов контрольной группы (отношение шансов 960; $p<0{,}00001$). У пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру наблюдалась повышенная продукция фактора некроза опухолей (ФНО) моноцитами при инкубации их с абакавиром *ex vivo* (*PNAS* 2004; 101:4180). Типирование на гаплотип HLA-B*5701 сейчас широко проводится в Австралии, Франции и Великобритании, что привело практически к полному устранению риска развития реакции гиперчувствительности к ABC (*CID* 2006; 43:99; *Rev Antivir Ther* 2006; 3:57).

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 табл. 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 полностью отсутствует. Впоследствии было опубликовано сообщение о случае развития РГЧ у пациента с отрицательными результатами скрининга на HLA-B*5701 (*AIDS* 2007; 21:2533), но этот случай не был зарегистрирован должным образом (S. Mallal, частное сообщение, февраль 2008 г.). Во многие официальные рекомендации и, в том числе, в клинические стандарты DHHS в настоящее время включены следующие положения: 1) всем пациентам перед началом приема ABC следует выполнять скрининговый анализ 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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%.

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).

Через несколько часов после возобновления приема абакавира у пациентов с гиперчувствительностью всегда развивается реакция, которая у 20% пациентов может напоминать анафилаксию, с развитием артериальной гипотензии, бронхоспазма и (или) почечной 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 скрининговый анализ на HLA-B*5701 показал 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, им следует 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. 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.

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 (*Antimicrob Ag Chemother* 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 С (не назначать или применять с осторожностью).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности (www.apregistry.com) на 1 января 2009 года, частота врожденных пороков при приеме препарата в первом триместре беременности составила 3,1% (18 случаев на 578 новорожденных). 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). В клинических стандартах DHHS по применению антиретровирусных пре-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

паратов у беременных (июль 2008 г.) абакавир рассматривается как препарат, альтернативный AZT/3TC. Вызывает опасения только риск развития реакции гиперчувствительности, который существенно снижается при отрицательном результате типирования на HLA-B*5701.

АЦИКЛОВИР (Acyclovir) (также фамцикловир и валацикловир)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Зовиракс* (ацикловир, GlaxoSmithKline), *Фамвир* (фамцикловир, Novartis), *Валтрекс* (валацикловир, GlaxoSmithKline). Выпускаются также непатентованные препараты ацикловира.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- **Ацикловир:** капсулы 200 мг по 0,94 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 — 20 долл. за 1 г лиофилизата; мазь 5%: 15 г — 152 долл. (только фирменный препарат) (возможности применения ограничены).
- **Фамцикловир (*Фамвир*):** таблетки 125, 250, 500 мг; 250 мг по 5,04 долл.; 500 мг по 10,14 долл.
- **Валацикловир (*Валтрекс*):** таблетки: 500 мг по 7,02 долл., 1000 мг по 12,75 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 инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, следует проводить ацикловиром, фамцикловиром или валацикловиром, хотя в рекомендациях, составленных другими организациями, при лечении пациентов с иммунодефицитом отдается предпочтение валацикловиру и фамцикловиру (*Lancet* 2001; 353:1513). Ацикловир — единственный препарат этого класса, у которого есть форма для внутривенного введения. Приведенные в табл. 5.7 и 5.8 рекомендации взяты из руководства CDC по лечению инфекций вирусом простого герпеса у ВИЧ-инфицированных 2006 года (*MMWR* 2006; 55[RR–11]:16–20) и составленных CDC и IDSA рекомендаций по лечению инфекций вирусом varicella-zoster у ВИЧ-инфицированных (*MMWR* 2004; 53[RR–15]:42–44). В табл. 5.9 приведены данные по активности разных противовирусных препаратов *in vitro* против вирусов герпеса.

- **Сочетанная инфекция вирусом простого герпеса (ВПГ) и ВИЧ** (см. стр. 373).
- **Герпес половых органов и перианальной области** (см. табл. 5.7)
  - Энцефалит: 10 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 14–21 дня (*Руководство IDSA 2008 г. по лечению энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса*; *CID* 2008; 47:303)

Таблица 5.7. Схемы лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (см. Руководство по лечению заболеваний, передающихся половым путем, *MMWR* 2006; 55[RR-11]: 16–20)

ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ
Рецидивирующий герпес половых органов
▪ Ацикловир 400 мг внутрь х 3 раза в сутки в течение 14 дней, или фамцикловир 500 мг внутрь х 2 раза в сутки в течение 14 дней, или валацикловир 1 г внутрь х 2 раза в сутки в течение 14 дней
Супрессивная терапия
▪ Показания: множественные частые рецидивы (6 и более рецидивов в год); дискордантные пары. Возможно, относительным показанием для супрессивной терапии является большое число половых партнеров. Существует мнение, что супрессивную терапию должны получать все ВИЧ-инфицированные, у которых обнаружены антитела к вирусу простого герпеса 2-го типа ▪ Схемы супрессивной терапии: ацикловир 400–800 мг внутрь х 2 или х 3 раза в сутки, или фамцикловир 500 мг внутрь х 2 раза в сутки, или валацикловир 500 мг внутрь х 2 раза в сутки
Тяжелые формы герпетической инфекции
▪ Ацикловир 5–10 мг/кг в/в каждые 8 часов

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.7. Схемы лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (*продолжение*)

ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ
Инфекция, вызванная резистентными к ацикловиру штаммами ВПГ
▪ Фоскарнет 40 мг/кг в/в каждые 8 часов или 60 мг/кг каждые 12 часов до исчезновения клинических симптомов, или 1% гель цидофовира местно, наносить каждый день в течение 5 дней. Возможна в/в терапия цидофовиром
Беременность
Риск перинатального заражения ▪ Высокий (30–50%), если беременная заражается вирусом простого герпеса незадолго до родов с последующим развитием первого клинического эпизода первичной герпетической инфекции; низкий (<1%) при рецидиве герпетических высыпаний, продолжающемся во время родов ▪ Ацикловир внутрь или в/в для лечения первичного генитального герпеса или тяжелого рецидива генитального герпеса ▪ Беременным, заразившимся вирусом простого герпеса в конце беременности, назначают ацикловир, или проводят кесарево сечение, или и то, и другое

Таблица 5.8. Схемы лечения инфекций, вызванных вирусом *varicella-zoster*
(см. Руководство по лечению заболеваний, передающихся половым путем, *MMWR* 2006; 55[RR-11]: 16–20)

ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ *VARICELLA-ZOSTER* У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ
Опоясывающий лишай
▪ **Обширное поражение или тяжелое течение:** ацикловир 10 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 7–10 дней с переходом на прием препарата внутрь после уменьшения симптоматики (см. ниже) ▪ **Ограниченное поражение по дерматомному типу:** фамцикловир 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней, или валацикловир 1 г внутрь х 3 раза в сутки в течение 7–10 дней ▪ **Некроз сетчатки:** ацикловир 10 мг/кг в/в каждые 8 часов + фоскарнет 60 мг/кг в/в каждые 8 часов

- **Лечение инфекции, вызванной вирусом *varicella-zoster*** (см. табл. 5.8): следует начинать в первые 4 дня или пока появляются новые высыпания (*NEJM* 2002; 347:340)
- **Инфекция вирусом Эпштейна–Барр, волосатая лейкоплакия полости рта.** 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).

Таблица 5.9. 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 табл. 5.10 рекомендации по коррекции дозы ацикловира при почечной недостаточности.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.10. Режимы дозирования ацикловира при почечной недостаточности

Обычная доза	Клиренс креатинина	Режим дозирования
200 мг 5 раз в сутки	>10 мл/мин	200 мг х 5 раз в сутки
	10 мл/мин	200 мг каждые 12 ч
800 мг 5 раз в сутки	10–50 мл/мин	800 мг каждые 8 ч
	<10 мл/мин	800 мг каждые 12 ч
5–10 мг/кг в/в каждые 8 ч	25–50 мл/мин	5–10 мг/кг каждые 12 ч
	10–25 мл/мин	5–10 мг/кг каждые 24 ч
	<10 мл/мин или гемодиализ	5 мг/кг каждые 24 ч

- **Фамцикловир.** Клиренс креатинина 40–59 мл/мин = 500 мг каждые 12 ч; 20–39 мл/мин = 500 мг каждые 24 ч; <20 мл/мин = 250 мг каждые 24 ч (в дни гемодиализа принимать после окончания сеанса гемодиализа)
- **Валацикловир.** Клиренс креатинина 30–49 мл/мин = 1 г каждые 12 ч; 10–29 мл/мин = 1 г каждые 24 ч; <10 мл/мин = 500 мг каждые 24 ч (в дни гемодиализа принимать после окончания сеанса гемодиализа)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **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.
- Ацикловир и валацикловир хорошо переносятся большинством пациентов.

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 700 женщин, получавших ацикловир во время беременности), прием ацикловира во время беременности не приводит к увеличению частоты пороков развития плода (*MMWR* 1993; 42:806). Как указано в приведенной выше табл. 5.7, CDC рекомендует применять ацикловир во время беременности при тяжелых обострениях инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, и при инфекциях, вызванных вирусом *varicella-zoster*. Это препарат выбора для лечения герпетических инфекций 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.

АЛБЕНДАЗОЛ (Albendazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Албенза* (GlaxoSmithKline)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 200 мг по 1,65 долл.

ПОКАЗАНИЯ И РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: микроспоридиоз, за исключением инфекций, вызванных *E. bieneusi* или *V. 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

месяцев (*Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков*; http://AIDS info.nih.gov).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: см. стр. 381. 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), однако препарат неактивен в отношении *Enterocytozoon bieneusi*, который является возбудителем микроспоридиоза у больных СПИДом в 80% случаев. Уточнить вид возбудителя можно при помощи электронной микроскопии или методом ПЦР. Албендазол применяют также при диссеминированном микроспоридиозе и внутриглазной инфекции *E. cuniculi* (*Int J Med Microbiol* 2005; 294:529).

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 (боли 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 ВААРТ.

АЛПРАЗОЛАМ (Alprazolam)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Ксанакс* (Pharmacia) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ (непатентованный препарат): таблетки: 0,25 мг по 0,70 долл., 0,5 мг по 0,83 долл., 1 мг по 1,15 долл., 2 мг по 1,96 долл.; таблетки с медленным высвобождением активного вещества: 0,5 мг по 2,15 долл., 1 мг по 2,67 долл., 2 мг по 3,55 долл., 3 мг по 5,32 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: бензодиазепин; входит в перечень препаратов строгой отчетности, категория IV

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Тревога:** 0,25–0,5 мг 3 раза в сутки или 0,5–2 мг (таблетка с медленным высвобождением) 1 раз в сутки; при необходимости дозу увеличивают каждые 3–4 дня до максимальной суточной дозы 4 мг.
- **Снижение дозы или постепенная отмена препарата:** снижать дозу не более чем на 0,5 мг с трехдневным интервалом; некоторые специалисты предлагают снижать дозу на 0,25 мг каждые 3–7 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90%.
- **$T_{1/2}$:** 11 часов, увеличивается при ожирении и нарушении функции печени.
- **Выведение:** метаболизируется изоферментом печени 3A4 системы цитохрома P450 и выделяется почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: см. «Бензодиазепины» (табл. 5.18). Судорожные припадки, делирий и проявления синдрома отмены при быстром снижении дозы или резком прекращении приема препарата. На фоне действия препарата возможна амнезия. Проявления синдрома

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

отмены развиваются через 18–72 часа после резкого прекращения приема препарата. Судорожные припадки обычно развиваются через 24–72 часа после резкого прекращения приема препарата.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. При одновременном приеме с другими веществами, угнетающими ЦНС, в том числе с алкоголем, происходит усиление угнетающего воздействия на ЦНС. Дисульфирам и циметидин увеличивают период полувыведения алпразолама. При одновременном приеме алпразолама и некоторых усиленных ритонавиром ИП уровни алпразолама сначала повышаются, но в дальнейшем могут стабилизироваться на более низком уровне. Применять с осторожностью.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: серьезные психические заболевания, употребление наркотиков, алкоголизм, открытоугольная глаукома, припадки, тяжелые нарушения функции печени в анамнезе.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Способен причинить вред плоду. Противопоказан. Возможно, вызывает расщелины губы («заячья губа») и пороки сердца.

АМФОТЕРИЦИН В (Amphotericin B)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: парентеральная форма – непатентованные; форма для перорального применения больше не выпускается, однако может быть приготовлена в аптеке.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: *Фунгизон*, флаконы по 50 мг—24,50 долл. за флакон; *Абельцет* – 240 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. табл. 5.11)**.** В последние годы применение препарата было резко ограничено в связи с его высокой нефротоксичностью и возможностью замены на другие препараты, в том числе на позаконазол, вориконазол, каспофунгин и липидные формы амфоте-

Таблица 5.11. Применение препаратов амфотерицина для лечения оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных (Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков; http://AIDS info.nih.gov).

Микозы	Препарат выбора	Схемы применения амфотерицина В
Аспергиллез	Вориконазол	Амфотерицин В 1 мг/кг/сут в/в или Липидная форма амфотерицина В 5 мг/кг/сут в/в
Кандидоз		Амфотерицин В 0,3 мг/кг/сут в/в или
▪ Стоматит	Азолы Эхинокандины	Амфотерицин В в форме суспензии 100 мг/мл, 1 мл х4 раза в день (прополоскать рот и проглотить)
▪ Эзофагит	Азолы Эхинокандины	Амфотерицин В 0,3–0,7 мг/кг/сут в/в Липидная форма амфотерицина В 3–5 мг/кг/сут в/в
Кокцидиоидомикоз		
▪ Легкой и умеренной степени тяжести	Азолы	Амфотерицин В 0,7–1,0 мг/кг/сут в/в Липидная форма амфотерицина В 4–6 мг/кг/сут в/в
▪ Тяжелой степени (без поражения менингеальных оболочек)	Амфотерицин В	до клинического улучшения, затем назначить азолы
▪ Менингит	Флуконазол	Амфотерицин В интратекально при неэффективности азолов
Криптококкоз		Амфотерицин В 0,7 мг/кг/сут в/в
▪ Менингит	Амфотерицин В + флуцитозин	Липидная форма амфотерицина В 4–6 мг/кг/сут в/в Фаза индукции: 2 недели
Гистоплазмоз		Липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг/сут в/в
▪ От легкой до умеренной степени тяжести	Итраконазол	Альтернативная схема: амфотерицин В 0,7 мг/кг/сут в/в или липидная форма амфотерицина В 5
▪ От умеренной степени тяжести до тяжелой степени (без поражения менингеальных оболочек)	Амфотерицин В	мг/кг/сут в/в Продолжительность курса лечения: 2 недели или до клинического улучшения
▪ Менингит	Амфотерицин В	Липосомальный амфотерицин В 5 мг/кг/сут в/в в течение 4–6 недель
Пенициллиоз		
▪ Не острое течение	Итраконазол	
▪ Острое течение	Амфотерицин В	Амфотерицин В 0,6 мг/кг/сут в/в в течение 2 недель

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

рицина. 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.

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: 5 мл x 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.

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.

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.

- Озноб обычно появляется через 1–3 часа и длится до 4 часов после инфузии. Для уменьшения озноба 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 >40 мг/дл и креатинина >3 мг/дл следует уменьшить дозу или отменить препарат, заменив его на менее токсичную 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 нефротоксическими лекарственными препаратами — аминогликозидами, цисплатином, циклоспорином, возможно, тенофовиром, фоскарнетом, цидофовиром, метоксифлураном, ванкомицином; одновременное применение с кортикостероидами и диуретиками усугубляет гипокалиемию. Способен усиливать токсическое действие дигоксина, провоцируя гипокалиемию.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Липидные формы амфотерицина B:

- ***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 более новые 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 11 долл. в сутки, тогда как лечение липидными формами амфотерицина B (в стандартных дозах) будет стоить уже 400–1300 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). Относительные преимущества липидных форм амфотерицина B приведены в табл. 5.12.

Таблица 5.12. 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	5 мг/кг/сут	3–5 мг/кг/сут
C_{max} (мкг/мл)	0,5–2	3,1	1,7	83
Обычная стоимость (средняя оптовая цена)	11 долл./сут	400–500 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%
Уровень креатинина более чем в 2 раза превышает исходный	30–50%	10–25%	15–20%	19%

* Данные о побочных реакциях препаратов основаны на результатах сравнительных исследований Амбизома и амфотерицина, а также Амфотека и амфотерицина.

АМПРЕНАВИР (Amprenavir, APV)

Ампренавир больше не выпускается, за исключением раствора для приема внутрь (15 мг/мл) и капсул (50 мг). См. «Фосампренавир», стр. 239.

АНАДРОЛ (Anadrol) — см. Оксиметолон (стр. 295)

АНКОБОН (Ancobon) — см. Флуцитозин (стр. 236)

АНДРОГЕЛЬ (AndroGel) — см. Тестостерон (стр. 239)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

АТИВАН (Ativan) — см. Лоразепам (стр. 272)

Атазанавир (Atazanavir, ATV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Реатаз* (Bristol-Myers Squibb)

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 x1 раз в сутки (только пациентам, ранее не получавшим ИП); ATV/r — 300/100 мг x1 раз в сутки (предпочтительно). В комбинациях с TDF и EFV следует назначать ATV/r (атазанавир, усиленный ритонавиром), например, ATV/r 400/100 мг/сут + EFV.
- **СОЦ:** 1029 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, получающих гемодиализ, 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.)

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.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при комнатной температуре, 15–30°C.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-272-4878 (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 (*J Antimicrob Chemother* 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). Пациентам, у которых 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 атазанавира.
- 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%. Особые требования к составу пищи отсутствуют.
- Заболевания печени: см. ниже указания по коррекции доз препарата (в разделе о фармакокинетике препарата).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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) единственная основная мутация резистентности к атазанавиру (I50L) не обеспечивает перекрестной резистентности к остальным ИП (если ATV усилен ритонавиром); (5) в целом хорошо переносится (вызывает мало побочных эффектов со стороны ЖКТ); (6) в исследовании CASTLE была установлена терапевтическая эквивалентность ATV/r и LPV/r у пациентов, ранее не получавших АРТ.

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 и EFV.

Таблица 5.13. Клинические исследования ATV в группах пациентов, ранее не получавших АРТ, и в группах пациентов после вирусологической неэффективности лечения

Исследование	Схема	*N*	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка	
				<50 копий/мл	<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/3TC/AZT	181	48	33%	67%
	NFV/3TC/AZT	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 и 48-я конф. ICAAC 2008, тезисы 125od)	ATV/r (300/100 мг/сут)/TDF/FTC	440	96	74%	—
	LPV/r (400/100 мг x2p/сут)/TDF/FTC	443		68%**	—
BMS 089 Пациенты, ранее не получавшие АРТ (Конф. IAS, 2007 г., тезисы WePeBo24)	ATV/3TC/d4T	105	96	55%	70%
	ATV/r/3TC/d4T	95		65%	75%
ALERT Пациенты, ранее не получавшие АРТ (*AIDS Res Ther* 2008; 5:5)	ATV/r/TDF/FTC	48	48	75%	79%
	FPV/r (1400/100 мг)/TDF/FTC	24		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 ВААРТ, включавших 1 ИП (*AIDS* 2006; 20:711)	ATV/r (300/100 мг x1 p/сут) + 2 НИОТ	120	48‡	56%	—
	LPV/r + 2 НИОТ	123		58%	—
	SQV (1200 мг 1 p/сут) + ATV (400 мг x1 p/сут) + 2 НИОТ	115		38%**	—
AI 424-009 После неэффективности АРТ (AIDS 2003; 17:1339)	ATV/SQV (400/1200 мг x1 p/сут) + 2 НИОТ	34	48	—	41%
	ATV/SQV (600/1200 мг x1 p/сут) + 2 НИОТ	28		—	29%
	SQV/RTV (400/400 мг x2 p/сут) + 2 НИОТ	23		—	35%

* 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).

** Статистически значимая разница по сравнению с группой пациентов, получавших препарат(ы) сравнения.

† Снижение более чем на 1 $\log_{10}$ копий/мл или до уровня <400 копий/мл.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Исследования с участием пациентов, ранее не получавших АРТ:** см. табл. 5.13.
- **Исследования, в которых изучались последствия замены одной схемы АРТ на другую.** По результатам двух исследований, в которых в общей сложности приняли участие 288 пациентов с гиперлипидемией, возникшей на фоне приема ИП-содержащих схем АРТ, переход на схему АРТ, содержащую атазанавир, приводил к значимому снижению уровней холестерина и триглицеридов через 3–6 месяцев от начала приема атазанавира (12-я конференция CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 850 и 858; Moyle G., 11-я конференция EACS, Мадрид, 2007 г., тезисы PS 5/6).
- **Исследование, в котором изучалась эффективность атазанавира в отношении поддержания ранее достигнутого низкого уровня вирусной нагрузки.** Исследование ACTG по протоколу 5201 – открытое пилотное исследование в одной группе испытуемых для оценки эффективности ATV/r в дозе 300/100 мг 1 раз в сутки в качестве монотерапии у пациентов, у которых ранее был достигнут низкий уровень вирусной нагрузки (<50 копий/мл), сохраняющийся в течение ≥48 недель на фоне приема ИП-содержащей схемы ВААРТ (*JAMA* 2006; 296:806). Через 24 недели у 31 из 34 пациентов (91%) отмечался стойкий вирусологический ответ на терапию. Исследование на резистентность к препаратам штаммов ВИЧ, выделенных у трех пациентов с вирусологической неэффективностью лечения, не выявило мутаций резистентности к ИП.
- **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 влияние ритонавира на липидный баланс; однако исследование было недостаточно мощным, чтобы выявить разницу в вирусологических результатах терапии (*JAIDS* 2008; 47:161) (см. табл. 5.14).

Таблица 5.14. 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%

По результатам исследования были сделаны выводы о том, что терапия усиленным ритонавиром ATV превосходит терапию не усиленным ритонавиром ATV по вирусологической (доле пациентов, у которых была достигнуто снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл) и иммунологической (приросту количества лимфоцитов CD4) эффективности, но в то же самое время в значительно большей степени влияет на 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.** Это долгожданное исследование, в котором сравнивались ATV/r (300/100 мг x1 раз в сутки) и LPV/r (400/100 мг x 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 (74% против 72%) и ожидаемые лучшие результаты в отношении влияния на липидный баланс

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

в группе, получавшей ATV/r (Molina, 15-я конференция CROI, Бостон, 2008 г., тезисы #37). Эти различия не были статистически значимыми. Интересно, что ATV/r был одинаково эффективен в подгруппах пациентов с разным исходным количеством лимфоцитов CD4, а вот частота вирусологического ответа на схему с LPV/r у пациентов с исходно низким количеством лимфоцитов CD4 была ниже (63% против 78% при исходном количестве лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$). Результаты исследования, полученные через 96 недель, были представлены на конференции ICAAC 2008 года. Они продемонстрировали преимущество ATV/r по вирусологической эффективности (см. табл. 5.15).

Таблица 5.15. Исследование CASTLE: сравнение эффективности ATV/r и LPV/r у ранее не получавших АРТ пациентов — результаты через 96 недель (Molina J., 48-я конференция ICAAC, 2008 г., тезисы 12159d)

	ATV/r n=443	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)	+68	+290
Липиды крови (% повышения)		
▪ Холестерин	+16%	+29%
▪ Холестерин ЛПНП	+32%	+40%
▪ Триглицериды	+23%	+49%
Отмена АРТ по причине побочных эффектов	3%	5%

* $p < 0,05$

- **Неэффективность нескольких схем ВААРТ.** В исследовании **BMS 045** пациенты, у которых были неэффективны две и более схемы ВААРТ, включавшие ≥1 ИП, НИОТ или ННИОТ, были рандомизированы на две группы. Первая группа получала TDF + НИОТ + LPV/r (400/100 мг x2 раза в сутки), вторая группа получала TDF + НИОТ + ATV/r (300/100 мг x1 раз в сутки) (*AIDS* 2006; 20:711). По результатам обследования испытуемых через 96 недель было установлено, что антиретровирусный эффект этих схем был сопоставим, однако у пациентов, получавших ATV/r, наблюдалось уменьшение гиперлипидемии и реже возникала диарея 2–4 степени тяжести по классификации побочных эффектов по сравнению с группой LPV/r. Результаты исследования приведены ниже.

Схема	*N*	Вирусная нагрузка (через 96 недель)	Вирусная нагрузка при наличии >4 мутаций резистентности к ИП	Холестерин/ триглицериды
ATV/r, 300/100 мг x1 р/сут	120	-2,3**	-1,7**	-7%/-2%
LPV/r, 400/100 мг x2 р/сут	123	-2,1**	-1,8**	+9%/+30%*

* Значимо более выраженный эффект.

** Вирусная нагрузка $\log_{10}$ копий/мл

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. В присутствии ATV/r происходит селекция 13 мутаций: **10F/I/V**, **16E**, **33F/I/V**, **46 I/L**, 54L/V/M/T, **60E**, 62V, 71I/T/L, 82A/T, **84V**, **85V**, 90M, 93L. Семь мутаций, выделенных жирным шрифтом, учитываются при оценке резистентности вируса к ATV по балльной шкале. Вирусологический ответ на схемы ВААРТ, 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 10C/I/V, 32I, 34I, 34Q, 46I/L, 53L, 54 A/M/V, 82 A/F/T и 84V; наличие двух мутаций из этого перечня снижают частоту вирусологического ответа с >90% до 75%, а наличие трех и более мутаций снижают частоту вирусологического ответа до 0% (*Topics HIV Med 2*008; 16:62). Третья 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. Нали-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

чие одной, двух или трех мутаций из этого списка снижает частоту вирусологического ответа до 67%, 6% и 0% соответственно. 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) (*Antimicrob Ag Chemother* 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* (*Antimicrob Ag Chemother* 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 (*Antimicrob Ag Chemother* 2007; 51: 335) .
- **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.

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 (12-я конференция CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 645). Повышение уровня билирубина до уровня ≥0,3 мг/дл служит косвенным признаком хорошего соблюдения режима приема атазанавира (*AIDS* 2005;19:1700).
- **Редкие побочные эффекты:** расстройство ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе), сыпь, 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 x1 раз в сутки в рамках клинических исследований, наблюдалось незначительное увеличение интервала PR в среднем на 3 мсек 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, 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Метаболические осложнения и липодистрофия:** стандартные дозы ATV и ATV/r, по-видимому, оказывают незначительное влияние на уровни липидов в крови или вообще не влияют на них (*AIDS* 2006; 20:711; *JAIDS* 2005; 39:174). Атазанавир также оказывает незначительное влияние или вообще не влияет на резистентность тканей к инсулину (*AIDS* 2006; 20:1813). Неясно, способствует ли атазанавир увеличению объема жировых отложений (*CID* 2006; 42:273; *J HIV Ther* 2004; 9:41). В одном исследовании, в котором оценивались объемы подкожной и висцеральной жировой клетчатки, было установлено, что прием ATV в течение 48 недель оказывает минимальный эффект на перераспределение жировой ткани (*CID* 2006; 42:273).
- **Крайне редкие побочные эффекты:** сообщалось об одном случае развития интерстициального нефрита (*Am J Kidney Dis* 2004; 44:e81).

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: нет.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **ATV/r не следует назначать одновременно с астемизолом, алфузозином, бепридилом, цизапридом, эрготамином, невирапином, флутиказоном, индинавиром, хинидином, иринотеканом, ловастатином, мидазоламом*, пимозидом, ингибиторами протонной помпы, пропафеноном, флекаинидом, амиодароном, рифампином, симвастатином, триазоламом, препаратами зверобоя, ранолазином и терфенадином.**
- **Коррекция доз** (атазанавир применять в стандартных дозах, если не указано иное). **Рифабутин:** 150 мг через день или 3 раза в неделю. **Кларитромицин:** повышает AUC кларитромицина на 94% и может вызвать удлинение интервала QTc; применять кларитромицин в половинной дозе или заменить его азитромицином. **Оральные контрацептивы:** ↑AUC эстрадиола на 48% и ↑AUC норэтиндрона 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 применение другого метода контрацепции. **Статины:** предпочтительно 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 мониторинг терапевтических концентраций). **Дилтиазем:** ↑ AUC дилтиазема 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. **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

* Противопоказан одновременный прием **мидазолама внутрь.** Мидазолам можно вводить в/в при условии тщательного медицинского наблюдения.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

с ATV/r отслеживать проявления синдрома отмены. **Паклитаксел, репаглинид:** концентрации этих препаратов могут увеличиваться при одновременном назначении с ATV. Применять под тщательным медицинским контролем.

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)	↓ 34%	Не изменяется	ddI EC — принимать натощак, а ATV во время еды. Стандартные дозы.
TDF	↑ 24%	↓ 25%	Назначать ATV/r 300/100 мг x1p/сут + TDF 300 мг x1p/сут
EFV	Не изменяется	↓ 74%	Назначать ATV/r 400/100 мг x1p/сут во время еды + EFV 600 мг/сут. Не назначать одновременно пациентам, которые ранее получали другие схемы АРТ.
NVP	↑ Cmin 46%	↓ Cmin 41%	Не назначать одновременно
ETR	↑ 30–50%	↓ 14%	Не назначать одновременно; клиническая значимость не установлена
MVC	↑ в 3,6 раза	—	Назначать MVC 150 мг x2p/сут + ATV или ATV/r в стандартной дозе
DRV	Не изменяется	Не изменяется	ATV 300 мг x1p/сут + DRV/r в стандартной дозе
FPV	↑ 78%	↓ 33%	Недостаточно данных
LPV/r	Не изменяется	↑ 45%	LPV/r 400/100 x2p/сут + ATV 300 x1p/сут
SQV	↑ 449%	Не измерялась	Недостаточно данных; плохой клинический ответ
IDV	—	—	Не назначать одновременно — гипербилирубинемия
RAL	↑ 41%	—	Назначать в стандартных дозах
TPV/r	↑ 11%	↓ 39%	Не назначать одновременно

- **ННИОТ:** EFV и NVP ускоряют клиренс атазанавира, поэтому в комбинации с ними следует назначать ATV в полной дозе, усиленный ритонавиром (ATV/r 400/100 мг x1 раз в сутки) + EFV и NVP в стандартных дозах (*Eur J Clin Pharmacol* 2006; 52:523). ETR уменьшает AUC атазанавира и Cmin на 14% и 38% соответственно; AUC этравирина ↑ 30%. Производитель рекомендует воздержаться от одновременного применения, однако клиническая значимость не установлена. Не следует назначать одновременно с NVP.
- **Тенофовир:** снижает AUC атазанавира на 25% и повышает AUC тенофовира на 24% (*Antimicrob Ag Chemother* 2004; 48:2091); назначать тенофовир 300 мг x1 раз в сутки + ATV/r 300/100 мг x1 раз в сутки.
- **ddI:** лекарственные формы диданозина, содержащие буферные вещества, вызывают существенное снижение уровней атазанавира; прием атазанавира во время еды уменьшает AUC диданозина на 34%. Принимать ddI EC (в кишечнорастворимой оболочке) натощак, а атазанавир во время еды.
- **Другие антиретровирусные препараты:** см. табл. 5.16.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B; данных по безопасности или фармакокинетике ATV и ATV/r у беременных, полученных в ходе клинических исследований, крайне мало. Согласно этим данным, по-видимому, следует назначать стандартные дозы препарата (*AIDS* 2007; 21:2409; Natha M., 14-я конференция CROI, 2006 г., тезисы #750). Неизвестно, влияет ли повышение уровня непрямого билирубина у матери на частоту развития гипербилирубинемии у новорожденных, однако следует заметить, что другие ИП плохо проникают через плаценту. Согласно заключению экспертной группы DHHS, данных о безопасности и фармакокинетике препарата пока недостаточно, чтобы рекомендовать применение ATV во время беременности (клинические стандарты DHHS по применению антиретровирусных препаратов во время беременности, июль 2008 г.).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

АТОРВАСТАТИН (Atorvastatin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Липитор* (Pfizer)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 10 мг — 3,34 долл., 20 мг — 4,77 долл., 40 мг — 4,77 долл. и 80 мг — 4,77 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: статин (ингибитор ГМГ-КоА редуктазы).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. См. стр. 133. 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 ВААРТ. Также для лечения вызванной ИП гиперлипидемии рекомендуется применять правастатин или розувастатин. Как правило, 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.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА. Липидный спектр 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.
- **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 атор-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

вастатина 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; 941,96 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).

- **Лечение пневмоцистной пневмонии:** 750 мг (5 мл) x 2 раза в сутки во время еды в течение 21 дня.
- **Профилактика пневмоцистной пневмонии:** 1500 мг x 1 раз в сутки или 750 мг x 2 раза в сутки во время еды.
- **Лечение токсоплазмоза (альтернативная схема):** 1500 мг внутрь x 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 x4 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.

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 в 4% случаев).

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).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Не оказывает тератогенного действия в экспериментах на животных; данных о применении у беременных мало.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Атрипла — см. Эфавиренз (стр. 209), **Эмтрицитабин** (стр. 218), **Тенофовир** (стр. 313)

АВЕНТИЛ (Aventyl) — см. Нортриптилин (стр. 293)

АЗИТРОМИЦИН (Azithromycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Зитромакс* (Pfizer)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 250 мг — 7,78 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 х 4 дня) — 63,63 долл.; *Zmax* (для лечения одной дозой) 2 г/60 мл; *Tri-Pak*, в котором содержится 3 таблетки (500 мг х 3 дня) для лечения обострений бронхита — 63,63 долл.; флакон 500 мг для в/в введения — 35,83 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-869-9979

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: макролид

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: см. табл. 5.17 ниже.

Таблица 5.17. 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 x1 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 x1 раз в сутки в течение ≥2 дней (в условиях стационара), затем 500 мг внутрь x1 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 или 1,2 г (2 таблетки по 600 мг) внутрь однократно
Гонококковый уретрит или цервицит	2 г внутрь однократно (плохая переносимость со стороны ЖКТ)
Токсоплазмоз	900–1200 мг внутрь x1 раз в день + пириметамин 200 мг внутрь однократно, затем 50–75 мг в сутки + лейковорин 10–20 мг x1 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.

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*, *N. gonorrheae*, *T. pallidum*, *T. gondii*. Вызывают опасения высокие и продолжающие расти показатели заболеваемости инфекциями, вызываемыми резистентными к макролидам штаммами *S. pneumoniae*, в США, а также в Испании и Азии, где эти показатели еще выше (*Antimicrob Ag Chemother* 2002; 297:1016; *JID* 2000; 182:1417; *Antimicrob Ag Chemother* 2002; 46:265; *Antimicrob Ag Chemother* 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*. Тем не менее, сообщалось о нескольких случаях вспышек пневмококковой бактериемии (*CID* 2002; 35:556). В одном исследовании было показано, что при бактериемии, вызванной комплексом *Mycobacterium avium* (MAK), 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

же эффективен, как и бензилпенициллин (2,4 млн Ед внутримышечно однократно), при лечении раннего сифилиса (*New Engl J Med* 2005; 353:1236). Исследования, проведенные совсем недавно, выявили резкий подъем резистентности *T. pallidum* к азитромицину в Сан-Франциско, с 0% до 56% в 2004 году (*CID* 2006; 42:337).

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 — 14% случаев. 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. 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.

АЗИДОТИМИДИН (AZT) — см. Зидовудин (стр. 348)

БАКТРИМ (BACTRIM) — см. Триметоприм-сульфаметоксазол (стр. 341)

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ (Benzodiazepines)

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.

- **Зависимость:** в случаях превышения стандартных доз или при длительном ежедневном применении в терапевтических дозах.
- **Злоупотребление:** наиболее часто у лиц, злоупотребляющих алкоголем и другими психоактивными веществами.
- **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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 и делавирдином противопоказан.

ВЫБОР ПРЕПАРАТА И РЕЖИМА ПРИМЕНЕНИЯ. Выбор препарата в основном зависит от показаний и фармакокинетических свойств (см. табл. 5.18). Лекарства с быстрым началом действия желательно назначать при необходимости временного облегчения симптомов тревоги.

Таблица 5.18. Сравнительные данные по бензодиазепинам

Препарат	Торговое название	Тревога	Бессонница	Tmax (часы)	Средний $T_{1/2}$ (часы)	Лек. форма Дозы	Режим приема
Хлордиазепоксид	*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 одновременно с ATV, ИП, DLV. Пациентам, получающим ATV, TPV/r или LPV/r, можно ввести мидазолам однократно внутривенно под тщательным медицинским наблюдением.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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.

БИАКСИН (Biaxin) — см. Кларитромицин (стр. 188)

БУПРОПИОН (Bupropion)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Веллбутрин*, *Веллбутрин SR*, *Веллбутрин XL*, *Зибан* (GlaxoSmithKline) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 75 мг — 0,72 долл., 100 мг — 0,96 долл., 150 мг (лекарственная форма с замедленным высвобождением) — 1,87 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 x1 раз в сутки в течение 4 дней, затем 300 мг x1 раз в сутки (в форме XL — пролонгированного действия) или 150 мг x2 раза в сутки (в форме SR — с замедленным высвобождением); 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.
- **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)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 5 мг — 1,14 долл., 10 мг — 1,99 долл., 15 мг — 2,98 долл., 30 мг — 4,36 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 x3 раза в сутки; дозу увеличивают на 5 мг/сут каждые 2–4 дня. Стандартная терапевтическая суточная доза—15–30 мг, 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.
- **$T_{1/2}$**: 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, по эффективности предупреждения приступов тревоги сравним с бензодиазепинами (однако неэффективен для купирования острых приступов тревоги). Тем не менее, побочные реакции со стороны ЦНС являются до некоторой степени непредсказуемыми, 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).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B.

КАСПОФУНГИН (Caspofungin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Кансидас* (Merck)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флакон, содержащий 50 мг — 422,12 долл., 70 мг — 422,12 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 у пациентов с непереносимостью вориконазола или амфотерицина B; (2) кандидемия и другие тяжелые инфекции, вызванные *Candida*, включая кандидозный эзофагит, рефрактерный и резистентный к препаратам группы азолов. Препарат одобрен FDA для лечения кандидозного стоматита и фарингита,

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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.

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 и мочевые пути.
- **Выведение:** метаболизируется с помощью гидролиза и ацетилирования; <2% выводится в неизмененном виде с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. У препарата отличный профиль безопасности. Нечастые или редкие побочные эффекты включают сыпь, отек лица, тошноту, рвоту, головные боли, лихорадку, флебиты, гипокалиемию, повышение активности щелочной фосфатазы. Редко наблюдаются симптомы, связанные с выбросом гистамина – сыпь, лихорадка, зуд и чувство жара.

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.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Эмбриотоксичен (нарушения развития скелета у крыс и кроликов); опыт применения у человека ограничен. Предпочтительнее назначать амфотерицин B.

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, 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 эффект ожидается (*Arch Intern Med* 1998; 158:957). Местное лечение высыпаний, вызванных резистентным к ацикловиру вирусом простого герпеса (*J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:887). Был ус-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

пешно применен для лечения вызванных ВПЧ кожных папилломатозных разрастаний, уродующих больного (*J Am Acad Dermatol* 2006; 55:533). Исследования попыток применения препарата для лечения прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) не увенчались успехом (*AIDS* 2008; 22:1759).

- **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*.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. В одном исследовании из серии клинических исследований, посвященных офтальмологическим заболеваниям у больных СПИДом (Studies of the Ocular Complications of AIDS — SOCA), в котором проводилось сравнение клинических исходов лечения цидофовиром и отсутствия противоцитомегаловирусного лечения у пациентов с цитомегаловирусным ретинитом, 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 нефротоксическими 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.
  - 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 (*J Antimicrob Chem* 2007; 60:193). Ран-

* 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ним 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, или принимая пробенецид на полный желудок (*Ann Intern Med* 1997; 126:257).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Нельзя назначать одновременно с потенциально **нефротоксическими 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** и **зидовудина**.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие при введении крысам и кроликам. Не рекомендуется применять во время беременности.

ЦИПРОФЛОКСАЦИН (Ciprofloxacin) — см. «Фторхинолоны» (см. табл. 5.40)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Ципро* (Bayer) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Таблетки: 250 мг, 500 мг — 6,42 долл., 750 мг — 6,73 долл.; 500 мг XR (пролонгированного действия) — 10,90 долл.; 1000 мг XR (пролонгированного действия) — 12,40 долл. Флаконы для в/в применения: 400 мг — 6,00 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: фторхинолон

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Инфекции дыхательных путей:** 500–750 мг внутрь x2 раза в сутки в течение 7–14 дней; инфекция, вызванная *P. aeruginosa*: 750 мг внутрь x2 раза в сутки или 400 мг в/в каждые 8 часов в течение не менее 14 дней.
- **Гонорея:** 500 мг однократно (в некоторых географических зонах распространены штаммы гонококков, устойчивые к фторхинолонам).
- ***M. avium:*** 500–750 мг внутрь x2 раза в сутки (в качестве альтернативы или в качестве третьего или четвертого препарата при тяжелом заболевании).
- **Туберкулез:** 500–750 мг внутрь x2 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 x2 раза в сутки в течение 7–14 дней при заболеваниях легкой и умеренной 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 x2 раза в сутки в течение 3–7 дней (препарат первой линии); неосложненные инфекции мочевыводящих путей: ципрофлоксацин XR 500 мг x1 раз в сутки в течение 3 дней.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Диарея путешественников:** 500 мг внутрь x2 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 по активности против *S. pneumoniae* левофлоксацину и моксифлоксацину. 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) и *C. jejuni* (*CID* 2001; 32:1201). Вызывает озабоченность распространение резистентных к фторхинолонам штаммов *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae* и *Salmonella*.

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). По-видимому, это заболевание способны провоцировать все препараты данного класса; 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, из которых 25% 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**.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ. Фторхинолоны 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: 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 **содержащих буферные вещества формах диданозина**; ахлоргидрия желудочного сока на всасывание препарата не влияет. Принимать препарат следует за 2 часа до приема содержащих катионы препаратов и пищевых продуктов

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. 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 анома-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

лий плода. Применение может быть оправдано при тяжелой МАК-инфекции или при полирезистентной форме туберкулеза.

КЛАРИТРОМИЦИН (Clarithromycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Биаксин* (Abbott Laboratories) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Таблетки: 250 мг — 6,19 долл., 500 мг — 6,19 долл., 500 мг пролонгированного действия — 6,62 долл. (для приема 1 раз в сутки). Суспензия: 250 мг/5 мл по цене 82,92 долл. за 100 мл.

Таблица 5.19. Показания к применению и режимы приема кларитромицина

Показания	Режим приема препарата*
Фарингит, синусит, отит, пневмонит, инфекции кожи и мягких тканей†	250–500 мг внутрь x2 раза в сутки или 1 г (2 таблетки пролонгированного действия) x1 раз в сутки
Профилактика инфекции *M. avium* (МАК-инфекции)†	500 мг внутрь x2 раза в сутки (*Руководство IDSA/NIH/CDC 2008 г.*)
Лечение инфекции *M. avium* (МАК-инфекции)† (плюс этамбутол ± моксифлоксацин или рифабутин)	500 мг внутрь x2 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 x2 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: макролид

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Кларитромицин — высокоэффективный препарат для лечения и профилактики МАК-инфекции (*NEJM* 1996; 335:385; *CID* 1998; 27:1278). Кларитромицин превосходит азитромицин при лечении бактериемии при МАК-инфекции; средняя продолжительность бактериемии на фоне лечения составляет 4,4 недели против >16 недель (*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* (20–30% штаммов *S. pneumoniae* и 40% резистентных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в большинстве регионов США, резистентны к кларитромицину), чувствительные к эритромицину штаммы *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; *Antimicrob Ag Chemother* 2001; 45:2147; *Antimicrob Ag Chemother* 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 (*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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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 колит — редко.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Кларитромицин является одновременно субстратом и ингибитором изофермента 3A4 системы цитохрома P450. 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** сопряжено 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 заменить кларитромицин на азитромицин, который не вступает в клинически значимые взаимодействия с этими лекарственными средствами.) Кларитромицин может повышать уровень субстратов изофермента 3A4 системы цитохрома P450 в сыворотке крови. См. в табл. 5.20 описание лекарственных взаимодействий и указания по коррекции доз при одновременном применении кларитромицина с ННИОТ и ИП.

Таблица 5.20. 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%	Стандартные дозы
Нелфинавир (NFV)	Нет данных	Нет данных	Нет данных
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%	Стандартный; 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 назначить азитромицин (особенно 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 x2 р/сут
Этравирин (ETR)	↓ на 39%	↑ на 42%	Желательно назначать азитромицин

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. 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.

КЛИНДАМИЦИН (Clindamycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Клеоцин* (Pharmacia) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- **Клиндамицина гидрохлорид в капсулах**: 75 мг — 1,90 долл., 150 мг — 3,74 долл., 300 мг — 7,60 долл.
- **Клиндамицина фосфат с концентрацией 150 мг/мл** во флаконах по 2, 4 и 6 мл: флаконы, содержащие 600 мг клиндамицина по 10,13 долл. за флакон, 900 мг — 13,26 долл. за флакон.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Пневмоцистная пневмония:** клиндамицин 600–900 мг каждые 6–8 ч в/в или 300–450 мг каждые 6–8 ч внутрь + примахин 15–30 мг (из расчета на основание) в сутки.
- **Токсоплазмоз**: клиндамицин 600 мг в/в или внутрь каждые 6 ч + 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 ч или 300–450 мг внутрь каждые 6–8 ч.

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 клиндамицин не входит в число рекомендованных препаратов для лечения этого заболевания, поскольку возросла распространенность резистентных к нему штаммов *B. fragilis* (20–30%).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Со стороны ЖКТ: диарея у 10–30% пациентов. Примерно у 6% пациентов развивается вызванная *C. difficile* диарея, которая может быть крайне тяжелой (*Ann Intern Med* 2006; 145:758); у большинства пациентов диарея прекращается после отмены спровоцировавшего его антибактериального препарата ± назначения метронидазола (250 мг x4 раза в сутки или 500 мг x3 раза в сутки в течение 10 дней) или ванкомицина внутрь в течение 10 дней. 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)* увеличивают риск возникновения вызванной *C. difficile* диареи (колита).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B.

КЛОТРИМАЗОЛ (Clotrimazole)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Лотримин* (Schering-Plough), *Мицелекс* (Bayer), *Гине-Лотримин* (Schering-Plough), *FemCare* (Schering) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ:

- Пастилки 10 мг по 1,48 долл.
- Крем для местного применения (1%) 15 г — 5,29 долл.; 30 г — 8,29 долл.
- Раствор/лосьон для местного применения (1%) 10 мл —7,40 долл.; 30 мл — 15,52 долл.
- Вагинальный крем (1%) туба 45 г — 12,00 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: производное имидазола (близок к миконазолу).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Кандидозный стоматит:** пастилки 10 мг x5 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 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:** леденцы (пастилки) растворяются во рту в течение 15–30 минут; если рассасывать их каждые 3 часа, то достигается стабильная концентрация препарата в слюне, превышающая МПК 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 C. Можно назначать для лечения кандидозного стоматита и вагинита.

КОМБИВИР (Combivir) — см. Ламивудин (стр. 261) и Зидовудин (стр. 348)

КРИКСИВАН (Crixivan) — см. Индинавир (стр. 251)

ЦИТОВЕН (Cytovene) — см. Ганцикловир (стр. 245)

ДАЛМАН (Dalmane) — см. Бензодиазепины (стр. 180)

ДАПСОН (Dapsone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 25 мг — 0,20 долл., 100 мг — 0,21 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, механизм действия такой же, как и у сульфаниламидов — ингибирование синтеза фолиевой кислоты путем угнетения дигидроптероатсинтетазы.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.21. Показания к применению и режимы дозирования дапсона

Показания	Дозы, режим приема
Профилактика пневмоцистной пневмонии	100 мг внутрь x1 раз в сутки
Лечение пневмоцистной пневмонии (легкой и умеренной степени тяжести)	100 мг внутрь x1 раз в сутки (+ триметоприм 5 мг/кг внутрь x3 раза в сутки) в течение 3 недель
Профилактика пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза	50 мг внутрь x1 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)

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, особенно если пациент принадлежит к группе высокого риска, в частности, мужчин-афроамериканцев и мужчин-уроженцев стран Средиземноморья. Африканский вариант недостаточности Г-6-ФД не является противопоказанием к применению дапсона, но требует тщательного контроля состояния пациента во время терапии; при средиземноморском варианте дефицита Г-6-ФД дапсон противопоказан. Гемолиз и образование телец Гейнца наблюдаются у пациентов с дефицитом Г-6-ФД, дефицитом метгемоглобинредуктазы, а также при наличии гемоглобина М. 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. Лабораторные симптомы дефицита Г-6-ФД описаны на стр. 60. Лечение включает повышение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, переливание крови или ее продуктов при анемии и отмену

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

препарата. Как правило, при уровне метгемоглобина <30% этого бывает достаточно. Для снижения концентрации дапсона назначают активированный уголь (20 мг x4 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.

- **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. При одновременном приеме с **триметопримом** повышаются уровни обоих препаратов, при этом повышается риск развития метгемоглобинемии (необходим контроль уровня метгемоглобина). **Кумадин** усугубляет гипопротромбинемию; пириметамин усиливает токсическое действие на костный мозг (регулярно выполнять клинический анализ крови); **пробенецид** увеличивает уровень дапсона; **примахин** — гемолиз в связи с дефицитом Г-6-ФД.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: дефицит Г-6-ФД — контроль уровней гематокрита и метгемоглобина при развитии анемии.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Исследования на животных не проводились; ограниченные данные применения у беременных женщин 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. 304)

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 (2,26 долл. за таблетку), 150 мг (4,51 долл. за таблетку), 400 мг и 600 мг (18,05 долл. за таблетку)
- **Режимы дозирования:** 600 мг (2 таб.) x2 р/сут + 100 мг RTV x2 р/сут (как в составе первой, так и в составе последующих схем АРТ) или 800 мг (2 таб. по 400 мг) x1 р/сут + 100 мг RTV x1 р/сут (только в составе первой схемы АРТ)

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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРЕИМУЩЕСТВА: мощное противовирусное действие против ВИЧ; превосходное противовирусное действие против штаммов ВИЧ, резистентных к другим ИП; лучшая переносимость и менее выраженное влияние на концентрации липидов в крови; сопоставим или даже превосходит по эффективности LPV/r при лечении пациентов, не получавших АРТ в прошлом; режим приема один раз в сутки в составе первой схемы АРТ.

НЕДОСТАТКИ: необходимость приема препарата во время еды, необходимость усиления ритонавиром, прием 2 раза в сутки при лечении пациентов, ранее получавших АРТ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Исследование ARTEMIS:** Сравнение DRV/r и LPV/r в составе первой схемы АРТ (у ранее не получавших АРТ пациентов). Участники исследования с вирусной нагрузкой >5000 копий/мл и любым количеством лимфоцитов CD4 были рандомизированы в группы приема DRV/r (800/100 мг x1 р/сут) или LPV/r (400/100 мг x2 р/сут или 800/200 мг x1 р/сут). Все пациенты получали TDF/FTC в качестве базовой комбинации НИОТ (*AIDS* 2008; 22:1389). Результаты, полученные через 96 недель, приведены в табл. 5.22.

Таблица 5.22. Исследование ARTEMIS: сравнение DRV/r и LPV/r в составе первой схемы АРТ. Результаты через 96 недель (Nelson M., 16-я конференция CROI, 2009 г., тезисы 575)

	DRV/r* 800/100 мг x1 р/сут n=343	LPV/r* 400/100 мг x2 р/сут или 800/200 мг x1 р/сут n=346
Исходные показатели		
Вирусная нагрузка (медиана)	70 800 копий/мл	62 100 копий/мл
Количество лимфоцитов CD4 (медиана)	228 мкл$^{-1}$	218 мкл$^{-1}$
Вирусная нагрузка >100 000 копий/мл	36%	36%
Результаты (через 96 недель)		
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	79%	72%**
Ответ у пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл	76%	63%**
Изменение количества лимфоцитов CD4	+137 мкл$^{-1}$	+141 мкл$^{-1}$
Побочные реакции		
Диарея	4%	11%**
Повышение уровня общего холестерина до значений, соответствующих 2–4 степени тяжести	18%	28%**
Триглицериды (медиана) (мг/дл)	+18	+56**

* Все пациенты получали TDF/FTC в качестве базовой комбинации НИОТ

** p <0,05

- **Исследование TITAN (ранняя вирусологическая неэффективность)**: DRV/r (600/100 мг x2 р/сут) + индивидуально подобранная оптимальная базовая комбинация (ИПОБК) против LPV/r (400/100 мг x2 р/сут) + ИПОБК 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. табл. 5.23). 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% против 8%, p=0,01), а изменения липидного состава крови были сопоставимы в обеих группах (Benhegyi D., 9-я конференция ICDTHI, 2008 г., тезисы P022).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.23. TITAN: рандомизированное исследование сравнения DRV/r и LPV/r-содержащих схем ВААРТ у пациентов с вирусологической неэффективностью предыдущей ИП-содержащей схемы ВААРТ (результаты через 48 недель)

	DRV/r n=286	LPV/r n=293
Исходные показатели		
Вирусная нагрузка (log_{10}, 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 <50 копий/мл	71%	60%*
Вирусная нагрузка <400 копий/мл	77%	67%*
Кол-во пациентов с основными мутациями резистентности к ИП	6	20
Кол-во пациентов с мутациями к НИОТ	4	15
Количество лимфоцитов CD4 (медиана)	+97 мкл$^{-1}$	+102 мкл$^{-1}$
Прекращение терапии из-за побочных реакций	7%	7%

* $p < 0,05$

- **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 + индивидуально подобранную оптимальную базовую комбинацию (ИПОБК). Результаты исследований, полученные через 24 недели, были опубликованы: DUET 1 (*Lancet* 2007; 370:29) и DUET 2 (*Lancet* 2007; 370:39). В табл. 5.24 приведены сводные результаты двух исследований, которые были представлены на 15-й конференции CROI (Haubrich R., тезисы 790; Johnson M., тезисы 791). (См. табл. 5.23).

Таблица 5.24. Исследования DUET 1 и 2: сравнение DRV/r/ETR + ИПОБК и DRV/r+ ИПОБК

	DRV/r/ИПОБК ETR n=599	DRV/r/ИПОБК Плацебо n=604
Исходные показатели (медиана)		
Вирусная нагрузка ВИЧ log_{10} 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 ИПОБК (Коэффициент резистентности* для DRV <10)**		
1	46%	6%
2	63%	32%
3	78%	67%

* p 0,0001

** $p = 0,0006$

*** Отношение IC_{50} исследуемого штамма ВИЧ к IC_{50} дикого штамма ВИЧ

- **ЭФФЕКТИВНОСТЬ DRV/r У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ИП-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ ВААРТ: исследования POWER-1 and -2** (*Lancet* 2007; 369:1169) – клинические исследования фазы IIb, в ходе которых сравнивались схемы АРТ, включающие DRV/r + индивидуально подобранную оптимальную базовую комбинацию (≥2 НИОТ ± энфувиртид), и схемы, включающие ИП (препарат сравнения) + индивидуально подобранную оптимальную базовую комбинацию. Критериями включения в ис-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

следование были вирусная нагрузка ВИЧ более 1000 копий/мл, терапия ИП-содержащими схемами ВААРТ 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, 184V, 90M). В качестве препарата сравнения класса ИП 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. табл. 5.25а). Через 144 недели наблюдения за участниками исследований POWER 1 и 2 вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 37% пациентов, получающих DRV/r, и только у 9% пациентов контрольной группы (Katlama C., 9-я конференция ICDTHI, 2008 г., тезисы P21).

- **ИССЛЕДОВАНИЕ TRIO:** это исследование II фазы, представляющее собой несравнительное многоцентровое исследование, в котором участвовали пациенты 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, 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 + ENF и комбинации НИОТ. Через 24 недели у 90% пациентов (из 103 пациентов) вирусная нагрузка снизилась до уровня <50 копий/мл (Yazdanpennal, 17-я конференция 17-я конференция IAC, 2008 г., тезисы ThAB0406).

Таблица 5.25а. Результаты исследований Power-1 и Power-2 через 48 недель (Lancet 2007; 369:1169)

	DRV/r n = 131	ИП сравнения n = 124
Исходные показатели		
Вирусная нагрузка ВИЧ, $\log_{10}$ 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)	+102 мкл$^{-1}$	+19 мкл$^{-1}$
Прекращение терапии из-за развития побочных эффектов	7%	5%
Зависимость эффекта терапии от уровня резистентности		
1 активный препарат в составе ИПОБК	17/34 (50%)	1/40 (5%)
≥2 активных препаратов в составе ИПОБК	27/48 (56%)	10/60 (17%)

* $p < 0,05$

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Ни одна одиночная мутация резистентности к ИП не приводила к полной потере эффективности дарунавира. Уровень резистентности лучше всего определялся либо по количеству накопленных мутаций резистентности («Шкала дарунавира»), либо с помощью фенотипирования на резистентность. Уменьшение противовирусной активности *in vitro* и *in vivo* наблюдалось при наличии следующих 10 мутаций гена, кодирующего протеазу: 11I, 32I, 33F, 47V, 50V, 54L/M, 73S, 76V, 84V и 89V. Недавно полученные результаты анализа совокупных данных исследований POWER и DUET указывают на необходимость включения в этот перечень 11-й мутации – 74P (DeMeyer S., XVII семинар по проблеме резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам, Ситжес, Испания, 10 июля 2008 г.). Данные о зависимости между количеством мутаций и частотой вирусологического ответа, полученные в исследованиях POWER и DUET, приведены в табл. 5.25б, а данные о зависимости между результатами исходного фенотипического исследования ВИЧ на резистентность к дарунавиру и частотой вирусологического ответа – в табл. 5.25в.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.25б. Зависимость между исходным количеством мутаций резистентности к дарунавиру и частотой вирусологического ответа

	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 5.25в. Зависимость между результатами исходного фенотипического исследования ВИЧ на резистентность к дарунавиру и частотой вирусологического ответа (клинические исследования Power)

Отношение IC_{50} исследуемого штамма ВИЧ к IC_{50} 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%

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, что значительно превышает концентрацию EC50 для ВИЧ (для ВИЧ дикого типа EC50 составляет 55 нг/мл).
- **$T_{1/2}$:** 15 часов при одновременном приеме с ритонавиром.
- **Выведение:** интенсивно метаболизируется изоферментами 3A систем цитохрома P450; 80% метаболитов обнаруживается в кале, 4% — в моче.
- **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:** у пациентов с вирусным гепатитом B или C фармакокинетика препарата не изменяется; данных о фармакокинетике препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют. При тяжелой печеночной недостаточности применять с осторожностью или не назначать.

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:** у 7% получавших препарат пациентов; обычно сыпь макулопапулезная легкой степени тяжести, но также наблюдались случаи синдрома Стивенса–Джонсона и многоформной эритемы. Частота прекращения приема препарата из-за сыпи — 0,3%. Препарат представляет собой производное сульфонамида, однако риск возникновения сыпи у пациентов с аллергией к сульфопрепаратам не увеличивается.
- **Метаболические нарушения**: непереносимость глюкозы, перераспределение жировых отложений и липодистрофия. Гипергликемия (уровень глюкозы в крови >161 мг/дл) у

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

2–6% пациентов, повышение концентрации триглицеридов до уровня >400 мг/дл у 25% пациентов.

- **Повышение активности трансаминаз:** >2,5 ВГН у 10% пациентов (см. «Предостережение в черной рамке»).
- **Расстройство ЖКТ:** диарея, рвота и (или) боль в животе у 2–3% пациентов.
- **Головная боль:** у 1–4% пациентов.
- **Не назначать одновременно с флутиказоном, карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, рифампином, препаратами зверобоя, симвастатином, ловастатином, лидокаином.**

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 и рифампин.**
- **Не назначать одновременно с карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином и препаратами зверобоя.**
- **Прочие лекарственные взаимодействия, требующие осторожности в назначении препаратов**

  Противогрибковые препараты (кетоконазол и итраконазол)**:** повышение концентраций как препаратов группы азолов, так и дарунавира. Суточная доза препаратов группы азолов не должна превышать 200 мг. Ритонавир в суточной дозе 200 мг уменьшает AUC вориконазола на 40%; применять с осторожностью (отслеживая уровень минимальной концентрации вориконазола) или не назначать одновременно. **Рифабутин:** назначать рифабутин в дозе 150 мг через день. **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; флутиказон в форме спрея повышает уровни дарунавира. Желательно применять альтернативные препараты, особенно если предполагается длительное лечение. **Статины:** AUC аторвастатина увеличивается в 4 раза; начинать с дозы 10 мг и медленно увеличивать до достижения эффекта. 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 кларитромицина повышаются на 59%. Уменьшить дозу вдвое при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин и на 75%, если клиренс креатинина <30 мл/мин. **Варфарин:** концентрации варфарина могут снижаться. 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.
- **Применение DRV в комбинации с другими антиретровирусными препаратами** (см. табл. 5.26).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.26. Коррекция режимов дозирования препаратов при одновременном применении дарунавира с другими антиретровирусными препаратами

Препарат	Изменения фармакокинетики назначаемого одновременно препарата	Изменения фармакокинетики DRV	Режимы дозирования
ddI	—	—	ddI следует принимать натощак, поэтому принимать эти препараты следует в разное время: принимать ddI за 1 час до приема DRV/r или через 2 часа после приема DRV/r
TDF	↑ AUC на 20%	↔	Коррекция дозы не требуется
EFV	↑ AUC на 21%	Cmin ↓ на 31%	Желательно назначать DRV/r в дозе 600/100 мг x2 р/сут внутрь
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 x2 р/сут
ETR	↓ на 37%	—	Применение в комбинации хорошо изучено
MVC	↑ в 4 раза	—	Доза MVC 150 мг x2 р/сут

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. Исследований применения препарата у беременных не проводилось, поэтому особенности фармакокинетики и фармакодинамики препарата во время беременности неизвестны. Недостаточно данных, чтобы рекомендовать этот препарат для применения во время беременности (клинические стандарты DHHS по применению антиретровирусных препаратов во время беременности, июль 2008 г.).

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 распространенной саркомы Капоши (СК) у больных ВИЧ-инфекцией. Пегилированный липосомальный доксорубицин в сочетании с ВААРТ часто рассматривается как предпочтительный метод лечения саркомы Капоши умеренной и тяжелой степени (*AIDS* 2004; 20:1737).
Показания и режимы применения: см. стр. 449. 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 про-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

должают 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). Липосомальный даунорубицин существенно менее дорогостоящий препарат, 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.
- **Триада симптомов — *боль в спине*, *приливы крови и чувство сдавления в груди* —** развивается у 14% пациентов; обычно эти симптомы появляются в первые 5 мин 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.
- Вводить препарат необходимо осторожно; попадание препарата в окружающие сосуд ткани приведет к некрозу.
- **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Аддитивный эффект в отношении угнетения функции костного мозга при одновременном применении с зидовудином, ганцикловиром и пириметамином; следить за изменениями показателей клинического анализа крови.

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. 203)

ДЕЛАВИРДИН (Delavirdine, DLV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Рескриптор* (Pfiser)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

ФОРМЫ ВЫПУСКА И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Формы выпуска:** таблетки 100 и 200 мг: 316,35 долл./месяц
- **Режимы дозирования:** таблетки по 100 мг – 400 мг x3 раза в сутки, растворять в не менее

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

чем 100 мл воды, чтобы получить суспензию. Таблетки по 200 мг – 400 мг x3 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 в значительно степени превосходила комбинации AZT/3TC и DLV/AZT. По результатам исследования по **протоколу 0073,** при применении комбинации DLV (600 мг x2 раза в сутки) + NFV (1250 мг x2 раза в сутки) + ddI ± d4T хороший вирусологический ответ сохранялся по прошествии 40 недель терапии. Клиническое исследование по **протоколу 0081** представляло собой пилотное исследование комбинации DLV/AZT/3TC/SQV, в котором сравнивалась эффективность различных доз делавирдина (600 мг x2 раза в сутки или 400 мг x3 раза в сутки) и саквинавира (1400 мг x2 раза в сутки или 1000–1200 мг x3 раза в сутки). Наилучшие фармакокинетические и вирусологические показатели были у комбинации делавирдина 600 мг x2 раза в сутки и саквинавира 1400 мг x2 раза в сутки; через 24 недели уровень вирусной нагрузки снизился до <400 копий/мл у 83% из 24 пациентов, получавших эту комбинацию (8-я конференция CROI, Чикаго, февраль 2001, тезисы 331).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 85%; принимать независимо от приема пищи. При приеме во время еды всасывание препарата снижается на 20%. Абсорбция снижается при приеме антацидов, содержащих буферные вещества форм диданозина, 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.
- **$T_{1/2}$:** 5,8 часа.
- **Выведение:** метаболизируется преимущественно в печени при участии изофермента 3A4 системы цитохрома P450. DLV ингибирует изофермент 3A4 системы цитохрома P450, а это означает, что он ингибирует собственный метаболизм, а также 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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. Взаимодействия с ИП: см. табл. 5.27. Нельзя применять одновременно с **терфенадином (*Селданом*), рифампином, рифабутином, симвастатином, 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 делавирдином: **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, содержащих буферные вещества форм диданозина (соблюдать не менее чем часовой интервал между приемами), **H_2-блокаторов и ингибиторов протонной помпы**.

Таблица 5.27. Комбинации делавирдина с ИП

Препарат	AUC	Режимы дозирования
Индинавир (IDV)	AUC IDV ↑на >40% AUC DLV не изменяется	Индинавир, 600 мг каждые 8 часов Делавирдин, 400 мг x3 раза в сутки; данные ограничены
Ритонавир (RTV)	AUC RTV ↑на 70% AUC DLV не изменяется	Нет данных; не рекомендуется
Саквинавир (SQV)	AUC SQV ↑в 5 раз AUC DLV не изменяется	Исследования проводились только с Фортовазой. Не рекомендуется
Нелфинавир (NFV)	AUC NFV ↑в 2 раза AUC DLV ↓на 50%	Нелфинавир, 1250 мг x2 раза в сутки Делавирдин, 600 мг x2 раза в сутки (данные ограничены); не рекомендуется
Ампренавир (APV)	AUC APV ↑на 125% AUC DLV ↓на 60%	Не рекомендуется
Лопинавир/ Ритонавир (LPV/r)	AUC LPV ↓на 8–134% AUC DLV не изменяется	Данные ограничены
Атазанавир (ATV)	Нет данных	Нет данных; не рекомендуется
Фосампренавир (FPV)	AUC FPV ↑ на 130% AUC DLV ↓ на 61%	Не рекомендуется
Типранавир (TPV)	Нет данных	Нет данных; не рекомендуется
Дарунавир (DRV)	Нет данных	Нет данных; не рекомендуется

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 тератогенного эффекта в экспериментах на животных и отсутствия опыта применения у беременных женщин (клинические стандарты DHHS по применению антиретровирусных препаратов во время беременности, июль 2008 г.).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

d4T — см. Ставудин (стр. 321)

ДЕЗИРЕЛ (Desyrel) — см. Тразодон (стр. 339)

ДИДАНОЗИН (Didanosine, ddI)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Видекс* и *Видекс EC* (Bristol-Myers Squibb) или непатентованное

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог

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**
  - Капсулы: для пациентов с массой тела <60 кг: 250 мг x1 раз в сутки; в комбинации с тенофовиром 200 мг x1 раз в сутки. Для пациентов с массой тела >60 кг: 400 мг x1 раз в сутки; с тенофовиром 250 мг x1 раз в сутки. См. «Комбинации».
  - Порошок: для пациентов с массой тела <60 кг: 167 мг x2 раза в сутки; для пациентов с массой тела >60 кг: 250 мг x2 раза в сутки.
- **СОЦ:** (из расчета 400 мг/сут): 409,71 долл./месяц (патентованный препарат) и 368,72 долл./месяц (непатентованный препарат).

Примечание: стоимость непатентованных препаратов в аптеке значительно ниже СОЦ.

Комбинации, которые не рекомендуется назначать:

- ddI/TDF/NNRTI: высокая частота вирусологической неэффективности и «стертого» прироста количества лимфоцитов CD4.
- ddI/d4T: повышенный риск токсического действия на митохондрии с увеличением вероятности развития лактацидоза, панкреатита и периферической нейропатии.
- ddI/ABC: недопустимо высокая частота вирусологической неэффективности, возможно, вследствие высокой частоты появления мутации K65R.

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 применение даже модифицированной дозы диданозина сопровождалось неприемлемо высокой частотой вирусологической неудачи, особенно в составе схем, содержащих ННИОТ (см. «Лекарственные взаимодействия») (*AIDS* 2005;19:213; *CID* 2005; 41:901). По этой причине клинические стандарты DHHS 2008 года и клинические стандарты IAS-USA 2006 года (*JAMA* 2006; 296:827) предписывают отказаться от применения комбинации ddI + TDF + ННИОТ. Европейское агентство по оценке лекарственных средств (European Agency for Evaluation of Medicinal Products) рекомендовало вообще отказаться от использования комбинации TDF/ddI (http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/509403en.pdf).

ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПРИЕМА ПИЩИ. 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

Масса тела	Клиренс креатинина (мл/мин)			
	>60	30–59	10–29	<10
>60 кг	400 мг/сут	200 мг/сут	125 мг/сут	125 мг/сут
<60 кг	250 мг/сут	125 мг/сут	100 мг/сут	75 мг/сут

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-272-4878 (пн–пт, 8:00–17:00 по центральному поясному времени)

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. Возможна перекрестная резистентность с TDF и ABC.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Наиболее важные мутации резистентности — L74V и K65R. Мутация L74V вызывает перекрестную резистентность к абакавиру, K65R — перекрестную резистентность к абакавиру и тенофовиру. Чувствительность к диданозину снижается при накоплении нескольких МРАТ. Резистентность возникает при наличии трех и более мутаций из числа следующих: 41L, 67N, 210W, 215Y/F, 219Q/E. Мутация M184 вызывает клинически значимую резистентность только в комбинации 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 980 испытуемых (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 (интенсификация диданозином) привело к медианному снижению вирусной нагрузки на 0,5 $\log_{10}$ 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 $\log_{10}$ копий/мл; 2 МРАТ — снижение на 0,7 $\log_{10}$ 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 резистентности (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 самым лучшим; при коэффициентах резистентности в диапазоне 1,3–2,2 ответ на терапию был средним; и 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:** в этом многонациональном рандомизированном исследовании, в котором сравнивалась эффективность трех схем АРТ для начальной терапии, был досрочно прекращен прием схемы ddI+FTC+ATV по причине низкого вирусологического от-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

вета по сравнению с пациентами, получавшими AZT/3TC+EFV или TDF/FTC+EFV (Campbell T, et al., 17-я конференция IAC, 2008 г., Мехико, тезисы THAB0404).

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.
- **$T_{1/2}$:** 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).
- **Выведение:** выводится почками; 50% препарата выделяется с мочой в неизмененном виде. Почечная недостаточность — см. табл. на стр. 203.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ. FDA предупреждает, что одновременное применение **ddI с рибавирином** в 23 случаях привело к развитию панкреатита или лактацидоза; 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.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Предостережения FDA в черной рамке:** 1) панкреатит; 2) лактацидоз; 3) угрожающий жизни лактацидоз при приеме d4T + ddI.
- **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. При появлении клинических симптомов панкреатита прием препарата необходимо прекратить. 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 ставудина, гидроксимочевины, аллопуринола или пентамидина. 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). Тем не менее, описаны случаи развития панкреатита у лиц, получавших ddI без d4T.
- **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 более предпочтительно 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:** проведенный в рамках исследования D:A:D поиск зависимостей между приемом конкретных НИОТ и частотой сердечно-сосудистых

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

заболеваний выявил, что для приема ddI относительный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний составляет 1,5 (*Lancet* 2008; 371:1413). Механизм неясен.

- **Лекарственный гепатит** с повышением активности трансаминаз.
- **Прочие**: сыпь, угнетение кроветворения, гиперурикемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия, невриты зрительного нерва и изменения сетчатки.
- **Побочные реакции, свойственные всему классу препаратов: лактацидоз** и тяжелая гепатомегалия с жировой дистрофией печени, обусловленные токсическим действием препарата на митохондрии (см. стр. 125). Наиболее часто данное состояние развивается на фоне приема комбинации диданозина и ставудина. Эту комбинацию препаратов применять не следует, 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. 122).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Тенофовир:** при одновременном применении тенофовира и диданозина AUC диданозина увеличивается на 48–64% (*Curr Med Chem* 2006; 13:2789). Это взаимодействие наблюдается независимо от того, принимают препарат с пищей или натощак, в одно и то же время суток или с интервалом, а также от лекарственной формы диданозина – содержащей буферные вещества или в кишечнорастворимой оболочке. Это приводит к повышению риска развития побочных эффектов диданозина, в том числе лактацидоза и панкреатита. Рекомендуется корректировать дозу диданозина, чтобы предотвратить развитие токсических эффектов, однако среди пациентов, получавших диданозин в сниженной дозе, наблюдалась подозрительно высокая частота случаев неэффективности, особенно при применении схем терапии, содержащих ННИОТ. Кроме того, вызывает беспокойство высокий риск селекции мутации K65R и, вследствие этого, 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 такой комбинации, когда не удавалось подобрать адекватную дозу препарата (*AIDS* 2005; 19:569; *AIDS* 2005; 19:1107; *AIDS* 2005; 19:695).
- **Препараты, вызывающие периферическую нейропатию,** одновременно с диданозином лучше не назначать или назначать с особой осторожностью. К таким препаратам относятся этамбутол, изониазид, винкристин, препараты золота, дисульфирам, цисплатин. При одновременном приеме диданозина и d4T и (или) гидроксимочевины повышается риск развития периферической нейропатии и панкреатита. Диданозин нельзя назначать одновременно с этими препаратами по причине ожидаемой высокой вероятности развития периферической нейропатии и панкреатита.
- **Атазанавир:** При одновременном приеме атазанавира и ddI в кишечнорастворимой форме во время еды AUC диданозина уменьшается. Атазанавир и диданозин необходимо принимать в разное время.
- **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.
- **Ганцикловир** при пероральном применении повышает AUC диданозина на 100%, если он принимается одновременно с ddI 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. 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; контролируемые исследования с участием беременных женщин не проводились. 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, частота возникновения врожденных пороков после приема ddI в первом триместре беременности составила 5,3% (14 случаев на 266 беременностей). (Данные на 1 марта 2008 г.) Эта частота превышает ожидаемую величину (3,1%), однако такое превышение статистически незначимо.

ДИФЛЮКАН (Diflucan) — см. Флуконазол (стр. 234)

ДОКСИЦИКЛИН (Doxycycline)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Вибрамицин* (Pfizer), *Дорикс* (Warner Chilcott) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 50 мг, таблетки 100 мг — 1,38 долл., 100 мг для в/в введения — 14,75 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: тетрациклин

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: 100 мг внутрь x2 раза в сутки.

- ***C. trachomatis*:** 100 мг внутрь x2 раза в сутки в течение 7 дней.
- **Бациллярный ангиоматоз:** 100 мг внутрь x2 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 x2 раза в сутки в течение 14 дней + тщательное наблюдение.
- **Инфекции дыхательных путей (синусит, пневмония, отит)**: 100 мг x2 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 (*Тегретол*), циметидин, фени-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

тоин, 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 7,14 долл., 5 мг по 14,85 долл., 10 мг по 27,27 долл. за капсулу.

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 двух контролируемых клинических исследованиях длительная терапия дронабинолом приводила к значительному улучшению аппетита, однако при этом прибавка веса была незначительной (*J Pain Sympt Manage* 1995; 10:89; *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13:305) и преимущественно за счет жировой ткани (*J Pain Symptom Manage* 1997; 14:7; *AIDS* 1992; 6:127). Ввиду результатов этих исследований, в федеральных стандартах по лечебному питанию ВИЧ-инфицированных (США) не рекомендуется применять дронабинол для лечения истощения при ВИЧ-инфекции (*CID* 2003; 36[suppl 2]:S69).

Рекомендации по применению:

- Стандартная доза: 2,5 мг x2 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 x2 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 оказывает минимальное влияние на когнитивную функцию (*Psychopharmacology* 2005; 181:170).
- Прочие: деперсонализация, спутанность сознания, нарушения зрения, центральные симпатомиметические эффекты, гипотензия, ощущение сердцебиения, вазодилатация, тахикардия и астения.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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** усиливают 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. стр. 156). 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.
  - 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

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 x1 раз в сутки или *Атрипла* (1 таб.), предпочтительно вечером натощак (особенно в первые 2–3 недели приема). *Атрипла*: 1 таблетка в сутки, предпочтительно натощак.
- **СОЦ:** 519,40 долл. в месяц; *Сустива* – 602,95 долл. в месяц; *Атрипла* – 1653,29 долл. в месяц.

ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПРИЕМА ПИЩИ. 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.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации отсутствуют; применять с осторожностью.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-272-4878 (пн–пт, 8:00–17:00 по центральному поясному времени).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Схемы ВААРТ с эфавирензом являются схемами выбора для ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов, у которых исключена возможность наступления беременности. Стандартная доза составляет 600 мг/сут; обычно комбинируется с двумя НИОТ; 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 фор-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

мирования резистентности вируса к ННИОТ при плановой отмене EFV-содержащей схемы ВААРТ следует прекратить прием EFV и продолжать прием двух НИОТ в течение 1–2 недель («пошаговая отмена») или заменить EFV-содержащую схему ВААРТ на ИП-содержащую, которую следует принимать в течение месяца, а затем отменить («отмена через замещение») (см. стр. 104). 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 (3-я конференция IAS, Рио-де-Жанейро, 2005 г., тезисы WePe 12.3 C03). Прием во время еды: всасывание препарата улучшается, вследствие чего может усиливаться токсическое действие на ЦНС. Часто советуют принимать препарат натощак, особенно в первые несколько недель от начала терапии, когда побочные эффекты наиболее выражены.

ПРЕИМУЩЕСТВА: результаты множества клинических исследований, в которых схемы ВААРТ 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. табл. 5.28); противовирусная активность схем с эфавирензом сохранялась в течение пятилетнего периода наблюдения за пациентами; прием препарата один раз в сутки; длительный период выведения позволяет несколько снизить жесткость требований к соблюдению режима терапии; 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 жизнеспособность вируса; возможно тератогенное действие на плод при применении в первом триместре беременности; длительный и вариабельный период полувыведения, благодаря которому при отмене EFV возникает риск формирования резистентности вируса.

Таблица 5.28. Сравнительные исследования схем ВААРТ с эфавирензом у пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	*N*	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка	
				<50 копий/мл	<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%
Gilead 903 (*JAMA* 2004; 292:191)	EFV/TDF/3TC	299	48	78%	82%
	EFV/d4T/3TC	301		74%	78%
CLASS (*JAIDS* 2006; 43:284)	APV/r /3TC/ABC	96	48	59%	75%
	d4T/3TC/ABC	98		60%	81%
	EFV/3TC/ABC	97		72%	80%
2NN (*Lancet* 2004; 363:1253)	EFV/3TC/d4T	400	48	70%	—
	NVP/3TC/d4T	387		65%	—
Gilead FTC 301A (*JAMA* 2004; 292:180)	EFV/FTC/ddI	286	60	78%*	81%
	EFV/d4T/ddI	285		59%	68%

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.28. Сравнительные исследования схем ВААРТ с эфавирензом у пациентов, ранее не получавших АРТ (*продолжение*)

Исследование	Схема	*N*	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка	
				<50 копий/мл	<200–400 копий/мл
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%
GS 934 (*NEJM* 2006; 354:251)	TDF/FTC/EFV	255	48	77%*	81%*
	AZT/3TC/EFV	254		68%	70%
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 x2 р/сут	378	48	63%	65%
	EFV + AZT/3TC x1 р/сут	276		61%	67%
CNA 30021 (*JAIDS* 2005; 38:417)	EFV/ABC + 3TC x2 р/сут	386	48	68%	—
	EFV/ABC +3TC x1 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 x2 р/сут) /EFV	253		83%	92%
MERIT (48-я конф. ICAAC 2008 г., тезисы 1232a)	EFV/2 НИОТ	361	48	68%	73%
	MVC/2 НИОТ	361		68%***	71%
STARTMRK (48-я конф. ICAAC 2008 г., тезисы 896a)	EFV/TDF/FTC	—	96	82%	—
	RAL/TDF/FTC	—		86%	—

* Выше, чем в группах сравнения (p <0,05).

** Низкое значение по сравнению с другими исследованиями связывают с использованием неподходящих консервантов для транспортировки образцов крови для исследования.

*** Последующий анализ, из которого были исключены данные получавших MVC пациентов, у которых в промежутке между скрининговым обследованием и началом приема MVC появился X4-тропный вирус, продемонстрировал эквивалентную эффективность данных схем ВААРТ.

† В этой группе проведение исследования было прекращено досрочно из-за высокой доли случаев неэффективности терапии: анализ данных подгрупп пациентов через >8 недель от начала лечения показал вирусологическую неудачу лечения у 49% пациентов в группе TDF и у 5% пациентов в группе EFV.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Продолжительность антиретровирусного эффекта:** по данным ретроспективного анализа данных 3565 пациентов, получавших различные схемы ВААРТ, было установлено, что схемы с эфавирензом чаще всего обеспечивали продолжительную супрессию репликации ВИЧ (*JID* 2005; 192:1387).
- **Исследование ACTG 5142:** сравнение EFV-содержащих схем ВААРТ и LPV/r-содержащих схем ВААРТ у ранее не получавших АРТ пациентов. Это опорное исследование, в котором сравнивалась эффективность EFV и PI/r в составе начальных схем антиретровирусной терапии. Критериями включения были вирусная нагрузка выше уровня 2000 копий/мл и любое количество лимфоцитов CD4. Результаты приведены в табл. 5.29 (*NEJM* 2008; 358:2095; Haubrich R., 14-я конференция CROI, Лос-Анджелес, 2007 г., тезисы 38). По результатам этого исследования были сделаны следующие выводы: 1) EFV-содержащие

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

схемы ВААРТ по вирусологическому ответу превосходят LPV/r-содержащие схемы ВААРТ; 2) LPV/r обладает следующими преимуществами: возникновение резистентности к этому препарату в случае вирусологической неэффективности в меньшей степени влияет на возможности выбора антиретровирусных препаратов для включения в последующие схемы ВААРТ, а также у пациентов, получавших LPV/r, наблюдался более выраженный прирост лимфоцитов CD4; 3) комбинация без НИОТ (сохраняющая возможности применения НИОТ в будущем) — EFV/LPV/r — чаще вызывала липоатрофию, чем комбинация LPV/r с аналогом тимидина (см. табл. 5.29).

Таблица 5.29. 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 and Haubrich R., 14-я конференция CROI, 2007 г., тезисы 38)

Критерии включения: вирусная нагрузка >2000 копий/мл и любое количество лимфоцитов CD4.

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 (мг/дл)	+14	+47	+47
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

- **Сравнение с невирапином**. В ходе клинического исследования **2NN** 1147 ранее не получавших лечения пациентов были рандомизированы в четыре группы: EFV, NVP x1 раз в сутки, NVP x2 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 x2 раза в сутки — 65,4%, NVP x1 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.
- В клиническом исследовании **ACTG 364** участвовали 195 пациентов, у которых были неэффективны схемы лечения, содержащие только препараты класса 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- 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 терапии (*J Internat AIDS Soc* 2008; Suppl:019). По шкале Лайкерта (Likert) пациенты оценили удобство такого режима приема в 9,5 баллов из 10 возможных (9-я конференция ICDTHI, Глазго, Великобритания, ноябрь 2008 г., тезисы 0-214).
- **Исследования замены схемы терапии**
  - В исследовании **DMP 049** участвовали пациенты, получавшие ИП-содержащие схемы 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 выявлена 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 ВААРТ 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).
  - В исследовании **A5116** изучались относительные преимущества упрощенной комбинации LPV/r (533/133 мг 2 раза в сутки) + EFV 600 мг 1 раз в сутки по сравнению со схемой EFV+2 НИОТ. В исследовании участвовали 236 пациентов, у которых ранее был достигнут вирусологический ответ на фоне приема ННИОТ- или ИП-содержащих схем ВААРТ. Схема EFV+2 НИОТ более эффективно снижала вирусную нагрузку и отличалась лучшей переносимостью (*AIDS* 2007; 21:325).
  - **Другие исследования замены схемы терапии.** 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 ВААРТ. Более 80% пациентов отдали предпочтение схеме EFV/FTC/TDF (48-я конференция ICAAC, 2008 г., тезисы H-1234). Были проведены многочисленные исследования, в которых изучалась проблема липодистрофии, возникающей при лечении ИП-содержащими схемами ВААРТ; с помощью этих исследований пытались сравнить последствия перехода на схему ВААРТ 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 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; обратное перераспределение жира наблюдалось крайне редко. Согласно результатам одного исследования, применение правастатина было более эффективным для лечения гиперлипидемии, чем замена ИП-содержащей схемы (*AIDS* 2005; 19:1051).
- **Схемы без НИОТ.** Наиболее интенсивно изучалась комбинация LPV/r (533/133 мг x2 раза в сутки) + EFV (600 мг/сут) в исследовании ACTG по протоколу 5142 (см. табл. 5.29). По результатам анализа данных всех пациентов, включенных в исследование, 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 x2 раза в сутки) (*Antimicrob Ag Chemother* 2003; 47:350). Что касается таблетированной формы, то чаще всего рекомендуется назначать 6 таблеток в сутки (600/150 мг x2 раза в сутки), если ВИЧ резистентен к ИП, и стандартную дозу (4 таблетки в сутки), если резистентность к ИП отсутствует. Примерами других содержащих EFV схем АРТ без НИОТ служат

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

EFV (600 мг x1 р/сут) + FPV/r (1400/300 мг x1 р/сут) (только для пациентов, ранее не принимавших ИП) и EFV (600 мг x1 р/сут) + FPV/r (700/100 мг x2 р/сут). Эфавиренз сложно комбинировать с атазанавиром, поскольку эфавиренз уменьшает AUC атазанавира на 74% (если ATV не усилен ритонавиром) и не установлен правильный режим дозирования препаратов в этой комбинации. В большинстве случаев применяется EFV (600 мг x1 р/сут натощак) + ATV/r (400/100 мг x1 р/сут на полный желудок).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Наиболее часто возникает мутация K103N, обеспечивающая резистентность высокого уровня к EFV, а также к NVP и DLV. В начале она может присутствовать только у «минорных» штаммов, которые выявляются только методом аллель-специфичной ПЦР, но способна быстро вызвать вирусологическую неэффективность терапии (*CID* 2009; 48:239). Эта мутация не снижает жизнеспособность (в том числе репликативную способность) ВИЧ, поэтому продолжение приема препарата нецелесообразно. Если у ВИЧ обнаруживается резистентность к ННИОТ, прием EFV следует прекратить, поскольку продолжение приема EFV на фоне недостаточного вирусологического ответа с большой вероятностью приведет к увеличению количества мутаций резистентности к ННИОТ, что, возможно, снизит эффективность этравирина и других ННИОТ, находящихся на стадии разработки. 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. Данные о клинической эффективности EFV при наличии у ВИЧ этой мутации ограничены, однако в исследовании ACTG 5095, в котором проводилась аллель-специфичная 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 (15-я конференция CROI, 2008 г., тезисы 83).

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 которых повышен риск побочных эффектов со стороны ЦНС, от употребления жирной пищи необходимо отказаться. Концентрации препарата в сыворотке крови варьируют в широких пределах по неясным причинам (*AIDS* 2001; 15:71), и этим частично объясняются значительные различия в показателях частоты вирусологического ответа на терапию (*Antimicrob Ag Chemother* 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 (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 80).
- **Выведение:** метаболизируется системой цитохрома P450, преимущественно при участии изофермента 2B6 и в меньшей степени с участием изофермента 3A4 системы цитохрома P450. 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 (*Antimicrob Ag Chemother* 2003;47:130). Такие существенные различия концентраций EFV могут затруднять отмену препарата и коррелируют с частотой и интенсивностью побочных эффектов со стороны

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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).

- **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. Прочие 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 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.). 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).
- **Гиперлипидемия.** Исследование D:A:D показало, что при приеме EFV повышаются уровни триглицеридов и общего холестерина; 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 ВААРТ с EFV и LPV/r

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 (*NEJM* 2008; 358:2095).

- **Ложноположительный результат анализа мочи на каннабиноиды (марихуану)** получают исключительно при скрининговом обследовании с помощью диагностического набора *CEDIA DAU* Multilevel THC от компании Microgenics.
- **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). В некоторых руководствах содержится рекомендация отменять EFV при повышении активности трансаминаз до значений, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 5 раз.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Эфавиренз как индуцирует, так и, в меньшей степени, ингибирует активность изофермента 3A4 системы цитохрома P450 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.

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ, ВСТУПАЮЩИЕ В КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЭФАВИРЕНЗОМ. EFV может снижать концентрации **фенобарбитала, фенитоина** и **карбамазепина**; необходимо регулярно определять концентрацию противосудорожных препаратов (мониторинг терапевтических концентраций противосудорожных препаратов). **Рифампин** снижает уровень EFV на 25%; при этом уровень самого рифампина не меняется; некоторые эксперты (CDC) рекомендуют (Sevinsky H., 48-я конференция ICAAC, 2008 г., тезисы A958) повышать дозу EFV до 800 мг/сут пациентам с массой тела >60 кг, однако результаты большинства исследований подтверждают достаточность стандартной дозы (600 мг). Можно рекомендовать принимать EFV с пищей, содержащей 40–60 г жира, что приведет к существенному увеличению AUC EFV. **Рифабутин** не влияет на уровень EFV, но эфавиренз снижает уровень рифабутина на 35%; при одновременном применении рекомендуемая доза рифабутина составляет 450–600 мг/сут или 600 мг 3 раза в неделю, EFV назначают в стандартной дозе (*MMWR* 2002; 51[RR-7]:48). EFV повышает уровень **этинилэстрадиола** на 37%; последствия этого неясны, однако 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**, 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 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, предпоч-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

тительнее назначить **азитромицин**. Уровни **вориконазола** уменьшаются на 77%, а уровни EFV повышаются на 44%; не применять одновременно или назначать 400 мг вориконазола x2 р/сут + EFV 300 мг на ночь однократно, если польза превышает риск (отслеживать минимальную концентрацию вориконазола).

Сведения о лекарственных взаимодействиях и рекомендации по коррекции доз при назначении EFV в комбинациях с ИП приведены в табл. 5.30.

Таблица 5.30. Взаимодействия эфавиренза с ИП и рекомендуемые дозы препаратов при одновременном приеме

ИП	AUC ИП	AUC эфавиренза	Рекомендуемые режимы дозирования
IDV	↓ на 31%	Не изменяется	IDV 1000 мг каждые 8 часов + EFV 600 мг перед сном *или* IDV 800 мг x2 р/сут + RTV 200 мг x2 р/сут + EFV 600 мг x1 р/сут
NFV	↑ на 20%	Не изменяется	NFV 1250 мг x2 р/сут + EFV 600 мг x1 р/сут перед сном
SQV	↓ на 62%	↓ на 12%	Предпочтительно SQV/r 1000/100 мг x2 р/сут
SQV/RTV	↓ на 60%	Не изменяется	SQV/r 1000/100 мг x2 р/сут + EFV 600 мг x1 р/сут перед сном
LPV/r	↑ на 36%*	Не изменяется	LPV/r 600/150 мг (3 таб.) x2 р/сут + EFV 600 мг x1 р/сут перед сном
ATV	↓ на 74%	Не изменяется	ATV 400 мг x1 р/сут + RTV 100 мг x1 раз в сутки + EFV 600 мг x1 раз в сутки; не рекомендуется применять ATV, не усиленный ритонавиром; ATV/r+EFV не рекомендуется назначать пациентам, ранее получавшим АРТ
FPV	Cmin ↓ на 36%	Не изменяется	FPV 700 мг x2 р/сут + RTV 100 мг x2 р/сут + EFV 600 мг x1 раз в сутки перед сном *или* FPV 1400 мг x1 р/сут + RTV 300 мг x1 р/сут + EFV 600 мг x1 раз в сутки перед сном
TPV	↓ на 31%	Не изменяется	TPV 750 мг/RTV 200 мг x2 р/сут + EFV 600 мг x1 раз в сутки перед сном
DRV	↓ на 13%	↑ на 21%	Данные ограничены; предпочтительно DRV/r 600/100 x2 р/сут + EFV 600 мг x1 раз в сутки; желательно МТК
RTV	↑ на 20%	↑ на 20%	Стандартные дозы
MVC	↓ на 45%	Не изменяется	MVC 600 мг x2 р/сут; EFV 600 мг x1 р/сут перед сном
RAL	↓на 36%	Не изменяется	Стандартные дозы

* По сравнению с приемом LPV/r в стандартной дозе.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. У 3 из 20 беременных обезьян cynomolgus прием препарата привел к возникновению пороков развития у плода (анэнцефалии, анофтальмии и микрофтальмии). Зарегистрировано три случая рождения детей с дефектом нервной трубки у матерей, получавших эфавиренз в первом триместре беременности (*Arch Intern Med* 2002; 162:355; *AIDS* 2002; 16:299; письмо-обращение компании Bristol-Myers Squibb к медицинским работникам, март 2005 г.). По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности (по июль 2008 года), с пороками развития родились 13 из 407 живорожденных детей, матери которых получали эфавиренз в первом триместре беременности. Зарегистрирован один случай миеломенингоцеле. Также пороки развития были обнаружены у одного из 15 детей, родившихся у матерей, получавших эфавиренз во втором и (или) третьем триместрах беременности. В клинических стандартах DHHS по профилактике перинатальной передачи ВИЧ рекомендуется избегать приема EFV в первом триместре беременности; об этом необходимо предупреждать всех женщин, у которых может наступить беременность, и убеждать их в необходимости применения надежных методов контрацепции (клинические стандарты DHHS по применению антиретровирусных препаратов во время беременности, июль 2008 г.). Безопасность применения препарата во втором или третьем триместре не установлена, однако, по-видимому, нет повода для беспокойства, поскольку нервная трубка к этому времени уже закрыта. 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Эмтрицитабин (Emtricitabine, FTC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Эмтрива* (Gilead Sciences)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

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; суспензия для приема внутрь 10 мг/мл, 170 мл в одном флаконе
- **Режимы дозирования:** FTC — 200 мг x1 раз в сутки; TDF/FTC — 1 таблетка x1 раз в сутки; EFV/TDF/FTC — 1 таблетка x1 раз в сутки перед сном натощак.
- **СОЦ:** FTC — 410,81 долл. в месяц; TDF/FTC — 1050,34 долл. в месяц; EFV/TDF/FTC — 1653,29 долл. в месяц; флакон 170 мл (1700 мг) — 97 долл. за флакон

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: отсутствуют.

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 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*) и с TDF/EFV (*Атрипла*). Замедляет селекцию МРАТ. Возможно, при приеме комбинации TDF/FTC ниже риск закрепления мутации K65R, чем при приеме комбинации TDF/3TC, а также, возможно, при приеме комбинации TDF/FTC ниже риск закрепления мутации M184V, чем при приеме комбинации AZT/3TC. Активен в отношении вируса гепатита B (но не одобрен FDA для лечения гепатита B).

НЕДОСТАТКИ. На фоне недостаточного подавления вирусной нагрузки быстро закрепляется мутация 184V (мутация гена обратной транскриптазы), которая приводит к значимому снижению чувствительности вируса к препарату. У некоторых пациентов на фоне приема эмтрицитабина наблюдается гиперпигментация кожи (обычно на ладонях и подошвах), особенно у пациентов с темной кожей. **Примечание:** многие специалисты считают, что препараты ламивудин и эмтрицитабин сопоставимы по многим параметрам.

СРАВНЕНИЕ С ЛАМИВУДИНОМ. Сходство эмтрицитабина и ламивудина: активность FTC против ВИЧ сравнима с активностью 3TC; быстрая селекция мутации M184V, которая приводит к полной потере эффективности; длительный период полувыведения из клетки; активность в отношении вируса гепатита B (*Antimicrob Ag Chemother* 2004; 48:3702; *CID* 2006; 42:126). В отношении применения ламивудина накоплен более обширный опыт применения, он лучше изучен. У FTC более длительный период полувыведения из клетки.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Исследование **Gilead 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), и количество лимфоцитов CD4 через 48 недель терапии было выше в группе, получавшей FTC: средние значения составили 156 мкл$^{-1}$ и 119 мкл$^{-1}$ (p = 0,01) соответственно (*JAMA* 2004; 292:180).
- Исследование **Gilead 303** было открытым; его целью было установить эквивалентность эмтрицитабина и ламивудина. В исследовании приняло участие 440 пациентов, которые по-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

лучали схемы ВААРТ, 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 вирусная нагрузка <50 копий/мл наблюдалась у 72% и 67% пациентов соответственно (p = статистически незначимо) (*AIDS* 2004; 18:2269).

- При продолжении наблюдения за участниками исследования **Gilead 303** в рамках исследования **Protocol 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 99.** Исследование замены схемы терапии с участием 335 пациентов, которые были рандомизированы в две группы: первая группа продолжила получать ИП-содержащую схему ВААРТ, 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 ВААРТ, и у 79% пациентов, получавших ИП-содержащую схему ВААРТ (p <0,05) (*JID* 2005; 191:830).
- **GS 934** (см. стр. 326). 517 ранее не получавших АРВ препараты пациентов были рандомизированы в две группы: первая группа получала комбинированный препарат AZT/3TC + EFV, вторая группа получала TDF+FTC+EFV. По результатам ITT-анализа, через 48 недель доля пациентов с достаточным вирусологическим ответом была больше в группе тенофовира; вирусная нагрузка <400 копий/мл наблюдалась у 81% пациентов (70% в группе AZT/3TC), а <50 копий/мл – у 77% пациентов (68% в группе AZT/3TC). Исследователи предположили, что основной причиной различий послужила высокая частота случаев отмены терапии в группе AZT/3TC из-за развития тяжелых 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. 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 (*Antimicrob Ag Chemother* 2006; 50:1642). Согласно действующим стандартам, пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В, нуждающимся в лечении гепатита В независимо от наличия показаний к лечению ВИЧ-инфекции, следует назначать TDF/FTC или TDF/3TC. 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 (*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 МРАТ 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* (*Antimicrob Ag Chemother* 2006; 50:4087), хотя у штаммов ВИЧ, выделенных из крови участников клинических исследований (GS 934 и Abbott 418), в которых применялась эта комбинация, мутация K65R не обнаруживалась. Все эти наблюдения также справедливы и для ламивудина.

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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **$T_{1/2}$:** из плазмы крови 10 часов; из клетки 39 часов (*Antimicrob Ag Chemother* 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 (*J Antimicrob Chemother* 2006; 58:227). Гиперпигментация кожи, преимущественно на ладонях и подошвах, наблюдается у 2% 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 В. Исследования эмтрицитабина с участием беременных женщин не проводились. Этот препарат отнесен к числу альтернативных НИОТ для применения во время беременности. Комбинацию TDF/FTC допустимо назначать беременным только после тщательного анализа рисков, связанных с приемом TDF, и рассмотрения других вариантов схем терапии по причине отсутствия достаточного количества данных о безопасности тенофовира (клинические стандарты DHHS по применению антиретровирусных препаратов во время беременности, июль 2008 г.).

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 терапии; 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 — 2680 долл.; стоимость лечения в год составляет 32 160 долл. в год (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; мощный противовирусный эффект; практически полное отсутствие резистентности вируса у ранее не получавших этот препарат пациентов; хорошо изучено применение препарата у пациентов, ранее получавших АРТ.

НЕДОСТАТКИ: необходимость выполнять подкожные инъекции дважды в сутки; реакции в месте введения препарата; быстрое развитие резистентности вируса при вирусологической неэффективности терапии.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **TORO–1 (Северная Америка и Бразилия) и TORO–2 (Европа и Австралия)**: FDA получило совокупные данные двух рандомизированных контролируемых открытых исследований с участием в общей сложности 995 ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых была зарегистрирована вирусологическая неэффективность очередной схемы ВААРТ (*NEJM* 2003; 348:2175; *NEJM* 2003; 348:2186) (см. табл. 5.31). Добавление энфувиртида к индивидуально подобранной оптимальной базовой комбинации (ИПОБК) антиретровирусных препаратов значимо повышало эффективность лечения. Исходная вирусная нагрузка у пациентов составляла в среднем 5,2 $\log_{10}$ 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 вдобавок к ИПОБК, через 24 недели было зарегистрировано снижение вирусной нагрузки на 1,52 $\log_{10}$ копий/мл; у пациентов, получавших только ИПОБК, вирусная нагрузка снизилась на 0,73 $\log_{10}$ (p <0,0001). Как и ожидалось, у пациентов, у которых в ИПОБК были включены 2 и более эффективных антиретровирусных препаратов, определенных с помощью анализа анамнестических сведений, а также результатов тестирования вируса на резистентность методами генотипирования или фенотипирования, чаще происходило снижение вирусной нагрузки до уровня <400 копий/мл.

Таблица 5.31. Анализ результатов клинических исследований TORO-1 и TORO-2 через 48 и 96 недель

	Результаты	ENF/ИПОБК	ИПОБК
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 Кол-во CD4 (среднее)	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 Кол-во CD4 (среднее)	27% 18% +166 мкл$^{-1}$	— — —

* p < 0,001 по сравнению с группой сравнения

- **Другие схемы спасения:** результаты клинических исследований показывают, что ENF способен усиливать противовирусное действие других схем спасения (см. сводную табл. 5.32).

Таблица 5.32. Результаты клинических исследований схем спасения, включающих и не включающих ENF

Исследование	Исследуемый препарат	*N*	Контрольная группа (ИПОБС)	Исследуемый препарат (все пациенты)	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%

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ПРЕПАРАТУ И ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. На фоне недостаточного подавления вирусной нагрузки резистентность 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; мутации в кодонах 36 и 38 на фоне недостаточного вирусологического ответа возникают быстро (*AIDS* 2006; 20:2075; *JAIDS* 2006; 43:60), обычно в течение первых двух недель. В клинических исследованиях TORO-1 и TORO-2 замены ами-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

нокислотных 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).

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 (*J Antimicrob Chemother* 2008; 62:384).
- **Распределение:** объем распределения составляет 5,5 л. В СМЖ не проникает (*Antivir Ther* 2008; 13:369).
- **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.

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 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), эритема (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 (12-я конференция CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 837). Сообщалось о случаях успешной десенситизации (*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.
- **Редкие побочные эффекты:** реакция гиперчувствительности с такими клиническими проявлениями, как сыпь, тошнота, рвота, озноб, артериальная гипотензия, повышение актив-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ности 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).

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. Экспертная группа DHHS не рекомендует назначать энфувиртид во время беременности вследствие недостаточного количества данных (клинические стандарты DHHS по применению антиретровирусных препаратов во время беременности, июль 2008 г.).

ЭНТЕКАВИР (Entecavir)

Примечание: **Энтекавир** считается препаратом выбора среди нуклеозидных аналогов для лечения гепатита B (*Scand J Infect Dis* 2008; 40:436), однако его применение у ВИЧ-инфицированных с гепатитом B затруднено, поскольку этот препарат проявляет активность *in vitro* и *in vivo* не только против вируса гепатита B, но и против ВИЧ. Его применение у ВИЧ-инфицированных с гепатитом B приводит к выраженному снижению вирусной нагрузки ВИЧ и возникновению мутации резистентности 184V в ген, кодирующем обратную транскриптазу (*NEJM* 2007; 356:2614; *AIDS* 2007; 21:2365). Его можно назначать ВИЧ-инфицированным только при условии одновременного приема вирусологически эффективной схемы ВААРТ.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Бараклуд*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: аналог гуанозина

ФОРМЫ ВЫПУСКА: таблетки по 0,5 и 1 мг по 28,41 долл. за таблетку

ПОКАЗАНИЕ: хронический гепатит B при наличии признаков активности заболевания.

РЕКОМЕНДУЕМЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: ранее не принимавшим нуклеозидные аналоги пациентам препарат назначают в дозе 0,5 мг внутрь x1 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 x1 раз в сутки натощак.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 5.33. Клинический ответ на терапию энтекавиром при хроническом гепатите B (источник: листок–вкладыш в упаковку с препаратом; *NEJM* 2006; 354:1011 и *NEJM* 2006; 354:1001)

	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%
	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 (log_{10} 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. В исследованиях *in vitro* резистентные к ламивудину штаммы были в 8–30 раз менее чувствительны к энтекавиру. Резистентность к энтекавиру может сформироваться на фоне приема препарата, однако это происходит нечасто; для возникновения резистентности необходимо несколько мутаций гена обратной транскриптазы (*Antimicrob Ag Chemother* 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 3ТС-содержащей схемы ВААРТ, был зарегистрирован хороший ответ на добавление к схеме лечения энтекавира: уровень ДНК ВГВ снизился в среднем на 3,5 $\log_{10}$ копий/мл (*AIDS* 2008; 22:1779).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 100% как при 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).
- Редко развивается тяжелый побочный эффект: лактацидоз с жировой дистрофией печени, в том числе с летальным исходом (побочный эффект, характерный для всего класса препаратов).
- К серьезным побочным эффектам относится также обострение гепатита В после отмены энтекавира.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Не рекомендуется, 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 Регистра случаев приема препаратов во время беременности (www.apregistry.com).

ЭПИВИР (Epivir) — см. Ламивудин (стр. 261)

ЭПО (EPO) — см. Эритропоэтин

ЭПЗИКОМ — см. Абакавир (стр. 156) **и Ламивудин** (стр. 261)

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) — 656,50 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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. 441. Хотя начальная доза, утвержденная FDA, составляет 10 000 единиц 3 раза в неделю, стандартная начальная доза, используемая в клинической практике, составляет 40 000 единиц 1 раз в неделю; 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 не превышает 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 сердечно-сосудистых нарушений в эти группах составила 9% и 6,6% соответственно ($p = 0,07$). Не изменяйте дозу ЭПО или уменьшите ее на 25%, если уровень гемоглобина >120 г/л. 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, нуждавшихся 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. Терапия 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Попытки добиться повышения уровня гемоглобина с 113 г/л до 135 г/л сопровождаются значительным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений; не рекомендуется стремиться увеличивать уровень гемоглобина выше 113 г/л (*NEJM* 2006; 355:2085). Предостережение FDA в черной рамке (2007 г.) 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 испытуемые 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 C. Тератогенное действие выявлено в экспериментах на животных; исследования с участием людей не проводились.

ЭТАМБУТОЛ (Ethambutol)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Миамбутол* (Lederle) или непатентованное.

ФОРМА ВЫПУСКА И ЦЕНА: таблетки по 100 и 400 мг; таблетки 400 мг по 1,80 долл. за таблетку.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-859-8586.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: активная форма туберкулеза или инфекции, вызванные *M. avium* complex или *M. kansasii* (см. табл. 5.34). Режим дозирования этамбутола при МАК-инфекции: 15 мг/кг/сут + макролид.

Таблица 5.34. 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

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. 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, необходимо исследовать 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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:

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки по 100 мг
- **Режимы дозирования:** 200 мг внутрь x2 раза в сутки во время еды
- **Цена (СОЦ):** 5,45 долл. за таблетку 100 мг или 21,80 долл. в сутки
- **Хранение:** при комнатной температуре

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. Удаление препарата во время диализа маловероятно.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: печеночная недостаточность классов A и B по шкале Чайлда-Пью: стандартные дозы; класса C: нет данных.

ПРЕИМУЩЕСТВА: активен против большинства штаммов ВИЧ, резистентных к ННИОТ первого поколения (EFV и NVP); фармакологический барьер к формированию резистентности вируса; некоторые преимущества по сравнению с EFV: меньше токсическое действие на ЦНС, безопасен для применения в первом триместре беременности (однако нет данных исследований с участием людей).

НЕДОСТАТКИ: рекомендуется принимать два раза в сутки во время еды; высокая частота сыпи (9%); не рекомендуется применять в комбинации с TPV, ATV и FPV; уменьшение противовирусной активности при наличии у вируса большого числа мутаций к ННИОТ.

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 Tibotec прогнозировали вирусологический ответ в исследованиях DUET:

- 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 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Исследования DUET 1 & 2 (ETR + DRV/R + ИПОБК против ПЛАЦЕБО + DRV/R + ИПОБК): (см. стр. 195). Критериями включения были вирусологическая неэффективность текущей схемы ВААРТ с вирусной нагрузкой >5000 копий/мл, генотипическая резистентность к ННИОТ первого поколения и не менее трех основных мутаций резистентности к ИП. Результаты ITT-анализа полученных через 48 недель данных для 1203 участников продемонстрировали превосходство ETR по сравнению с плацебо по частоте вирусологического ответа (снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл) (61% против 39%) (см. табл. 5.24) (*Lancet* 2007; 370:29; Mills A., конференция IAS, 2007 г., тезисы WESS204.1; Katlama C., конференция IAS, 2007 г., тезисы WESS204.1; Katlama C., конференция IAS, 2007 г., тезисы WESS 204.2; Haubrich R., 15-я конференция CROI, 2007 г., тезисы 790; 15-я конференция CROI, 2008 г., тезисы 791).

ФАРМАКОКИНЕТИКА (информация из вкладыша в упаковку)

- **Всасывание:** биодоступность не установлена. Прием натощак уменьшает AUC (системную экспозицию) на 50%; ETR следует принимать во время еды, при этом состав пищи, по-видимому, значения не имеет.
- **Распределение:** на 99% связывается белками плазмы. Проникает ли препарат в ЦНС, секрет половых путей и т. д — неизвестно.
- **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.
- $T_{1/2} = 41 \pm 20$ 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 в исследованиях, проведенных в рамках регистрации препарата, составила 9% (по сравнению с 3% в контрольной группе). Сыпь служила причиной отмены препарата у 2% получавших препарат пациентов, 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. Частота возникновения синдрома Стивенса–Джонсона составила <0,1%. У большинства пациентов сыпь проходила через 1–2 недели на фоне продолжения приема ETR.
- Побочные реакции со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея и боль в животе возникали в регистрационных исследованиях у 2–5% пациентов; показатели частоты определялись для каждой из перечисленных побочных реакций по отдельности 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.
- 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Психические нарушения: соответствующие 3-й или 4-й степени тяжести — 0,2%; значимо реже, чем при приеме EFV.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.

- ETR служит субстратом для изоферментов 3A4, 2C19 и 2C9 системы цитохрома P450 и подвергается глюкуронизации *in vitro*; умеренно повышает активность изоферментов 3A4 и 2B6 системы цитохрома P450 и фермента 2-й фазы. Подавляет активность изоферментов 2C9 и 2C19 системы цитохрома P450 .
- Взаимодействия с антиретровирусными препаратами: (см. табл. 5.35)

Таблица 5.35.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, но клиническая значимость не установлена
NVP	↓ на 55%	Может ↓	Не применять одновременно, но клиническая значимость не установлена
MVC	↔	↓ на 53%	MVC 600 мг x2 раза в сутки (если в схему не входит ИП)
MVC + DRV/r	↔	↑ на 110%	Снизить дозу MVC до 150 мг x2 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
LPV/r	↑ на 17%	↓ на 20%	Стандартные дозы (с осторожностью)
SQV/r	↓ на 33%	↓ на 5%	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 5.36. Взаимодействия ETR с другими препаратами

Фармакологическая группа	Препарат	Изменения AUC этравирина или назначаемого одновременно с ним препарата
Статины	Аторвастатин	↓ AUC статина на 37%; применять стандартные дозы и отслеживать лечебный эффект
	Ловастатин	Уровни статина могут снижаться
	Симвастатин	Уровни статина могут снижаться
	Розувастатин	Считается предпочтительным; стандартные дозы; взаимодействие отсутствует
	Правастатин	Считается предпочтительным; стандартные дозы; взаимодействие отсутствует
Противотуберкулезные препараты	Рифампин	Значительно снижает уровни ETR; не применять одновременно
	Рифабутин	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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.36. Взаимодействия ETR с другими препаратами (*продолжение*)

Фармакологическая группа	Препарат	Изменения AUC этравирина или назначаемого одновременно с ним препарата
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 кларитромицин
Метадон	Метадон	AUC препаратов не изменяются; назначать стандартные дозы, но отслеживать проявления синдрома отмены
Антиаритмические препараты	См. комментарий	ETR может ↓ AUC амиодарона, бепридила, дизопирамида, флекаинида, лидокаина, мексилетина, пропафенона, хинидина — применять с осторожностью
Противосудорожные препараты	Фенобарбитал Фенитоин Карбамазепам	Уровни ETR ↓↓ — не применять одновременно Уровни противосудорожного препарата также ↓
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	Все азолы повышают уровни ETR; стандартные дозы при применении с флуконазолом и позаконазолом. Уровни итраконазола ↓, а уровни вориконазола — отслеживать концентрации в крови и корректировать дозы препаратов
Антидепрессанты	Препараты зверобоя	Возможно существенное снижение уровней ETR – не применять одновременно
Иммунодепрессанты	Циклоспорин Такролимус Сиролимус	Уровни иммунодепрессантов могут ↓; тщательно отслеживать концентрации препаратов в крови

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. Исследования ETR с участием беременных женщин не проводились.

ФАМЦИКЛОВИР (Famciclovir) — см. Ацикловир (стр. 163)

ФЕНОФИБРАТ (Fenofibrate)

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 — 1,38 долл., таблетки 145 мг — 4,14 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: фибрат.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: гипертриглицеридемия, особенно >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.

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.

2009 © 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, вызванных ИП-содержащими схемами ВААРТ (*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 ВААРТ 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 колестипол:** 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 C.

ФЕНТАНИЛ (Fentanyl)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Дюрогезик* (Janssen), *Фентанил Оралет* (Abbott Laboratories) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- Фентанила цитрат для инъекций, 50 мкг/мл в ампулах по 2 мл по 0,48 долл. за ампулу

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Таблетки для рассасывания во рту (защечные), 200, 300, 400 мкг
- Трансдермальные формы (пластыри)
  - 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

- Доза зависит от необходимого терапевтического 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. Для перевода пациентов, получающих опиаты, на пластыри с фентанилом, приведенные ниже суточные дозы различных опиатов считают эквивалентными 30–60 мг морфина сульфата для приема внутрь: морфина сульфат 10 мг в/м; кодеин 200 мг внутрь; героин 5 мг в/м или 60 мг внутрь; меперидин 75 мг в/м, метадон 20 мг внутрь; оксикодон 15 мг в/м или 30 мг внутрь.

Таблица 5.37. 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

Эквивалентные дозы фентанила в форме пластыря приведены в табл. 5.38.

Таблица 5.38. 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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, 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.
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. Абсорбция 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 введению 60 мг морфина в/м.
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 3A4 системы цитохрома P450 (ИП и делавирдином). Препарат метаболизируется изоферментом 3A4 системы цитохрома P450, поэтому сильные ингибиторы изофермента 3A4 повышают уровень фентанила в крови, тем самым увеличивая риск остановки дыхания. К сильным ингибиторам изофермента 3A4 относятся большинство ИП и, особенно, усиленные ритонавиром ИП. Пациентам, получающим ИП, желательно назначить морфин. EFV, NVP, ETR могут уменьшать уровни фентанила.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ФИЛГРАСТИМ (Filgrastim) — см. Г-КСФ (стр. 248)

ФЛАГИЛ (Flagyl) — см. Метронидазол (стр. 281)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФЛУКОНАЗОЛ (Fluconazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Дифлюкан* (Pfizer) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 50 мг — 7,56 долл. за 1 таб.; 100 мг — 11,88 долл. за 1 таб.; 150 мг — 18,91 долл. за 1 таб.; 200 мг — 19,45 долл. за 1 таб.; ампулы для в/в введения: 200 мг — 36,09 долл. за ампулу, 400 мг — 49,25 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* и некоторых штаммов *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. glabrata*. Также активен в отношении *Blastomyces, Coccidioidomyces, Histoplasma, Paracoccioidomyces, Sporothrix*, *Cryptococcus*. Неактивен в отношении *Aspergillis, Phycomyces*, *P. boydii*, *Zygomyces*.

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: см. табл. 5.39.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Флуконазол служит препаратом выбора из класса 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. 356). 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* (*Antimicrob Ag Chemother* 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*, обычно поддается лечению каспофунгином (*Antimicrob Ag Chemother* 2002; 46:1723), микафунгином (*CID* 2004; 39:842), или амфотерицином, возможно, будут эффективны итраконазол, вориконазол (*CID* 2001; 33:1447) или позаконазол.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Результаты кокрановского систематического обзора результатов 38 клинических исследований эффективности лечения кандидозного стоматита и фарингита у ВИЧ-инфицированных пациентов: 1) терапия флуконазолом чаще приводит к излечению от кандидоза (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 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. табл. 5.39)

- **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 неизменном 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. 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 (*J Antimicrob Chemother* 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, служащее 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).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Препарат ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 (2C8/9/19 и 3A4), вызывая повышение уровней **атоваквона**, некоторых **бензодиазепинов**, **мидазолама, триазолама, диазепама, алпразолама, кларитромицина, фентанила, варфарина, SQV, фенитоина, пероральных гипогликемических средств, 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 снизить дозу рифабутина до 150 мг/сут. В отличие от кетоконазола, вориконазола и итраконазола, флуконазол можно назначать одновременно с ИП и ННИОТ, за исключением NVP, уровни которого повышаются. При одновременном применении с NVP необходимо отслеживать проявления гепатотоксичности и появление сыпи, либо не назначать одновременно. Влияние усиления ИП ритонавиром не изучено. Уровни **ETR** могут повышаться при одновременном применении с флуконазолом. Флуконазол увеличивает AUC **зидовудина** на 74%, замедляя процесс глюкуронизации зидовудина; требуется настороженность в отношении побочных эффектов AZT.

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 ожида

Таблица 5.39. Рекомендуемые режимы дозирования флуконазола (*CID* 2000; 30:652; *Руководство IDSA/NIH/CDC 2008 г. по лечению и профилактике оппортунистических инфекций* (http://AIDSinfo.nih.gov))

Показания	Режим дозирования	Дополнительные сведения
CANDIDA (см. стр. 355–359)		
Кандидозный стоматит (молочница)		
Острое течение*	100 мг внутрь 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 (*CID* 2000; 30:749).
Профилактика*	100 мг внутрь 2–3 раза в неделю	

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.39. Рекомендуемые режимы дозирования флуконазола (*CID* 2000; 30:652; *Руководство IDSA/NIH/CDC 2008 г. по лечению и профилактике оппортунистических инфекций* (http://AIDSinfo.nih.gov))

Показания	Режим дозирования	Дополнительные сведения
Эзофагит		
Острое течение	100 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. Может возникнуть необходимость в поддерживающей терапии для профилактики рецидивов кандидозного эзофагита, однако она значимо повышает риск формирования резистентности к флуконазолу.
Профилактика (поддерживающая терапия)	100–200 мг внутрь 1 раз в сутки	
Вагинит Профилактика*	150 мг однократно Множественные рецидивы: флуконазол 150 мг еженедельно	Ответ на терапию наблюдается в 90–100% случаев при отсутствии ВИЧ-инфекции. Предпочтительнее применять азолы местно.
КРИПТОКОККОЗ (см. стр. 362–365)		
Неменингеальный, острое течение	400 мг/сут внутрь или амфотерицин В + флуцитозин*	Флуконазол рекомендован IDSA как препарат выбора в комбинации с флуцитозином (100 мг/кг/сут) при криптококковой пневмонии (*CID* 2000; 3:710)
Менингит		
Острое течение	400–800 мг/сут внутрь в течение 10–12 недель, с переходом на схему поддерживающей терапии	В острой фазе назначают амфотерицин В (препарат выбора) в течение 2 недель (*CID* 2000; 30:710). При легкой и умеренной степени тяжести в качестве альтернативы можно назначить флуконазол 400–800 мг/сут в течение 10–12 недель ± флуцитозин (100 мг/кг/сут в течение 6 недель) Продолжать поддерживающую терапию до восстановления иммунной системы (количество лимфоцитов CD4 стабильно выше 100–200 мкл$^{-1}$ в течение >6 месяцев)
Фаза консолидации (после индукционной терапии амфотерицином В)*	400 мг внутрь х1 раз в сутки в течение 8 недель, с переходом на схему поддерживающей терапии	
Поддерживающая терапия*	200 мг внутрь х1 раз в сутки	
КОКЦИДИОИДОМИКОЗ (см. стр. 360–362)		
Менингит*	400–800 мг в/в или внутрь	Препарат выбора для лечения менингеальной формы
Неменингеальные формы		
Острое течение	400–800 мг внутрь х1 раз в сутки	Обычно предпочтение отдается амфотерицину В, за исключением легких форм заболевания*
Поддерживающая терапия*	400 мг внутрь х1 раз в сутки	Считается, что итраконазол не уступает по эффективности
ГИСТОПЛАЗМОЗ (см. стр. 376–378)		
Лечение	800 мг/сут	Препараты выбора: амфотерицин В и итраконазол

* Препарат выбора (клинические стандарты DHHS 2008 года по лечению ОИ)

ФЛУЦИТОЗИН (Flucytosine, 5-FC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Анкобон* (ICN Pharm221aceuticals) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 250 мг — 6,40 долл.; 500 мг — 12,38 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: по химической структуре близок к фторурацилу

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: см. стр. 362. Применяется с амфотерицином В или флуконазолом для лечения тяжелых форм криптококкоза. В клинических стандартах IDSA (*CID* 2000; 30:710) рекомендуется лечить криптококковый менингит комбинацией амфотерицина В 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 по сравнению с монотерапией амфотерицином В — уменьшение частоты рецидивов и более быстрое исчезновение возбудителя из СМЖ (*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). Комбинация амфотерицина и флуцитозина оказывает синергическое действие в отношении *Cryptococcus in vitro* и *in vivo* (*Antimicrob Ag Chemother* 2006; 50:113). Комбинация

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

флуконазола и флуцитозина также эффективна, однако токсичность высоких доз флуцитозина ограничивает его применение (*CID* 1994; 19:741; *JID* 1992; 165:960). Комбинация флуконазола и флуцитозина может также применяться 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).

- **Доза:** 25 мг/кг внутрь каждые 6 часов (100 мг/кг/сут).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность**: >80%.
- **$T_{1/2}$:** 2,4–4,8 часа.
- **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 терапевтических концентраций):** измерять сывороточную концентрацию спустя 2 часа после приема препарата внутрь; необходимо достичь пикового уровня 50–100 мкг/мл.

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 вторично 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 C. В исследованиях на животных выявлен тератогенный эффект; исследования с участием людей не проводились. Противопоказан при беременности, за исключением случаев тяжелого или угрожающего жизни системного микоза после первого триместра.

ФТОРХИНОЛОНЫ (Fluoroquinolones)

Таблица 5.40. Основные препараты класса фторхинолонов

	Ципрофлоксацин ***Ципро***	**Левофлоксацин** ***Левахин***	**Моксифлоксацин** ***Авелокс***
Форма для приема внутрь Форма для в/в введения	+ +	+ +	+ +
Цена (СОЦ) формы для приема внутрь	6,42 долл. (500 мг) 12,84 долл./сут	12,28 долл. (таб. 500 мг)	12,25 долл. (таб. 400 мг)
$T_{1/2}$	3,3 часа	6,3 часа	12 часов
$T_{1/2}$ при почечной недостаточности	8 часов	35 часов	12 часов
Биодоступность при приеме внутрь	65%	99%	90%
Активность *in vitro**			
P. aeruginosa	+++ (60–80%)	++	+
S. pneumoniae	+	++	++
Микобактерии	++	++	+++
Анаэробы	—	+	++
Режим дозирования (прием внутрь)	250–750 мг x2 раза в сутки	500–750 мг x1 раз в сутки	400 мг x1 раз в сутки

* Все фторхинолоны активны в отношении большинства *Enterobacteriaceae,* возбудителей бактериальных энтеритов (за исключением *C. jejuni* и *C. difficile*), метициллин-чувствительных *S. aureus, Neisseria spp.*, а также возбудителей заболеваний легких, в том числе *S. pneumoniae, H. influenzae, C. pneumoniae, Legionella* и *M. pneumoniae*. Основными преимуществами новых фторхинолонов являются прием 1 раз в сутки, хорошая переносимость и активность в отношении *S. pneumoniae,* включая >98% пенициллин-резистентных штаммов (*Antimicrob Ag Chemother* 2002; 46:265). Недавно было установлено, что терапия препаратами данного класса

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

способна спровоцировать развитие вызванной *Clostridium difficile* диареи (колита) (*NEJM* 2005; 353:2433; *NEJM* 2005; 353:2442, *NEJM* 2005; 353:2503). Другие побочные эффекты, характерные для всех препаратов данного класса, включают удлинение интервала QT у больных, которые получают препараты, замедляющие сердечную проводимость (макролиды, антиаритмические препараты классов IA и III); разрывы сухожилий (риск увеличивается с возрастом и при приеме стероидов); токсическое действие на ЦНС, включая судорожные припадки. Все рассматриваемые препараты противопоказаны лицам моложе 18 лет и беременным. Двухвалентные и трехвалентные катионы снижают абсорбцию, поэтому не рекомендуется принимать одновременно с антацидными препаратами, содержащими Mg^{2+} или Al^{3+}, сукралфатом, Fe^{2+}, Zn^{2+} и диданозином в лекарственных формах, содержащих буферные вещества; принимать фторхинолоны следует за 2 часа до приема препаратов и продуктов питания, содержащих катионы. Беспокойство вызывает нерационально широкое применение препаратов данного класса и формирование резистентных штаммов, особенно таких возбудителей, как *P. aeruginosa, S. pneumoniae, S. aureus, C. jejuni, N. gonorrheae, C difficile* и *Salmonella*.

ФЛУОКСЕТИН (Fluoxetine)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Прозак* и *Прозак Уикли* (Eli Lilly) или непатентованное.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы: 10 мг — 2,60 долл., 20 мг — 2,67 долл., 40 мг — 5,06 долл.; раствор 20 мг/5 мл — 118 долл. за флакон 120 мл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА ПРЕПАРАТОВ: антидепрессант класса 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* 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 (нежелательно назначать одновременно), мезоридазина (противопоказано), галоперидола, карбамазепина и пимозида (противопоказано).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Ритонавир:** сообщалось о случаях развития серотонинергического синдрома (*AIDS;* 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. 180)

ФОСАМПРЕНАВИР (Fosamprenavir, FPV)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Лексива* (GlaxoSmithKline) в Европе; *Телзир* (Glaxo)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы (пролекарство ампренавира)

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки 700 мг
- **Режимы дозирования:** четыре режима дозирования одобрены FDA
  - FPV (без усиления ритонавиром) — 1400 мг x2 раза в сутки (только ранее не получавшим ИП пациентам)
  - FPV/r 1400/100 мг x1 раз в сутки (только ранее не получавшим ИП пациентам)
  - FPV/r 1400/200 мг x1 раз в сутки (только ранее не получавшим ИП пациентам)
  - FPV/r 700/100 мг x2 раза в сутки (как не получавшим, так и получавшим ИП пациентам)
- **Ранее получавшим ИП взрослым пациентам**
  - FPV/r 700/100 мг x2 раза в сутки
- **СОЦ:** 765,16 долл. в месяц (1400 мг x2 раза в сутки)

ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПРИЕМА ПИЩИ: значимое влияние пищи на всасывание препарата отсутствует.

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 x1 раз в сутки).

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. 5–8 баллов по шкале Чайлда-Пью: FPV без усиления ритонавиром, 700 мг x2 раза в сутки; >8 баллов: не назначать FPV.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при комнатной температуре, не превышающей 25°C или 77°F.

КРУПНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 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; сейчас существует новая форма выпуска LPV/r, которая значительно лучше переносится пациентами.)
- Результаты клинического исследования **SOLO** показали, что FPV/r, принимаемый 1 раз в сутки, не уступает по эффективности нелфинавиру, принимаемому 2 раза в сутки (*AIDS* 2004; 18:1529). 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 x1 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.41. 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	
				<500 копий/мл	<50 копий/мл
SOLO ранее не получавшие АРВ препараты (*AIDS* 2004; 18:1529)	FPV/r 1400/200 мг x1 раз в сутки/ABC/3TC	322	48	69%	55%
	NFV 1250 мг x2 раза в сутки/ABC/3TC	327	48	68%	53%
NEAT ранее не получавшие АРВ препараты (*JAIDS* 2004; 35:22)	FPV 1400 мг x2 раза в сутки/ABC/3TC	166	48	66%†	58%†
	NFV 1250 мг x2 раза в сутки/ABC/3TC	83	48	51%	42%
Context неэффективность 1–2 схем на основе ИП (6-я конф. CROI, 2003 г., тезисы 178)	FPV/r 700/100 мг x2 раза в сутки/2 НИОТ	107	48	58%	46%‡
	FPV/r 1400/200 мг x1 раз в сутки/2 НИОТ	105	48		37%
	LPV/r 400/100 мг x2 раза в сутки/2 НИОТ	103	48	61%	50%†
KLEAN ранее не получавшие АРВ препараты (*Lancet* 2006; 368:476)	FPV/r 700/100 мг x2 раза в сутки + ABC/3TC x1 раз в сутки	434	48	73%	66%
	LPV/r 400/100 мг x2 раза в сутки + ABC/3TC x1 раз в сутки	444	48	71%	65%
ALERT ранее не получавшие АРВ препараты (*AIDS Ther* 2008; 5:5)	FPV/r 1400/100/TDF/FTC x1 раз в сутки	45	48	79%	75%
	ATV 300/100/TDF/FTC x1 раз в сутки	49	48	87%	83%

† Значимо выше, чем в группах 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 **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. В исследование было рандомизировано 106 пациентов, ранее не получавших АРТ. До начала терапии медиана вирусной нагрузки составляла 4,9 $\log_{10}$ 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=0,03). Изменения уровней холестерина были сопоставимыми (*AIDS Ther* 2008; 5:5).

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. стр. 239).

ПРЕИМУЩЕСТВА: (1) по эффективности сопоставим с LPV/r (*Lancet* 2006;368:476) и ATV/r, (2) прием препарата не зависит от приема и состава пищи, (3) можно принимать 1 раз в сутки (только пациентам, ранее не получавшим АРТ), (4) при применении FPV/r в составе начальной схемы АРТ не формируется значимая резистентность вируса к ИП; (5) можно назначать в комбинации с RTV 100 мг/сут только пациентам, не получавшим ранее АРТ (для лучшей переносимости со стороны ЖКТ).

НЕДОСТАТКИ: (1) режим приема один раз в сутки не рекомендуется пациентам, ранее принимавшим ИП; (2) побочные эффекты со стороны ЖКТ и влияние на уровни липидов в сыворотке крови такие же, как у LPV/r (если применяется в комбинации с RTV 200 мг/сут); (3) FPV/r не так хорошо изучен, как LPV/r и ATV/r.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание** не зависит от приема и состава пищи (в отличие от APV); биодоступность не установлена.
- **Выведение:** APV является ингибитором, субстратом и, возможно, индуктором изофермента 3A4 системы цитохрома P450.
- **$T_{1/2}$:** 7,7 ч.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: непереносимость со стороны ЖКТ, повышение активности трансаминаз и сыпь — наиболее частые причины отмены препарата вследствие побочных эффектов (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 листка-вкладыша в упаковку с препаратом); 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.
- **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. Усиление фосампренавира ритонавиром в дозе 200 мг/сут, по-видимому, не приводит к увеличению частоты возникновения и (или) интенсивности побочных эффектов со стороны ЖКТ, за исключением отдельных случаев.
- **Гепатотоксичность.** У 6–8% пациентов активность АЛТ повышалась до значений, более чем в 5 раз превышающих верхнюю границу нормы.
- **Нарушения липидного баланса.** Ранние исследования не выявили существенного влияния фосампренавира на уровни липидов в плазме крови, однако, согласно результатам клинического исследования KLEAN, влияние FPV/r на уровни липидов сопоставимо с влиянием LPV/r. По-видимому, фосампренавир сам по себе не оказывает значимого влияния на концентрации липидов в крови, однако у 5–8% пациентов, получавших фосампренавир, усиленный ритонавиром, уровень триглицеридов повышался до значений, превышающих 750 мг/дл. Изменения уровней липидов крови на фоне приема FPV/r 1400/100 мг x1 р/сут сопоставимы с изменениями уровней липидов крови на фоне приема ATV/r.
- Среди пациентов, получавших FPV, были зарегистрированы случаи **липодистрофии**.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Препараты, одновременное применение которых с фосампренавиром противопоказано: астемизол, цизаприд, дигидроэрготамин, эрготамин, ловастатин, мидазолам, пимозид, терфенадин, триазолам, рифампин, симвастатин, препараты зверобоя, флекаинид*, пропафенон*, бепридил*, амиодарон*, хинидин* и алфузозин*.**

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 терапевтических концентраций), назначить FPV/r или другой проти-

* Противопоказаны к одновременному применению с FPV/r.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

восудорожный препарат. **Этинилэстрадиол и норэтиндрон** снижают уровни APV; необходимо применять другие методы контрацепции. Уровни **S-метадона** (активного) снижаются на 13%, а AUC ампренавира уменьшается на 25%; развития синдрома отмены не наблюдалось (взаимодействие изучалось с APV). **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 сутки или до 300 мг 3 раза в неделю. При одновременном применении с FPV/r дозу рифабутина необходимо уменьшить до 150 мг через день или до 150 мг 3 раза в неделю. **Кларитромицин** увеличивает AUC ампренавира на 18%; назначать стандартные дозы обоих препаратов. **Вориконазол**: нет данных, однако предполагается взаимное изменение AUC обоих препаратов. **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 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.

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 по перинатальной профилактике ВИЧ, июль 2008 г.).

Таблица 5.42. Комбинации фосампренавира с другими ИП и с ННИОТ

АРВ препарат	AUC препарата, применяемого одновременно с FPV	AUC FPV	Примечания
NVP	↑на 13%	↑ на 29%	Не применять FPV, не усиленный ритонавиром. В комбинации с NVP назначать стандартную дозу NVP и FPV/r в дозе 700/100 мг x2 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 x1 р/сут) либо назначить 700/100 мг x2 р/сут
ATV	↓ на 20%	↑на 78%	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%	Не применять одновременно, пока не будут установлены оптимальные дозы
DRV	Нет данных	Нет данных	Нет данных
SQV	Нет данных	↓ на 32%	Не применять одновременно; недостаточно данных
ETR	↔	↑на 70%	Не применять одновременно; клиническая значимость неясна
MVC	Может ↑	Скорее всего, не изменяется	MVC – 150 мг x2 р/сут
TPV	Нет данных	↓ на 41%	Не применять одновременно
NFV	Нет данных	↑на 150%	Не применять одновременно; недостаточно данных
RTV	Нет данных	↑на 100%	1400/200 мг x1 р/сут или 1400/100 мг x1 р/сут или 700/100 мг x2 р/сут
DLV	↓ на 61%	↑на 130%	Не применять одновременно
RAL	Скорее всего, не изменяется	Скорее всего, не изменяется	Обычные дозы

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФОСКАРНЕТ (Foscarnet)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Фоскавир* (Astra Zeneca)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы: 6000 мг (250 мл) — 73 долл., 12 000 мг (500 мл) — 143,25 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-488-3247

Таблица 5.43. 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 день*
Другие формы ЦМВ инфекции (поражение ЖКТ)	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 5.44а. 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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ. Препарат активен в

Таблица 5.44б. Поддерживающая терапия

	Цитомегаловирусная инфекция: дозы, эквивалентные	
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

отношении вирусов герпеса, включая ЦМВ, ВПГ-1, ВПГ -2, вируса Эпштейна-Барр (волосатая лейкоплакия полости рта), вируса *varicella-zoster*, герпесвируса человека 6-го типа, и герпесвируса человека 8-го типа (вируса герпеса, ассоциированного с саркомой Капоши), боль-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

шинства 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 *in vitro* и *in vivo* и применялся в качестве препарата «спасения» (*Antivir Ther* 2006; 11:561). 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). У ВИЧ-инфицированных с ЦМВ ретинитом выявлено снижение вирусной нагрузки в среднем на 0,5 $\log_{10}$ копий РНК ВИЧ/мл на фоне приема фоскарнета (*JID* 1995; 172:225). Клинический опыт применения фоскарнета связан в основном с лечением ЦМВ ретинита; в этом случае клиническая эффективность препарата 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 ≥1 часа 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.

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 и, как правило, обратимое 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, 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:** (10%), обусловлены нарушением функции почек и гипокальциемией.
- **Язвы полового члена.**
- **Прочие побочные эффекты:** тошнота, рвота, головная боль, сыпь, лихорадка, гепатит, угнетение функции костного мозга.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Одновременное применение пентамидина в/в может привести к тяжелой гипокальциемии. Не рекомендуется назначать одновременно с потенциально нефротоксическими 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. 243)

ФУНГИЗОН (Fungizone) — см. Амфотерицин В (стр. 167)

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) или непатентованное
- Валганцикловир: *Вальцит*, форма для приема внутрь (Roche)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Ганцикловир: флакон с р-ром для в/в введения, содержащий 500 мг препарата — 56,52 долл. Валганцикловир: таблетка 450 мг — 38,13 долл. Имплантат ганцикловира: стоимость одного имплантата — 5400 долл. или 10 800 долл. в год.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЖИМАМ ДОЗИРОВАНИЯ: см. стр. 367–372. Ганцикловир, 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.

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. Если СК представляет собой истинную злокачественную опухоль, то представляется целесообразным проводить профилактику ВГЧ-8-серопозитивным больным до начала процесса злокачественного перерождения (*Science* 1998; 282:1837).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **ЦМВ ретиниты:** контролируемое исследование эффективности препарата у 141 больных, рандомизированных в группы в/в введения ганцикловира (5 мг/кг/сут в течение трех недель, в дальнейшем 5 мг/кг) и валганцикловира внутрь (900 мг х 2 раза в сутки в течение трех недель, в дальнейшем 900 мг/сут) показало сравнимые результаты по частоте клинического ответа на терапию (77% и 72% соответственно, через 4 недели) и по медиане продолжительности ремиссии (125 и 160 дней соответственно) (*NEJM* 2002; 346:1119). При-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

менение валганцикловира внутрь в настоящее время служит стандартом лечения ганцикловиром. Многократные исследования продемонстрировали высокую эффективность в/в ганцикловира, в/в фоскарнета, в/в цидофовира, валганцикловира внутрь и имплантата ганцикловира; однако имплантат обеспечивает наиболее длительную ремиссию (*NEJM* 1997; 337:83; *NEJM* 1999; 340:1063). Применение имплантата ганцикловира с замедленным высвобождением (*Витрасерта*), обычно в сочетании с валганцикловиром внутрь, является в настоящее время методом выбора для профилактики системной ЦМВ инфекции и развития контралатерального ретинита (*NEJM* 1997; 337:83; 337:105; *Am J Ophthalmol* 1999; 127:329). Действующие рекомендации по проведению начальной терапии ЦМВ ретинита кратко изложены на стр. 367–369.

При восстановлении иммунной системы, когда в течение 3–6 месяцев количество лимфоцитов CD4 стабильно выше 150 мкл$^{-1}$, можно рассмотреть возможность отмены поддерживающей терапии (*JAMA* 1999; 282:1633). Конкретная для данного случая рекомендация CDC/IDSA состоит в том, чтобы такое решение принималось с участием офтальмолога и зависело от величины и длительности иммунологического ответа (прироста количества лимфоцитов CD4), анатомической локализации поражения, остроты зрения другого глаза, а также от 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. табл. 5.45 ниже и стр. 370–372) (*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 100–150 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 5.45. 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 (МПК$_{50}$ 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).
- **$T_{1/2}$**: 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:** при гемодиализе выводится 50% ганцикловира (*Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:142).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.46. Коррекция доз ганцикловира и валганцикловира при почечной недостаточности (дозы для индукционной терапии)

Клиренс креатинина			
Ганцикловир (в/в)		**Валганцикловир† (внутрь)**	
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.
- **Токсичное действие на ЦНС** наблюдается в 10–15% случаев: головные боли, судорожные припадки, спутанность сознания, кома.
- **Гепатотоксичность** в 2–3% случаев.
- **Расстройства ЖКТ** в 2% случаев.
- **Примечание:** нейтропения (<500 мкл$^{-1}$) и тромбоцитопения (<25 000 мкл$^{-1}$) служат противопоказаниями к лечению ганцикловиром.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ (ФОРМА ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ (ВАЛГАНЦИКЛОВИР)). 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.

2009 © 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 — 259,69 долл., 480 мкг в 1,6 мл — 410,44 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 неиспользованную дозу 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 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. 443. 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: умеренная дизурия, обратимые изменения показателей функции печени, повышение уровня мочевой кислоты и повышение активности ЛДГ.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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).

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)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Лопид* (Pfizer) или непатентованное

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ЦЕНА: таблетки 600 мг — 1,09 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: гиполипидемический препарат, производное фиброевой кислоты (по структуре похож на клофибрат)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: см. стр. 132. Повышенный уровень триглицеридов в сыворотке крови; препарат может повышать уровни холестерина ЛПНП и общего холестерина. Назначают в дозе 600 мг внутрь х 2 раза в сутки не менее чем за 30 минут до еды.

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 слабо 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.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Одновременный прием гемфиброзила и статинов** приводит к развитию рабдомиолиза и почечной недостаточности; возможно также повышение риска возникновения миозитов. При одновременном применении необходимо тщательно отслеживать клинические проявления миозита. AUC розувастатина увеличивается на 90%; в комбинации с розувастатином следует использовать фенофибрат.
- **Пероральные антикоагулянты:** препарат может усиливать действие варфарина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ГОРМОН РОСТА (Growth hormone, human) [Соматотропин (Somatropin)]

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Серостим* (Serono)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы: 4 мг (около 12 международных единиц — МЕ) по 205,42 долл. за флакон и 6 мг (около 18 МЕ) по 308,14 долл. за флакон. Средняя стоимость составляет 256 долл. в сутки или 21 546 долл. за 12-недельный курс.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 888-628-6673; пациентам, отвечающим определенным критериям, и у которых расходы на препарат превышают 36 000 долл. за календарный год, фирма-производитель продает необходимый годовой запас препарата за фиксированную цену 36 000 долларов.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: рекомбинантный человеческий гормон роста

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: лечение гипотрофии или кахексии у больных СПИДом (эти показания к применению одобрены FDA). Вводить подкожно перед сном. Доза препарата зависит от массы тела пациента:

- >55 кг — 6 мг п/к 1 раз в сутки.
- 45–55 кг — 5 мг п/к 1 раз в сутки.
- 35–45 кг — 4 мг п/к 1 раз в сутки.
- <35 кг — 0,1 мг/кг п/к 1 раз в сутки.

Оценить состояние больного через 2 недели от начала терапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Положительные эффекты применения гормона роста у больных СПИДом включают увеличение веса тела, увеличение тощей массы тела и поддержание физической формы (*Am J Managed Care* 2000; 6:1003).

- В клиническом исследовании, в котором приняли участие 178 больных СПИДом в состоянии истощения, у пациентов, получавших соматотропин в течение 12 недель, отмечалось увеличение веса тела в среднем на 3,0 кг и увеличение сухой массы тела в среднем на 1,6 кг по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. У пациентов, получавших гормон роста, также наблюдалось повышение медианы результата тестирования на беговой дорожке на 13%. Статистически значимого увеличения продолжительности жизни пациентов не обнаружено (*Ann Intern Med* 1996; 125:873).
- В ходе другого исследования, в котором участвовали 60 истощенных больных, были получены аналогичные результаты (*Ann Intern Med* 1996; 125:865). Стоимость препарата превышала 1000 долл. в неделю, что вызывает сомнения относительно экономической эффективности такого лечения (*Ann Intern Med* 1996; 125:932). Можно снизить стоимость терапии, уменьшив длительность курса лечения до 2 недель и проводя его в периоды обострения оппортунистических инфекций с целью уменьшения потери веса, обусловленной этими инфекциями (*AIDS* 1999; 13:1195), или применяя препарат в более низкой дозе — 1–4 мг/сут (*Ann Intern Med* 1996; 125:865).
- Наиболее информативные результаты о применении гормона роста для лечения липодистрофии были получены в обсервационном исследовании, в котором участвовали 30 пациентов с повышенным отложением висцерального жира, связанным с ВААРТ. Пациентам вводили гормон роста в дозе 6 мг/сут на протяжении 6 месяцев, после чего по истечении периода «вымывания» некоторым пациентам назначили поддерживающий курс лечения гормоном роста в дозе 4 мг через день. Было выявлено снижение объема висцерального жира в среднем на 42% при применении препарата в дозе 6 мг/сут, однако объем висцерального жира восстанавливался после прекращения лечения. Изменения липидного спектра крови на фоне терапии варьировали в широких пределах; у четырех больных развился диабет; многие пациенты жаловались на боли в суставах и низкое качество жизни (*JAIDS* 2002; 30:379).

РЕЗЮМЕ. В консенсусном документе, составленном специалистами из нескольких федеральных агентств, занимающихся вопросами лечебного питания при ВИЧ-инфекции, сделан вывод о том, что гормон роста и другие белковые анаболические препараты могут способствовать предотвращению или замедлению быстрой потери веса, которая часто наблюдается

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

при острых инфекциях (*CID* 2003; 36:S69).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность при подкожных инъекциях**: 70–90%.
- **$T_{1/2}$:** 3,9–4,3 часа.
- **Выведение:** метаболизируется преимущественно клетками почек, а также в печени.
- **Коррекция дозы при печеночной или почечной недостаточности:** наблюдается снижение клиренса гормона, однако клиническая значимость этого неясна, и рекомендации по коррекции дозы не разработаны.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Гормон роста может вызывать дозозависимую задержку жидкости и натрия, что приводит к отекам (преимущественно на конечностях), артралгиям, миалгиям и гипертензии. К наиболее распространенным побочным эффектам относятся скелетно-мышечный дискомфорт (20–50%) и повышение тургора тканей с отечностью рук и ступней (25%); выраженность обоих побочных эффектов постепенно уменьшается при продолжении терапии. Об атрофии жировой ткани и резистентности к инсулину упоминалось выше. К прочим побочным эффектам относятся гриппоподобная реакция, озноб, боли в спине, недомогание, туннельный синдром запястья, боли в грудной клетке, тошнота и диарея. Побочные эффекты могут быть ослаблены путем уменьшения суточной дозы или уменьшения числа инъекций в неделю.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: не изучались.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что человеческий гормон роста не проникает сквозь плацентарный барьер в кровоток плода.

ХАЛЬЦИОН (Halcion) s см. Бензодиазепины (стр. 180)

ГУМАТИН (Humatin) s см. Паромомицин (стр. 295)

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:** 570 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 препараты класса ИП — с более сильным противовирусным действием, с более удобными режимами приема и менее токсичные. Стандартные режимы дозирования: IDV/r 800 мг/100 мг x2 раза в сутки или 800 мг/200 мг x2 раза в сутки (повышенный риск образования камней в почках).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРЕИМУЩЕСТВА: обширный опыт долгосрочного применения.

НЕДОСТАТКИ: необходимость приема каждые 8 часов натощак при применении без ритонавира; 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 (от 3 ноября 2008 года) и клинических стандартах IAS-USA (2008 г.) не рекомендуется включать IDV и IDV/r в состав схем для начальной антиретровирусной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 5.47. Клинические исследования IDV с участием пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	*N*	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка	
				<50 копий/мл	<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	24	80%	90%*
	IDV	28		0	43%
	AZT/3TC	31		0	0
Dupont 006 (*NEJM* 1999; 341:1865)	EFV/3TC/AZT	154	48	64%*	70%*
	IDV/3TC/AZT	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/3TC/AZT	282	48	40%	51%
	IDV/3TC/AZT	280		46%	51%
CNA 3014 (*Curr Med Res J* 2004; 20:103)	ABC/3TC/AZT	169	48	59%*	64%
	IDV/3TC/AZT	173		48%	50%
START-1 (*AIDS* 2000; 14:1481)	IDV/3TC/d4T	101	48	49%	53%
	IDV/3TC/3TC	103		47%	52%

* Значимо выше, чем в группах 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* (*Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2775; *Topics HIV Med* 2006; 14:125). Замещения 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.
- **$T_{1/2}$:** 1,5–2 часа (из сыворотки крови).
- **C_{max}:** по величине пиковых уровней можно судить о риске нефротоксичности, а по ве-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

личине 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 (*Antimicrob Ag Chemother* 2000; 44:2173). Достигаемые уровни в СМЖ превышают IC_{95} для большинства изолятов ВИЧ (*AIDS* 1999; 13:1227). Если индинавир сочетается с ритонавиром, то минимальные уровни индинавира в СМЖ повышаются более чем в 5 раз (7-я конференция CROI, Сан-Франциско, Калифорния, 2000 г., тезисы 312).

- **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.
- **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/мл 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 данного класса:** гипергликемия по причине резистентности к инсулину, липодистрофия, гиперлипидемия (повышение уровней триглицеридов, холестерина и ЛПНП), возможно усиление кровоточивости при гемофилии (*AIDS* 2001; 15:11). Пациентам с гемофилией в целом 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 х 2 раза в сутки (*JAIDS* 2002; 29:374).
- **Нефротоксичность.** 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).
- **Алопеция (облысение)** — может проявляться на любых участках тела, покрытых волосами (*NEJM* 1999; 341:618).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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 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

Таблица 5.48. 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 x2 раза в сутки + IDV 800 мг x2 раза в сутки
SQV	AUC SQV ↑ в 4–7 раз AUC IDV без изменений	Данные отсутствуют, по данным экспериментов in vitro возможен антагонизм (*JID* 1997; 176:265)
NFV	AUC NFV ↑ на 80% AUC IDV ↑ на 50%	IDV 1200 мг x2 раза в сутки + NFV 1250 мг x2 раза в сутки (ограниченные данные)
NVP	AUC NVP без изменений AUC IDV ↓ на 28%	IDV 1000 мг каждые 8 часов или IDV/RTV + NVP в стандартных дозах
DLV	AUC DLV без изменений AUC IDV ↑ на 40%	DLV 400 мг x3 раза в сутки + IDV 600 мг каждые 8 часов
EFV	AUC EFV без изменений AUC IDV ↓ на 31%	EFV 600 мг x1 раз в сутки перед сном + IDV 1000 мг каждые 8 часов *или* IDV/RTV 800/200 мг x2 раза в сутки + EFV 600 мг x1 раз в сутки перед сном
LPV/r	AUC LPV без изменений AUC IDV ↑ в 3 раза	IDV 600 мг x2 раза в сутки + LPV/r 400/100 мг x2 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 x2 раза в сутки; IDV в стандартной дозе
ETR	Нет данных; возможно ↓ AUC IDV	Недостаточно данных; не назначать одновременно

- **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, 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 x 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.
- **Кетоконазол** и **итраконазол** повышают уровни индинавира на 70%; необходимо снизить дозу индинавира до 600 мг каждые 8 часов; суточная доза итраконазола не должна превышать 200 мг. **Вориконазол** — взаимодействие отсутствует, если индинавир применяется не в комбинации с ритонавиром. 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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** (*Виагры*) на 340% (*AIDS* 1999; 13:F10). Максимальная рекомендованная доза — 25 мг за 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/RTV 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 противопоказано. **Витамин С** (в дозах ≥1 г/сут) снижает C_{min} индинавира на 32%. AUC **амлодипина** увеличивается на 90% — необходимо тщательное медицинское наблюдение.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. 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 развивающаяся на фоне приема IDV билирубинемия. Оптимальный режим дозирования во время беременности не установлен (клинические стандарты DHHS, 2 июля 2008 г., табл.4.35. http://aidsinfo.nih.gov). По данным Регистра случаев приема АРВ препаратов во время беременности, дети с пороками развития родились у 6 из 276 женщин, получавших IDV во время беременности (2,2%).

ИНТЕРФЕРОН (Interferon) — см. также Пегилированный интерферон (Pegylated Interferon), стр. 296

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Роферон* (Roche), *Интрон* (Schering-Plough), *Инферген* (InterMune)

ПРИМЕЧАНИЕ. Все чаще вместо обычного интерферона применяют пегилированный интерферон по причине простоты его применения и лучших результатов при лечении гепатита С, вызванного ВГС генотипа 1. Интерферон включен сюда потому, что некоторые программы помощи пациентам и медицинские страховки не могут предоставить пациентам пегилированную форму по причине более высокой стоимости.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- Интерферон α-2a (*Роферон*): ампулы по 3, 6, 9, 18 и 36 млн Ед; ампулы 3 млн. Ед по 46,36 долл. за ампулу; ампулы 6 млн Ед по 92,65 долл. за ампулу.
- Интерферон α-2b (*Интрон*): ампулы по 3, 5, 10, 18 и 50 млн Ед; ампулы 3 млн. Ед по 60,66 долл. за ампулу; ампулы 5 млн Ед по 107,17 долл. за ампулу; ампулы 10 млн Ед по 174,71 долл. за ампулу; ампулы 18 млн Ед по 314,51 долл. за ампулу; ампулы 50 млн Ед по 873,71 долл. за ампулу.

ПРОГРАММЫ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: *Интрон*: 800-521-7157, *Роферон*: 800-443-6676; пациент оплачивает только 983 млн Ед в год, остальное необходимое количество препарата ему предоставляется бесплатно.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА. Интерферон альфа — семейство высоко гомогенных видоспецифичных белков человека (получают методом биосинтеза с использованием донорских клеток или линий культивируемых клеток человека, либо рекомбинантными методами с использованием генов человека), который обладает противовирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. α-2a и α-2b являются близкими подтипами интерферона альфа, которые синтезируются с использованием рекомбинантного метода.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ (интерферон α-2b)

- **Гепатит С.** Обычный режим дозирования интерферона — 3 млн Ед в/м или п/к 3 раза в неделю в течение 12–18 месяцев (*NEJM* 1995; 332:1457). Данная лекарственная форма интерферона устарела после появления пегилированного интерферона, у которого более удобный режим дозирования (одна инъекция в неделю вместо трех) и который более эф-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

фективен (*Lancet* 2001; 358:958). Однако разница в стоимости препаратов значительна: курс лечения интерфероном и рибавирином длительностью 48 недель стоит 18 000 долл.; а курс лечения пегинтерфероном и рибавирином длительностью 48 недель стоит 26 000 долл. При лечении гепатита С, вызванного ВГС генотипов 2 и 3, показатели эффективности лечения пегинтерфероном и рибавирином и показатели эффективности лечения интерфероном были сопоставимы. Однако при лечении гепатита С, вызванного ВГС генотипа 1, терапия пегинтерфероном (1,5 мг/кг) и рибавирином (800 мг) была более эффективна, чем терапия интерфероном и рибавирином (1000–1200 мг); устойчивый вирусологический ответ был зарегистрирован у 42% и 33% пациентов соответственно (*Lancet* 2001; 358:958). Но в опорном сравнительном исследовании эффективности комбинации *Пегасиса* и рибавирина с комбинацией интерферона α-2b и рибавирина эффективность пегилированной формы была выше независимо от генотипа вируса гепатита С (*NEJM* 2002; 347:975). Добавление рибавирина к интерферону повышает эффективность лечения (*Lancet* 1998; 351:83).

- **Гепатит В:** 5 млн Ед в/м или подкожно 1 раз в сутки или 10 млн Ед 3 раза в неделю в течение 16–24 недель (HBeAg+) или >12 месяцев (HBeAg-). (В качестве альтернативы можно применять ламивудин, адефовир, тенофовир и энтекавир; пегинтерферон должен быть не менее эффективен, чем интерферон, но пока не завершены клинические исследования препарата, и он пока не получил одобрение FDA для лечения гепатита В.)
- **Саркома Капоши:** 30–36 млн Ед в/м или подкожно (3–7 раз в неделю) до разрешения очагов; при развитии токсических эффектов или быстром прогрессировании саркомы Капоши (в среднем в течение 7 месяцев) терапию прекращают. Оптимальный уровень ответа на терапию (40–50%) наблюдается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$, у которых отсутствуют общие «В»-симптомы*.

АКТИВНОСТЬ: противовирусный препарат широкого спектра действия с активностью *in vitro* в отношении ВИЧ, ВПЧ, вирусов гепатитов В и С, ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ и вируса *varicella-zoster*.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** белок, содержащий 165 аминокислот, с молекулярной массой около 18 000–20 000 дальтон; препарат не всасывается при приеме внутрь; биодоступность при в/м или подкожном введении — 80%.
- **$T_{1/2}$:** 2,0–5,1 часа.
- **Уровень в СМЖ:** не обнаруживается.
- **Выведение:** метаболизируется почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Побочные эффекты развиваются у всех пациентов, особенно при применении доз, превышающих 18 млн Ед. Большинство побочных эффектов ослабевают или развиваются реже при продолжении терапии.

- **Гриппоподобная реакция** (50–98%)**:** лихорадка, озноб, утомляемость, головная боль, артралгии; обычно развивается в течение первых 6 часов после введения, проходит через 2–12 часов (купируется НПВС).
- **Расстройства ЖКТ** (20–65%)**:** анорексия, тошнота, рвота, диарея, металлический привкус во рту и боли в животе.
- **Токсическое действие на ЦНС:** раздражительность, депрессия и спутанность сознания (20–50%).
- **Угнетение кроветворения** с нейтропенией, анемией или тромбоцитопенией.
- **Токсическое действие на печень** (10–50%) с повышением активности трансаминаз.
- **Одышка и кашель.**
- **Сыпь ± алопеция** (25%).
- **Протеинурия** (15–20%).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: зидовудин и другие препараты, угнетающие функцию костного мозга (ганцикловир, пириметамин, флуцитозин) — усиление угнетения крове-

* Согласно определению ACTG, к «В»-симптомам относятся лихорадка неясной этиологии, ночные поты, немотивированная потеря веса >10% от исходного, диарея продолжительностью более 2 недель. — *Прим. пер.*

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

творения, особенно усугубление анемии; повышение уровней теофиллина, барбитуратов (тщательное медицинское наблюдение при одновременном применении).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. При введении животным в дозах, в 20–500 раз превосходящих терапевтические дозы для человека, вызывает аборты. Клинические данные о применении препарата у беременных женщин отсутствуют. Применять только в тех случаях, когда ожидаемая польза от терапии для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

ИНТРОН (Intron) — см. Интерферон (выше)

ИНВИРАЗА (Invirase) — см. Саквинавир (стр. 317)

ИЗОНИАЗИД (Isoniazid, INH)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Нидразид*, *Ланиазид*, *Teebaconin* или непатентованное. Комбинация с рифампином — *Рифамат*; комбинация с рифампином и пиразинамидом — *Рифатер* (Aventis).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 50, 100 и 300 мг; 0,16 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) — 58 долл. за флакон (16 унций или 473 мл); *Рифатер* — 2,74 долл. за таблетку.

КОМБИНАЦИИ: 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: профилактика и лечение туберкулеза (см. табл. 6.4 и 6.5).

- **Терапия активной формы туберкулеза *Рифаматом*:** 2 капсулы в сутки (за 1 час до еды или через 2 часа после еды).
- **Терапия активной формы туберкулеза *Рифатером*:** менее 65 кг — 1 таблетка/10 кг/сут; более 65 кг — 6 таблеток/сут. Принимать за 1 час до еды или через 2 часа после еды.

СОБЛЮДЕНИЕ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ. Поскольку существуют опасения по поводу соблюдения пациентами режима приема препаратов, при лечении всех пациентов с активной формой туберкулеза и иногда при лечении латентной формы туберкулеза у ВИЧ-инфицированных предпочтение отдается режимам DOT (терапии под медицинским наблюдением).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 90%.
- $T_{1/2}$: 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 (ежедневного приема препарата) или режима DOT.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** при низкой скорости ацетилирования и клиренсе креатинина менее 10 мл/мин назначать половинные дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Гепатит.** Повышение активности АЛТ наблюдается 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;

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

281:1014). Ввиду этих данных в клинических стандартах CDC/ATS/IDSA 2008 года по лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных 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. 388.

- **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, отслеживать токсические эффекты INH), фенитоина и теофиллина**.
- Всасывание изониазида снижается в присутствии **антацидов, содержащих ионы 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 C. 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 K.

ИТРАКОНАЗОЛ (Itraconazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Споранокс* (Janssen).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 100 мг по 9,30 долл. за капсулу; суспензия для приема внутрь с концентрацией препарата 10 мг/мл — 180,40 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 (*Antimicrob Ag Chemother* 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 марта 2002 года).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: см. табл. 5.49.

Таблица 5.49. Режимы дозирования итраконазола
***(Руководство IDSA/NIH/CDC 2008 г. по лечению и профилактике оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков*; http://AIDS info.nih.gov)**

Обычные дозы		
▪ **Нагрузочная доза:** 200 мг x3 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 x2 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
Бластомикоз	200 мг 1–2 раза в сутки (капсулы)	
Кандидоз ▪ Кандидозный стоматит и фарингит (см. стр. 355)	▪ 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. 357)	▪ 200 мг/сут (суспензия), полоскать и глотать	
▪ Кандидозный вагинит (см. стр. 358)	▪ 200 мг/сут в течение 3 дней *или* 200 мг x2 раза в сутки 1 день (капсулы)	
Кокцидиоидомикоз (см. стр. 360)	▪ Острый кокцидиоидомикоз, неменингеальная форма, легкое течение: 200 мг внутрь x3 раза в сутки в течение 3 дней, затем 200 мг внутрь x2 раза в сутки ▪ Хронический кокцидиоидомикоз, супрессивная терапия: итраконазол 200 мг внутрь x2 раза в сутки	Неменингеальная форма (при менингеальной форме предпочтительнее флуконазол, 400–800 мг/сут)
Криптококкоз (см. стр. 362)	200 мг (капсулы) x3 раза в сутки в течение 3 дней, затем 200 мг x2 раза в сутки в течение 8 недель, затем поддерживающая терапия (200 мг x1 раз в сутки)	▪ Для пациентов с менингеальной формой, которые не переносят флуконазол, и при неменингеальном криптококкозе ▪ Предпочтительнее назначать флуконазол и амфотерицин B
Дерматомикозы (см. стр. 415 и предостережение FDA)	200 мг x1 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. 376)	▪ Лечение острой стадии: 200 мг x3 раза в сутки, затем 200 мг x2 раза в сутки ▪ Закрепление эффекта: 200 мг x2 раза в сутки ▪ Поддерживающая терапия: 200 мг x1 раз в сутки	▪ Итраконазол — препарат выбора ▪ Для начальной терапии тяжелого диссеминированного гистоплазмоза предпочтительнее назначать амфотерицин B; итраконазол подходит для терапии в острой фазе при легкой и умеренной степени тяжести
Пенициллиоз (см. стр. 398)	▪ Острый: 200 мг внутрь x2 раза в сутки + амфотерицин B 0,7 мг/кг/сут в течение 1–2 недель ▪ Поддерживающая терапия: 200 мг внутрь x2 раза в сутки	Итраконазол — препарат выбора
Споротрихоз	200 мг x2 раза в сутки	

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** для всасывания капсул необходим желудочный сок; биодоступность в среднем составляет 55% и повышается, если препарат принимается во время еды. У пациентов с ахлоргидрией желудочного сока можно повысить абсорбцию препарата с помощью кислых напитков (кола, апельсиновый сок) (*Antimicrob Ag Chemother* 1995; 39:1671). 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. Компания-производитель рекомендует применять итраконазол в форме суспензии в половинной дозе по сравнению с капсулированной формой. Некоторые специалисты считают, что суспензия для приема внутрь — лучшая лекарственная форма итраконазола для перорального применения. 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.
- **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.
- **$T_{1/2}$:** 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. Компания-производитель рекомендует отслеживать уровни препарата в сыворотке крови.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Кардиотоксичность.** Негативный 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 гепатит развивается редко (*Lancet* 1992; 340:251). При лечении итраконазолом пациентов, страдающих заболеваниями печени, 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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**. 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 терапевтических 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 (*Селданом*), цизапридом, пимозидом, хинидином, дофетилидом, астемизолом, производными алкалоидов спорыньи, алфузозином, триазоламом (*Хальционом*), ловастатином, симвастатином, рифампином, рифабутином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом**. Итраконазол повышает уровни **циклоспорина, сиролимуса, такролимуса, пероральных гипогликемических препаратов, блокаторов кальциевых каналов и дигоксина**.

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. 265)

ЛАМИВУДИН (Lamivudine, 3TC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Эпивир* (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 x2 раза в сутки или 300 мг x1 раз в сутки. СОЦ: 403 долл. в месяц
  - *Комбивир* (AZT/3TC, 300/150 мг). Режим приема: 1 таблетка x2 раза в сутки. СОЦ: 874 долл. в месяц
  - *Тризивир* (AZT/3TC/ABC, 300/150/300 мг). Режим приема: 1 таблетка x2 раза в сутки. СОЦ: 1416 долл. в месяц
  - *Эпзиком* (3TC/ABC, 300/600 мг). Режим приема: 1 таблетка x1 раз в сутки. СОЦ: 944 долл. в месяц

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать независимо от приема пищи.

- **Не назначать в комбинациях:**
  - 3TC/FTC
  - TDF/3TC/ABC
  - TDF/3TC/ddI

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (см. табл. 5.50)

Таблица 5.50. Режимы дозирования при почечной недостаточности

Клиренс креатинина	Доза
> 50 мл/мин	150 мг x2 раза в сутки или 300 мг x1 раз в сутки
30–49 мл/мин	150 мг x1 раз в сутки
15–29 мл/мин	150 мг, затем 100 мг x1 раз в сутки
5–14 мл/мин	150 мг, затем 50 мг x1 раз в сутки
< 5 мл/мин или диализ	50 мг, затем 25 мг x1 раз в сутки

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации отсутствуют; вероятно, назначать стандартные дозы

ГЕПАТИТ В: стандартная доза — 100 мг/сут; при сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита В при наличии показаний к лечению гепатита В назначают полноценную схему ВААРТ независимо от количества лимфоцитов CD4, в которую включают ламивудин в дозе 300 мг/сут и еще один препарат, обладающий активностью против вируса гепатита В (например, TDF).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог, ингибитор обратной транскриптазы

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ

- **ВИЧ-инфекция:** в клинических стандартах DHHS 2008 года и практически во всех прочих клинических стандартах и руководствах по антиретровирусной терапии рекомендуется включать 3TC или FTC в состав любой начальной схемы терапии. Стандартная доза составляет 150 мг x2 раза в сутки или 300 мг x1 раз в сутки независимо от приема пищи. Ламивудин входит в состав комбинированных препаратов *Комбивир*, *Тризивир* (см. стр. 156) и *Эпзиком*, которые назначают из соображений удобства приема, а также снижения расходов на медицинские услуги для пациента.
- **Гепатит В.** Ламивудин является сильным ингибитором репликации вируса гепатита В (*N Eng J Med* 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 (*N Eng J Med* 1998; 339:61). 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. 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, энтекавир и интерферон (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1315). Рекомендации по лечению ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом В см. далее, а также на в табл. 7.5-7.7 (*CID* 2006; 43:904):

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Лечение только ВИЧ-инфекции:** не включать в схему антиретровирусной терапии НИОТ, обладающие активностью в отношении ВГВ (TDF, FTC, 3TC).
- **Лечение только вирусного гепатита В:** рассмотреть возможность применения телбивудина, адефовира или пегилированного интерферона, поскольку они не приводят к появлению мутаций резистентности у ВИЧ.
- **Лечение и ВИЧ-инфекции, и вирусного гепатита В:** при наличии показаний к лечению гепатита В у ВИЧ-инфицированного предпочтительно назначать полноценную схему ВААРТ независимо от количества лимфоцитов CD4. Желательно включить в схему ВААРТ комбинацию TDF/FTC (препарат *Трувада*) или TDF/3TC.

ПРЕИМУЩЕСТВА. сильное противовирусное действие против ВИЧ, хорошо переносится, 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. Иногда только наличие мутации 184V позволяет снизить вирусную нагрузку у пациентов с полирезистентными штаммами ВИЧ. При продолжении приема 3TC (или FTC) после появления мутации резистентности 184V отмечается остаточная противовирусная активность, однако селекции других мутаций резистентности к НИОТ не происходит.

НЕДОСТАТКИ. Резистентность высокого уровня обеспечивается точечной мутацией (184V); применение для лечения вирусного гепатита В в качестве монотерапии (без одновременного назначения других препаратов, обладающих активностью против вируса гепатита В) с высокой вероятностью приведет к возникновению резистентности ВГВ к 3TC. Отмена препарата у пациентов с хроническим гепатитом В может вызвать обострение гепатита В.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Монотерапия ламивудином или прием ламивудина 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, приводит к снижению способности вируса к репликации, поэтому применение ламивудина у пациентов с полирезистентными штаммами ВИЧ приводит к снижению вирусной нагрузки в среднем на 0,5 $\log_{10}$ копий/мл (*JID* 2005; 192:1537), предположительно, за счет снижения жизнеспособности вируса (*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).
- В исследовании **Gilead 903** проводилось сравнение эффективности комбинаций 3TC/TDF/EFV и 3TC/d4T/EFV при применении в качестве схем начальной терапии. Результаты через 144 недели оказались похожими: в обеих группах вирусная нагрузка составила <50 копий/мл у 69–73% пациентов согласно ITT-анализу (M=Ж) (*JAMA* 2004; 292:194).
- 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.*

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- В ходе исследования **ESS 30008** проводилось сравнение схем 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 (см. стр. 158) (*NEJM* 2004; 350:1850).
- **Схемы, состоящие из трех НИОТ.** В исследовании ACTG 5095 проводилось сравнение схем AZT/3TC/ABC и EFV/3TC/AZT ± ABC. См. табл. 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).
- **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 (клинические стандарты DHHS от 3 ноября 2008 года). 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 данного класса:** в списке общих побочных эффектов препаратов класса НИОТ указывают лактацидоз и жировую дистрофию печени, хотя маловероятно, что эти побочные эффекты связаны именно с приемом 3TC (*CID* 2002; 34:838).
- **Гепатит B:** у ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом B 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 B 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 B также могут вызвать обострение гепатита B.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: 1) лактацидоз; 2) печеночная недостаточность у больных хроническим вирусным гепатитом B при восстановлении иммунной системы, возникновении резистентности вируса гепатита B к ламивудину или при прекращении приема любого АРВ препарата, обладающего активностью в отношении ВГВ (TDF, 3TC, FTC).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: ТМП-СМК (160/800 мг x1 раз в сутки) повышает уровни ламивудина, однако, учитывая профиль безопасности ламивудина, коррекция дозы не требуется.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. 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 (*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 АРВ препаратов во время беременности, частота пороков развития среди новорожденных, чьи матери получали ламивудин во время беременности, составила 2,7% (57 случаев пороков развития на 2076 случаев приема ламивудина во время беременности). Среди новорожденных, чьи матери не получали антиретровирусные препараты во время беремен-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ности, этот показатель был выше и составлял 3,1% (данные сайта www.apregistry.com на 1 марта 2008 года). Согласно клиническим стандартам DHHS, AZT/3TC является предпочтительной базовой комбинацией НИОТ в составе схемы ВААРТ для лечения ВИЧ-инфекции у беременных (клинические стандарты DHHS, июль 2008 г.).

ЛЕЙКОВОРИН (Leucovorin) [Фолиевая кислота (Folinic Acid)]

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- Таблетки: 5, 10, 15, 25 мг; таблетка 5 мг стоит 2,05 долл.
- Формы для парентерального введения: 50, 100 и 350 мг; 3 мг/мл; 100 мг стоит 3,38 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 действие 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 C.

ЛОПИНАВИР/РИТОНАВИР (Lopinavir/Ritonavir, LPV/r)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Калетра* (Abbot Laboratories).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-659-9050

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки LPV/r 100/25 мг и 200/50 мг; раствор LPV/r для приема внутрь, 80/20 мг/мл.
- **Режимы дозирования:** 400/100 мг x2 раза в сутки или 800/200 мг x1 раз в сутки; раствор для приема внутрь 5 мл x2 раза в сутки или 10 мл x1 раз в сутки. При наличии непереносимости со стороны ЖКТ в некоторых случаях предпочтительнее назначать раствор для приема внутрь; он содержит 42% алкоголя. Режим приема препарата 1 раз в сутки (800/200 мг) оказался терапевтически равноценным стандартному режиму 2 раза в сутки при лечении пациентов, ранее не получавших АРТ; этот режим теперь одобрен FDA, но только для пациентов, ранее не получавших АРВ препараты. Однако при приеме один раз в сутки минимальные уровни 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).
- **СОЦ:** 877 долл. в месяц.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 результатами шестилетних наблюдений; 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; препарат выбора из класса ИП для применения во время беременности.

НЕДОСТАТКИ: необходимость принимать препарат два раза в сутки, если пациент ранее получал ИП; 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).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: см. табл. 5.51.

Таблица 5.51. Клинические исследования LPV/r у пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	*N*	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка	
				<50 копий/мл	<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 (Gath, 11-я конф. CROI, 2004 г., тезисы 570)	TDF/FTC/ (LPV/r x2 р/сут)	75	48	64%	—
	TDF/FTC/ (LPV/r x1 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 (Walmsley S., 11-я конф. EAC, Мадрид, 2007 г., тезисы PS1/4)	LPV/r/TDF/FTC	135	48	64%	83%
	SQV/r/TDF/FTC	128		65%	80%
CASTLE (*Lancet* 2008; 372:646)	LPV/r/TDF/FTC	440	48	78%	86%
	ATV/r/TDF/FTC	443		76%	82%
ARTEMIS (*AIDS* 2008; 22:1389)	LPV/r/TDF/FTC	346	48	79%	—
	DRV/r/TDF/FTC	343		84%	—
M05-730 (Gathe J., 15-я конф. CROI, 2008 г., тезисы 775)	LPV/r 800/200 x1 р/сут + TDF/FTC	333	48	—	77%
	LPV/r 400/100 x2 р/сут + /TDF/FTC	331		—	76%

* Результаты значимо лучше, чем в группах сравнения (p <0,05).

- **Длительное наблюдение (в течение 6 лет):** 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 постепенное увеличение количества лимфоцитов CD4 (через 312 недель средний общий прирост количества лимфоцитов CD4 составил 528 мкл$^{-1}$) (*CID* 2007; 44:749). Конечный 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

на отдельных примерах было получено подтверждение возможности достижения стабильного вирусологического ответа на терапию и продолжающегося восстановления иммунной системы даже у пациентов, начавших получать АРТ на поздних стадиях заболевания.

- **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 x1 раз в сутки и группу приема LPV/r 400/100 мг x2 раза в сутки; все пациенты также получали комбинацию TDF/FTC. Результаты через 48 недель продемонстрировали 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% против 76%), 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$^{-1}$ против +194 мкл$^{-1}$) (*AIDS Res Hum Retrovir* 2007; 23:1505). Изменения уровней липидов крови были сопоставимы в обеих группах. Диарея возникала чаще при приеме препарата один раз в сутки (17% против 5%) (p=0,01) и представляла собой самую частую тяжелую нежелательную реакцию. 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%).
- **Монотерапия LPV/r.** Монотерапии LPV/r было посвящено несколько мелких исследований; в одном из них монотерапия применялась в качестве начальной терапии (MONARK), а в трех других (OK-04, M03-613 и KalMO) пациентов переводили на поддерживающую монотерапию LPV/r после фазы индукционной терапии. Протокол этих трех исследований был практически одинаковый: в течение 6 месяцев пациенты получали стандартную схему ВААРТ, 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 ВААРТ с LPV/r. Результаты представлены в таблице 5.52 (см. *AIDS* 2008; 22:777). По результатам этих исследований были сделаны следующие выводы:
  - На фоне монотерапии частота вирусологической неэффективности была значительно выше, хотя у большинства пациентов, у которых была зарегистрирована вирусологическая неэффективность терапии, вирусная нагрузка была в пределах 50–400 копий/мл.
  - Практически у всех пациентов вирусная нагрузка снизилась до уровня <50 копий/мл после возвращения к прежней стандартной схеме терапии (возобновления приема LPV/r + 2 НИОТ) (*AIDS* 2008; 22:777)
  - Иммунологический ответ (прирост количества лимфоцитов CD4) был сопоставим
  - При изучении 50 случаев вирусологической неэффективности мутации резистентности к ИП были обнаружены в 5 случаях.
- Большинство специалистов считают, что величины выборок в этих исследованиях были недостаточными для того, чтобы учитывать их результаты при разработке клинических рекомендаций.

Таблица 5.52. Монотерапия LPV/r

Исследование	Критерии	Продолж. (недель)	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	83	67%	53	75%
OK-04 (*JAIDS* 2005; 40:280)	Фаза индукции — фаза поддерживающей терапии*	96	100	77%	100	78%
M03-613 (*J Antimicrob Chemother* 2008; 61:1359)	Фаза индукции — фаза поддерживающей терапии*	96	78	50%	77	61%
KalMo (Nunes E., 11-я конф. EACS, Мадрид, 2007 г., тезисы P7.5/04)	Фаза индукции — фаза поддерживающей терапии*	96	30	87%	30	83%

* Даны ссылки на публикации результатов этих трех исследований. Обновленные данные по этим исследованиям получены из следующих источников: Cameron D., 16-я конференция IAS, Торонто, 2006 г., тезисы THLB (M03-613) и Arribas J., 11-я конференция EACS, Мадрид, 2007 г., тезисы PS3.1 (OK-04).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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 x 2 раза в сутки и 400/100 мг x 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).
  - **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 (2-я конференция IAS, 2003 г., тезисы 117). Вирусологический ответ через 24 недели терапии был лучше в группе LPV/r (снижение на 2,11 $\log_{10}$ копий/мл в группе LPV/r и на 1,57 $\log_{10}$ 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 APB 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. 334.
- **ACTG 5125** – клиническое исследование эффективности и безопасности замены схемы терапии, в котором пациенты были рандомизированы на две группы: в первой группе пациентам назначили новую схему терапии (LPV/r 533/133 мг x2 раза в сутки + EFV 600 мг x1 раз в сутки), а вторая продолжала получать прежнюю схему – EFV + два НИОТ. Применение схемы АРТ без НИОТ сопровождалось уменьшением липоатрофии и повышением уровней липидов в сыворотке крови; уровень глюкозы в крови не менялся (*JAIDS* 2007; 21:325) (см. табл. 5.29).
- **A5116 —** рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивались схемы (LPV/r 533/133 мг x2 раза в сутки + EFV 600 мг x1 раз в сутки) и (EFV + два НИОТ) у пациентов, получавших ВААРТ более 18 месяцев, с вирусной нагрузкой <200 копий/мл. НИОТ-содержащая схема АРТ была менее токсичной (по причине токсичности прекратили участие в исследовании 17% и 5% пациентов соответственно; p <0,002), и характеризовалась более высокой частотой вирусологической неэффективности (p =0,09, ITT-анализ) (*AIDS* 2007; 21:325).

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 (*Antimicrob Ag Chemother* 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ИП-содержащей схемы, не обнаруживаются мутации резистентности к LPV/r. 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. Можно выполнить фенотипирование, чтобы облегчить интерпретацию генотипического анализа. Мутация 63P часто встречается у пациентов, не получавших ИП; эта мутация в комбинации с другими мутациями резистентности к ИП увеличивает частоту неэффективности терапии LPV/r (*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 (в данном случае речь идет об использовании ритонавира в качестве фармакологического усилителя, а не антиретровирусного препарата). Препарат активно связывается с белками, однако его способность проникать через гематоэнцефалический барьер обеспечивает концентрацию в ЦНС выше IC_{50} (*AIDS* 2005; 19:949).
- **$T_{1/2}$:** 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. Лекарственный препарат в целом не очень хорошо переносится: 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.
- **Побочные эффекты, характерные для всех препаратов данного класса:** 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, принимающих LPV/r. В клиническом исследовании M98-863, в котором сравнивались эффекты терапии LPV/r и NFV у 653 пациентов, был обнаружен сопоставимый прирост уровня холестерина (в среднем примерно на 50 мг/дл), а повышение уровня триглицеридов составило в среднем около 100 мг/дл в группе LPV/r и 25 мг/дл в группе NFV. 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Сообщалось о 7 случаях образования камней в почках или в протоках околоушных слюнных желез (*AIDS* 2004; 18:705).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: в основном связаны с ингибированием изоферментов 3A4 системы цитохрома P450 и заключаются в увеличении периода полувыведения лекарственных препаратов, которые метаболизируются этим путем. Возможно, этот препарат индуцирует изоферменты 3A4 системы цитохрома P450 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; уменьшить дозу рифабутина до 150 мг через день, лопинавир назначать в стандартной дозе.
  - **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).
  - **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.
  - **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 терапевтических 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 терапевтических 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; не более 25 мг с интервалом не менее 48 часов. Варденафил: нет данных; не более 2,5 мг с интервалом не менее 72 часов. Тадалафил: начать с дозы 5 мг и в дальнейшем принимать не более 10 мг с интервалом не менее 72 часов.
  - **Дисульфирам:** раствор LPV/r для приема внутрь содержит алкоголь; не назначать вместе.
  - **Флутиказон:** возможно повышение концентрации флутиказона в крови, приводящее к снижению сывороточного уровня кортизола; не назначать одновременно.
  - **Преднизон:** возможно увеличение концентрации преднизона; при длительном применении следует решить вопрос о необходимости коррекции дозы препарата.
  - **Противосудорожные средства:** 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 терапевтических

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

концентраций препаратов или назначение других противосудорожных препаратов (вальпроевой кислоты, ламотриджина или леветирацетама).

- **Атоваквон:** уровни атоваквона могут снижаться, что требует коррекции дозы.
- **Тенофовир:** уровни тенофовира возрастают на 34%; 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.

Таблица 5.53. Рекомендации по коррекции режимов дозирования АРВ 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 x2 раза в сутки (ранее не получавшим АРТ) или 600/150 мг x2 раза в сутки (ранее получавшим АРТ)
IDV	↑ Cmin в 3 раза	Не изменяются	IDV 600 мг x2 раза в сутки + LPV/r 400/100 мг x2 раза в сутки
ETR	↑ на 17%	↓ на 20%	Стандартные дозы (применять с осторожностью)
NVP	Не изменяются	↓ Cmin на 55%	NVP в стандартной дозе + LPV/r 400/100 мг x2 раза в сутки (ранее не получавшим АРТ) или 600/150 мг x2 раза в сутки (ранее получавшим АРТ)
SQV	↑	↑	SQV 1000 мг x2 раза в сутки + LPV/r 400/100 мг x2 раза в сутки
NFV	↑ на 25%	↓ на 27%	Недостаточно данных; не применять одновременно
ATV	↑ Cmin на 45%	Не изменяются	ATV 300 мг x1 раз в сутки + LPV/r 400/100 мг x2 раза в сутки
FPV	↓ Cmin на 64%	↓ Cmin на 53%	Определенные рекомендации по режимам дозирования отсутствуют. Нежелательно применять одновременно, но возможен режим дозирования FPV 1400 мг x2 раза в сутки + LPV/r 600/150 мг x2 раза в сутки
DRV	AUC ↓ на 50%	AUC ↑ на 53%	Не применять одновременно
TPV	—	AUC ↓ на 55%	Не применять одновременно
MVC	↑ в 4 раза	—	MVC в дозе 150 мг x2 раза в сутки
RAL	Взаимодействие маловероятно	—	Стандартные дозы

* В исследованиях *in vitro* обнаружен синергический эффект (*Antimicrob Ag Chemother* 2002; 46:2249)

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Проникновение через плаценту установлено в экспериментах на крысах (соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и крови матери составляет 0,08). Исследования канцерогенности на животных не завершены. Препарат не оказывал тератогенного действия в экспериментах на грызунах (однако наблюдались задержка окостенения скелета и аномалии строения скелета у новорожденных при применении доз, токсических для материнского организма). Данные по применению у беременных женщин ограничены, но может потребоваться увеличение дозы из-за ожидаемого снижения уровней лопинавира в третьем триместре. В клинических стандартах DHHS по применению антиретровирусных препаратов у беременных (июль 2008 г.) LPV/r является препаратом выбора для включения в схемы АРТ для лечения беременных. В ходе фармакокинетических исследований капсул LPV/r, содержащих 133 мг LPV и 33 мг RTV, было установлено, что в третьем триместре беременности только у 18% беременных AUC лопинавира превышает 10-й процентиль (*AIDS* 2006; 20:1931; Mirochnick M., *JAIDS* 2008; [в печати]). В третьем триместре беременности ре-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

комендуется увеличить дозу до трех таблеток LPV/r (600/150 мг) 2 раза в сутки (на усмотрение лечащего врача), а после родов вернуться к приему стандартной дозы препарата (*Clin Pharmacokinet* 2004; 43:1071; клинические стандарты DHHS, июль 2008 г.). По данным Регистра случаев приема АРВ препаратов во время беременности, частота пороков развития среди новорожденных, чьи матери получали LPV/r во время первого триместра беременности, составила 1,9% (5 случаев пороков развития на 267 случаев приема LPV/r); этот показатель ниже ожидаемой величины, равной 3,1% (данные сайта www.apregistry.com на 1 марта 2008 года).

ЛОРАЗЕПАМ (Lorazepam)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Ативан* (Wyeth) или непатентованное.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 0,5 мг — 0,69 долл.; 1 мг — 0,84 долл.; 2 мг — 3,86 долл.; флаконы: 2 мг, 4 мг, 20 мг, 40 мг; флакон 2 мг — 0,94 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: бензодиазепин, препарат строгой отчетности, категория IV (см. стр. 156)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: препарат выбора из класса бензодиазепинов при одновременном применении с ИП и ННИОТ.

- Тревога: 1–2 мг 2–3 раза в сутки; начинать с малых доз с постепенным повышением до стандартной суточной дозы 2–6 мг/сут, разделяемой на 2–3 приема.
- Внутривенное введение: 2 мг.
- Бессонница с тревогой: 2–4 мг перед сном.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90%.
- **$T_{1/2}$:** 10–25 часов.
- **Выведение:** подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой в печени и выводится с мочой в виде неактивного метаболита. Не рекомендуется назначать при тяжелых заболеваниях печени и почек.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: см. «Бензодиазепины» (стр. 180). Аддитивный эффект угнетения ЦНС при одновременном применении с другими депрессантами ЦНС, включая алкоголь. Необходимо предупреждать пациентов о продолжительном седативном действии и о снижении памяти в течение более 8 часов. Инъекция лоразепама может нарушать координацию движений на период от 24 до 48 часов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Токсичен для плода. Противопоказан.

ЛОТРИМИН (Lotrimin) — см. Клотримазол (стр. 190)

МАРАВИРОК (Maraviroc, MVC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Селзентри* (Pfizer)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки по 150 и 300 мг; СОЦ — 14,05 долл. за таблетку 150 мг или 300 мг; стоимость лечения: 1087,50 долл. в месяц

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: антагонист CCR5-рецепторов

СТАНДАРТНАЯ ДОЗА: 300 мг внутрь x2 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 3A4 системы цитохрома P450 +/- индуктором изофермента 3A4 системы цитохрома P450 (к ним относятся DLV и все ИП, кроме TPV/r): MVC 150 мг x2 раза в сутки
- При одновременном применении с препаратами, которые не являются сильными ингибиторами или индукторами изоферментов 3A системы цитохрома P450 (ENF, NVP, TPV/r) коррекция дозы препарата не требуется: MVC 300 мг x2 раза в сутки

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- При одновременном применении с сильным индуктором изофермента 3A4 системы цитохрома P450 (EFV, ETR или рифампином): MVC 600 мг x2 раза в сутки

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: почками выводится менее 25% препарата. Применять с осторожностью при клиренсе креатинина <50 мл/мин и одновременном применении с ингибитором изофермента 3A4 системы цитохрома P450.

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-1-инфекция, при выполнении следующих условий: 1) только R5-тропный вирус по результатам исследования вируса на тропизм к корецепторам (см. стр. 49) 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) отсутствие 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).

НЕДОСТАТКИ: 1) необходимость выполнения дорогостоящего анализа на тропизм вируса перед началом терапии; 2) режим приема 2 раза в сутки, 3) ограниченный опыт применения препаратов этого класса и данного препарата в частности; 4) требуется осторожность при применении препарата у пациентов с гепатитом B или C; 5) необходимость коррекции дозы препарата по причине лекарственных взаимодействий.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ: существует 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 первоначального метода определения тропизма вируса 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 этой ситуации 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 V3-петлю гликопротеина 120 (gp120). Как правило, мутации множественные и приводят к снижению максимальной величины ингибирования (исчисляемой в процентах), а не к возрастанию концентрации IC50 в определенное количество раз, как у других антиретровирусных препаратов (*Topics in HIV Med* 2007; 15:119). Мутации в кодонах 316 и 323 в участке гена, кодирующем V3-петлю, приводят к снижению чувствительности к MVC, но не к аплавироку – другому антагонисту R5 (*J Virol* 2007; 81:2359).

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 другими классами антиретровирусных препаратов отсутствует (*Antimicrob Ag Chemother* 2005; 49:4751).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Исследования MOTIVATE 1 и 2:** клинические исследования III фазы, в которых изучалась польза от добавления MVC (300 мг x1 раз в сутки или 300 мг x2 раза в сутки) к индивидуально подобранным оптимизированным базовым комбинациям (ИПОБК) антиретровирусных препаратов у пациентов, которые раньше получали множество схем АРТ. Критерии включения: только R5-тропный вирус, вирусологическая неэффективность применения антиретровирусных препаратов трех классов и вирусная нагрузка >5000 копий/мл. Рандомизация проводилась в соотношении 2:2:1 (MVC 300 мг x1 р/сут, MVC 300 мг x2 р/сут и ИПОБК+ плацебо). Результаты через 48 недель приведены в табл. 5.54 (*NEJM* 2008; 359:1429):

Таблица 5.54. Исследования MOTIVATE 1 и 2, в которых сравнивались эффективность ИПОБК и ИПОБК + MVC (2 режима дозирования): результаты через 48 недель

	MVC x1 р/сут n = 414	MVC x2 р/сут n = 426	ИПОБК+ плацебо n = 209
Исходные показатели			
Кол-во лимфоцитов CD4 (среднее)	187 мкл$^{-1}$	196 мкл$^{-1}$	189 мкл$^{-1}$
Вирусная нагрузка, $\log_{10}$ копий/мл (средняя)	4,9	4,9	4,9
<2 активных препаратов в ИПОБК	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 (Saag M., 4-я конференция IAS, 2007 г., Сидней, тезисы WESS104). Критерии включения: только R5-тропный вирус, вирусная нагрузка >2000 копий/мл, отсутствие исходной резистентности вируса к EFV, AZT и 3TC, отсутствие приема антиретровирусных препаратов в прошлом. Участники были рандомизированы в группы приема MVC 300 мг x1 раз в сутки, MVC 300 мг x2 раза в сутки и EFV 600 мг x1 раз в сутки на ночь. В январе 2006 года Комитет по контролю за текущими данными по безопасности (DSMB) досрочно прекратил исследование для пациентов, получавших MVC 300 мг x1 раз в сутки, первоначальный анализ данных показал более низкую вирусологическую эффективность MVC по сравнению с EFV по частоте вирусологического ответа (снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл) у пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл. В дальнейшем оказалось, у части пациентов, допущенных в исследование, исходно присутствовали X4-тропные штаммы вируса, что было установлено с помощью усовершенствованного метода определения тропизма вируса (Trofile ES). После исключения из анализа данных этих пациентов оказалось, что MVC не уступает по эффективности EFV (Saag M et al., 48-я конференция IDSA/ICAAC, 2008 г., тезисы 123a (см. табл. 5.55). Прирост количества лимфоцитов CD4 был существенно выше у пациентов, получавших MVC; среди пациентов с вирусологической неэффективностью терапии средняя величина прироста лимфоцитов CD4 составила 64 мкл$^{-1}$ у получавших MVC и 0 мкл$^{-1}$ у получавших EFV) (Lazzarin A., 48-я конференция ICAAC, 2008 г., тезисы 1248).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.55. Исследование MERIT: сравнение эффективности MVC и EFV у ранее не получавших АРТ пациентов: результаты через 48 недель согласно ITT-анализу (48-я конференция ICAAC, 2008 г., тезисы 1232a и 1248)

	MVC x2 р/сут n = 361	EFV n = 361
Исходные показатели		
Кол-во лимфоцитов CD4 (медиана)	241 мкл$^{-1}$	254 мкл$^{-1}$
Вирусная нагрузка (log_{10} копий/мл)	4,9	4,9
Результаты (через 48 недель)		
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	68%	68%*
Вирусная нагрузка <400 копий/мл	73%	72%
Вирусная нагрузка <50 копий/мл у пациентов с исходной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл	64%	63%
Прирост количества лимфоцитов CD4 (средний показатель)	+170 мкл$^{-1}$	+143 мкл$^{-1}$
Отмена терапии из-за побочных эффектов	4%	14%

* p <0,05

Примечание: При повторном анализе данных этого исследования было установлено, что у 25 пациентов (т. е. у 3,5% пациентов, рандомизированных в группу приема MVC) изменился тропизм вируса в течение периода, прошедшего с момента скрининга до момента начала приема исследуемого препарата (R5-тропный вирус сменился популяцией с двойным/смешанным тропизмом); исключение из анализа данных этих 25 пациентов нивелирует разницу в показателях частоты вирусологического ответа (Heera, конференция CROI, 2008 г., тезисы 40LB).

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 двойным/смешанным тропизмом вируса. Критерии включения были те же, что использовались в исследованиях MOTIVATE 1 и 2. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы ИПОБК, MVC x2 р/сут+ИПОБК и MVC x1 р/сут+ИПОБК. Несмотря на отсутствие вирусологического ответа на применение MVC у этой категории пациентов, у них при этом не наблюдалось снижения количества CD4. Полученные результаты позволяют предположить, что смена тропизма преобладающего штамма вируса является следствием, а не причиной прогрессирования заболевания.

ФАРМАКОКИНЕТИКА (*JAIDS* 2006; 42:183; *Nat Med* 2005; 11:1170; *JAIDS* 2006; 42:183)

- **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%). При почечной недостаточности и одновременном применении с ингибитором изофермента 3A4 системы цитохрома P450 применять с осторожностью. Почечный клиренс составляет <25% от общего клиренса.
- **Противовирусная активность:** в динамической модели репликации вируса применение MVC в дозе 300 мг x2 р/сут приводило к уменьшению популяции вируса в среднем на 0,58 log_{10} копий/мл; этот показатель сопоставим с показателями, полученными для ингибиторов протеазы (*JAIDS* 2006; 42:183).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- 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 x2 раза в сутки. К индукторам

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

изофермента 3A4 системы цитохрома P450 также относятся барбитураты, карбамазепин, фенитоин, примидон и препараты зверобоя. По возможности не назначать одновременно или увеличить дозу MVC (600 мг x2 раза в сутки).

- При одновременном применении с препаратами, ингибирующими изофермент 3A4 системы цитохрома P450, за исключением TPV/r, AUC маравирока увеличивается в 2–8 раз; дозу MVC следует снизить до 150 мг x2 раза в сутки. К ингибиторам изофермента 3A4 системы цитохрома P450 также относятся азолы (кетоконазол, итраконазол), эритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон – уменьшить дозу MVC до 150 мг x2 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 с сильными ингибиторами следует назначать MVC в дозе 150 мг x2 раза в сутки, например, в комбинации с EFV/ATV/r маравирок следует назначать в дозе 150 мг x2 раза в сутки.

Таблица 5.56. Лекарственные взаимодействия маравирока

Лекарственный препарат	Результат лекарственного взаимодействия	Рекомендации/Комментарии
NVP	Концентрации MVC в сыворотке крови изменялись незначительно по сравнению с историческим контролем в исследовании одной дозы; однако, AUC MVC может быть ниже в фазе «плато»	Доза: MVC 300 мг x2 р/сут + стандартная доза NVP
EFV	AUC MVC уменьшается на 45%	При одновременном применении с EFV увеличить дозу MVC до 600 мг x2 р/сут
ATV	AUC MVC увеличивается в 3,6 раза С ATV/r AUC MVC увеличивается в 5 раз	При одновременном применении с ATV или ATV/r снизить дозу MVC до 150 мг x2 р/сут
TDF	Значимых взаимодействий нет	Назначать стандартные дозы. MVC 300 мг x2 р/сут
SQV/r	AUC MVC увеличивается на 732%	При одновременном применении с SQV/r снизить дозу MVC до 150 мг x2 р/сут
LPV/r	AUC MVC увеличивается на 283%	При одновременном применении с LPV/r снизить дозу MVC до 150 мг x2 р/сут
ATV/r	AUC MVC увеличивается на 388%	При одновременном применении с ATV/r снизить дозу MVC до 150 мг x2 р/сут
TPV/r	Значимых взаимодействий нет	Назначать стандартные дозы. MVC 300 мг x2 р/сут
LPV/r + EFV	AUC MVC увеличивается в 2,5–5 раз	При одновременном применении с LPV/r + EFV снизить дозу MVC до 150 мг x2 р/сут
ETR	AUC MVC уменьшается на 53%	Увеличить дозу MVC до 600 мг x2 р/сут
ETR + DRV/r	AUC MVC увеличивается на 210%	Доза MVC 150 мг x2 р/сут
FPV, FPV/r, IDV, DLV	Неизвестен Ожидается увеличение AUC MVC	Доза MVC 150 мг x2 р/сут
RTV	AUC MVC увеличивается в 2,6 раза при приеме RTV в дозе 200 мг/сут	Доза MVC 150 мг x2 р/сут
DRV/r	AUC MVC увеличивается на 344% при одновременном применении	При одновременном применении с DRV/r снизить дозу MVC до 150 мг x2 р/сут
Карбамазепин	AUC MVC может значительно уменьшаться при одновременном применении с карбамазепином	При одновременном применении увеличить дозу MVC до 600 мг x2 р/сут или назначить другой противосудорожный препарат (например, вальпроевую кислоту или леветирацетам)
Кларитромицин	Концентрации MVC в сыворотке могут повышаться	Доза MVC 150 мг x2 р/сут
Эритромицин	Концентрации MVC в сыворотке могут повышаться	Доза MVC 150 мг x2 р/сут
Этинилэстрадиол	Значимых взаимодействий нет	Назначать стандартные дозы. Возможно, дополнительно применять барьерные методы контрацепции
Итраконазол	Концентрации MVC в сыворотке могут повышаться	Доза MVC 150 мг x2 р/сут
Кетоконазол	AUC MVC увеличивается в 5 раз при одновременном применении	Доза MVC 150 мг x2 р/сут
Левоноргестрел	Значимых взаимодействий нет	Назначать стандартные дозы. Возможно, дополнительно применять барьерные методы контрацепции

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.56. Лекарственные взаимодействия маравирока (*продолжение*)

Лекарственный препарат	Результат лекарственного взаимодействия	Рекомендации/Комментарии
Нефазодон	Концентрации MVC в сыворотке могут повышаться	Доза MVC 150 мг x2 р/сут
Фенобарбитал	AUC MVC может значительно уменьшаться при одновременном применении с фенобарбиталом	При одновременном применении увеличить дозу MVC до 600 мг x2 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 x2 р/сут или назначить другой противосудорожный препарат (например, вальпроевую кислоту или леветирацетам)
Рифабутин	Концентрации MVC в сыворотке могут снижаться	При одновременном применении увеличить дозу MVC до 600 мг x2 р/сут. (Нет данных.)
Рифампин	AUC MVC уменьшается на 66% при одновременном применении	При одновременном применении увеличить дозу MVC до 600 мг x2 р/сут
ТМП-СМК	AUC MVC увеличивается на 10%	Назначать стандартные дозы. MVC 300 мг 2 р/сут
Телитромицин	Концентрации MVC в сыворотке могут повышаться	Доза MVC 150 мг x2 р/сут

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Препарат обычно хорошо переносится. Наиболее часто развиваются побочные эффекты со стороны ЖКТ: диарея (22%), тошнота (18%), головная боль (14%) и слабость (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. Сообщалось о редких случаях гепатотоксичности с повышением уровней активности трансаминаз; иногда проявлениям гепатотоксичности предшествовала системная аллергическая реакция с зудящей сыпью и эозинофилией. Гепатотоксичность 3-4 степени тяжести развивалась у 3–5% пациентов. У получавших MVC пациентов наблюдалось значимое увеличение частоты инфекций верхних дыхательных путей (5% против 2%), однако заболеваемость другими инфекциями, по-видимому, не увеличивалась, кроме того, не было выявлено увеличения частоты возникновения злокачественных новообразований, которое обнаруживалось при применении других антагонистов CCR5-рецепторов. Необходимо отметить, что это новый класс антиретровирусных препаратов, поэтому данных о побочных эффектах пока очень мало. Первым антагонистом CCR5-рецепторов был аплавирок, исследования которого были прекращены по причине выраженной гепатотоксичности. При применении MVC не было зарегистрировано случаев тяжелого лекарственного поражения печени за исключением единственного случая, однако этот пациент одновременно принимал гепатотоксичные препараты, поэтому невозможно определить, какую роль в развитии поражения печени сыграл MVC .

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 по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных, поскольку его безопасность и эффективность не установлены.

МАРИНОЛ (Marinol) — см. Дронабинол (стр. 208)

МЕГейС (Megace) — см. Мегестрола ацетат (ниже)

МЕГЕСТРОЛА АЦЕТАТ (Megestrol acetate)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Мегейс* (Bristol-Myers Squibb) или непатентованное

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 или 0,60 долл. за 40 мг

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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; опасения связаны с тем, что увеличение веса тела происходит за счет жировой ткани. На фоне приема препарата у мужчин может развиться гипогонадизм.

СТАНДАРТНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Суспензия для приема внутрь:** 400 мг/сут (20 мл x1 раз в сутки), максимальная доза 800 мг/сут.
- **Таблетки:** 400–800 мг/сут (предпочтительнее в форме суспензии).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ. Контролируемое исследование с участием 271 ВИЧ-инфицированного пациента с истощением показало, что испытуемые, получавшие мегестрол в дозе 800 мг/сут, прибавили в весе в среднем на 4 кг больше, чем испытуемые, 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. Мегестрол может вызывать гипогонадизм, поэтому его обычно применяют в комбинации с тестостероном (заместительной терапией 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 частыми** являются **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) — гиперпноэ, тяжесть в грудной клетке, небольшое повышение АД, одышку, застойную сердечную 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 предположительной недостаточности надпочечников 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 3A4 системы цитохрома P450. 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. 178)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

МЕТАДОН (Methadone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Долофин* (Roxane) или непатентованное.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Таблетки: 5 мг — 0,10 долл., 10 мг — 0,24 долл. Обычная стоимость годового курса поддерживающей терапии метадоном составляет в среднем 180 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: опиат, препарат строгой отчетности, категория II. 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.

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 под медицинским контролем. При хорошем соблюдении режима терапии и улучшении состояния, посещение клиники для приема препарата под медицинским контролем 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.
- **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. табл. 5.57.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.57. Лекарственные взаимодействия метадона

Лекарственный препарат	Изменения уровней (AUC) метадона	Изменения уровней (AUC) препарата, применяемого одновременно с метадоном	Комментарии
НИОТ			
ABC	↓ уровней	↓ 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
d4T	Не изменяются	AUC ↓ на 27%	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 46–51%	Не изменяются	Вероятно, потребуется дозу метадона
ETR	Не изменяются	Не изменяются	Коррекция доз не требуется; отслеживать проявления синдрома отмены
ИП			
DRV/r	↓на 48% AUC R-метадона (активного метадона) ↓ на 16%	—	Наблюдение
FPV/r	AUC R-метадона (активного метадона) ↓на 13%	↓ на 25%	Наблюдение
RTV (в высокой дозе)	↓ на 37%	Не изменяются	Наблюдение; возможно, потребуется увеличить дозу метадона
SQV/r	↓ на 10–20% при приеме SQV/r	Не изменяются	SQV/r: не менять дозу ИП; наблюдение; возможно, потребуется увеличить дозу метадона
ATV (не усиленный ритонавиром)	Не изменяются	Не изменяются	Коррекция дозы не требуется. ATV/r: нет данных; наблюдение
TPV	AUC R-метадона (активного метадона) ↓на 48%	—	Коррекция дозы не требуется; наблюдение; возможно, потребуется увеличить дозу метадона
IDV	Не изменяются	Не изменяются	Стандартные дозы
LPV/r	↓ на 26–36%	Не изменяются	Наблюдение; возможно, потребуется увеличить дозу метадона (противоречивые данные)
NFV	↓ неактивного метадона	—	Наблюдение. Синдром отмены возникает редко.
Прочие			
MVC	Нет данных	Нет данных	Взаимодействие маловероятно
Флуконазол	на 30%	—	Отслеживать токсические эффекты метадона
Рифампин	↓↓	—	Необходимо увеличить дозу метадона
Рифабутин	Не изменяются	—	Коррекция дозы не требуется
Фенитоин	↓↓	—	Возможно, потребуется увеличить дозу метадона
RAL	Взаимодействие маловероятно	—	Обычная доза

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 ощущений 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, в небольших дозах.

МЕТРОНИДАЗОЛ (Metronidazole)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Флагил* (Pharmacia & Upjohn); *Фемазол*, *Метизол*, *Метрогель* (Galderma), *Метрил*, *Нео-Трик*, *Новонидазол*, *Протостат* или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 250 мг — 0,43 долл.; 500 мг — 1,14 долл.; порошок для приготовления раствора для внутривенных инъекций во флаконах: 2,67 долл. за 500 мг; вагинальный гель 37,50 долл. за 70 г.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетическое производное нитроимидазола

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Гингивит:** 250 мг внутрь x3 раза в сутки или 500 мг внутрь x2 раза в сутки.
- **Абдоминальный сепсис:** 1,5–2,0 г/сут внутрь или в/в, разделить на 2–4 приема.
- **Амебиаз:** 750 мг внутрь x3 раза в сутки в течение 5–10 дней.
- **Бактериальный вагиноз:** 2 г однократно или 500 мг внутрь x2 раза в сутки в течение 7 дней.
- **Трихомониаз:** 2 г однократно или 250 мг внутрь x3 раза в сутки в течение 7 дней.
- **Колит, вызванный *C. difficile*:** 500 мг внутрь x3 раза в сутки в течение 10–14 дней.
- **Лямблиоз:** 250 мг внутрь x3 раза в сутки в течение 5–10 дней.

АКТИВНОСТЬ: активен против практически всех анаэробных бактерий (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1238) и отдельных возбудителей кишечных инфекций (*E. histolytica*, *Giardia*). Препарат выбора для лечения большинства анаэробных инфекций, гингивитов, вызванной *C. difficile* диареи, амебиаза, лямблиоза и бактериального вагиноза. При смешанных анаэробно-аэробных инфекциях важно одновременно назначать антибиотик, действующий против аэробных бактерий, поскольку метронидазол активен только против анаэробов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность**: >90%.
- **Примечание:** метронидазол практически полностью всасывается при приеме внутрь; в/в введение показано только в случаях, когда пациент не может принимать препарат внутрь.
- **$T_{1/2}$:** 10,2 часа; уровень в сыворотке крови после приема 500 мг составляет 10–30 мкг/мл.
- **Выведение:** метаболизируется в печени; метаболиты выводятся с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности** не нужна.
- **Печеночная недостаточность:** период полувыведения увеличивается; при тяжелых заболеваниях печени необходимо уменьшить суточную дозу.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: наиболее частые — расстройства ЖКТ и неприятный привкус во рту. Менее частые — глосситы, налеты на языке, головные боли, атаксия, крапивница, окрашивание мочи в темный цвет. Редко — судорожные припадки. При длительном применении может развиваться обратимая периферическая нейропатия; при одновременном приеме с алкоголем развивается дисульфирам (*Антабус*)-подобная реакция.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: может повышать уровни кумадина и лития. При приеме алкоголя наблюдаются слабо выраженные дисульфирам-подобные реакции (приливы, головные боли, тошнота, рвота, мышечные спазмы, повышенное потоотделение). Эти проявления редки и непредсказуемы. Пациентов следует предупреждать о возможности развития такой реакции, и фармацевтическая компания–производитель настоятельно рекомендует отказаться от приема алкоголя во время лечения метронидазолом. Одновременное использование вместе с дисульфирамом может привести к развитию психоза или спутанности сознания; дисульфирам необходимо отменить за 2 недели до начала лечения метронидазолом.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. Оказывает токсичное действие на плод у животных. При анализе нескольких сотен случаев приема препарата во время первого триместра беременности не было выявлено увеличения риска возникновения пороков развития плода. Для лечения трихомоноза CDC рекомендует назначать 2 г однократно после первого триместра. Для лечения большинства других инфекций можно назначить другие препараты.

МИЦЕЛЕКС (Mycelex) — см. Клотримазол (стр. 190)

МИКОБУТИН (Mycobutin) — см. Рифабутин (стр. 311)

МИКОСТАТИН (Mycostatin) — см. Нистатин (стр. 293)

НебуПент (NebuPent) — см. Пентамидин (стр. 299)

НЕЛФИНАВИР (Nelfinavir, NFV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Вирасепт* (Pfizer)

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.
- **Режимы дозирования:** 1250 мг 2 раза в сутки (таблетки); 25 мл 2 раза в сутки (раствор для приема внутрь).
- **СОЦ:** 786,93 долл. в месяц.

ПРИЕМ ВО ВРЕМЯ ЕДЫ приводит к увеличению концентрации препарата в 2–3 раза; предпочтительно принимать 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: (см. табл. 5.58)

Таблица 5.58. Клинические исследования у пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	*N*	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка	
				<50 копий/мл	<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 (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 165 LP)	EFV/ddI/d4T	915	192	74%	
	NFV/ddI/d4T			62%	
	EFV/NFV/ddI/d4T			62%	
Abbott M98-863 (*NEJM* 2002; 346:2039)	LPV/r/d4T/3TC	326	48	67%*	75%*
	NFV/d4T/3TC	327		52%	63%
BMS 007 (*JAIDS* 2003; 32:18)	ATV 200, 400, 500 мг/сут + d4T/ddI	103	48	36%	64%
	NFV/d4T/ddI	103		39%	56%
BMS 008 (листок-вкладыш в упаковку препарата *Реатаз*)	ATV/d4T/3TC	181	48	33%	67%
	NFV/d4T/3TC	91		38%	59%
Agouron 542 (листок-вкладыш в упаковку препарата *Виракепт*)	NFV (750 3 раза в сутки)/d4T/3TC	192	48	54%	58%
	NFV (1250 2 раза в сутки)/d4T/3TC	323		51%	61%
AI 454-148 (листок-вкладыш в упаковку препарата *Видекс*)	ddI 1 раз в сутки/d4T/ NFV	503	48	34%	50%
	AZT/3TC/NFV	327		47%	59%
AI 454-152 (*JAIDS* 2002; 31:399)	ddI EC 1 раз в сутки/d4T/ NFV	258	48	33%	55%
	AZT/3TC/NFV	253		33%	56%

* 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 (*Antimicrob Ag Chemother* 1998; 42:2775). Однако может возникать и мутация L90M, которая, в отличие от 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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 (*Antimicrob Ag Chemother* 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 (*J Antimicrob Chemother* 2000; 45:709).
- **Коррекция дозы при печеночной недостаточности:** при тяжелых заболеваниях печени необходимо контролировать уровни препарата (мониторинг терапевтических концентраций). 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.** Сообщалось о том, что у примерно 10–30% из 1500 пациентов, получавших нелфинавир, развивалась диарея, в том числе профузная. Диарея секреторная, характеризуется низкой осмолярностью каловых масс и высоким содержанием в кале ионов натрия, что, возможно, обусловлено секрецией хлоридов (VII CROI, Сан-Франциско, 2000, тезисы 62). Методы лечения включают применение нескольких недорогих (4–10 долл. в месяц), отпускаемых без рецепта 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 x 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 всего класса препаратов:** липодистрофия, повышение уровней триглицеридов и (или) холестерина, гипергликемия с инсулинорезистентностью и сахарный диабет 2-го типа, остеопороз и 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:

- **Оральные контрацептивы:** уровни этинилэстрадиола снижаются на 47%; рекомендуется перейти на другой метод контрацепции или использовать двойной метод предохранения от беременности.
- **Противосудорожные препараты:** фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин могут существенно снижать уровни нелфинавира; также необходим контроль уровня противосудорожных средств. Может потребоваться мониторинг уровней нелфинавира. Желательно назначить вальпроевую кислоту или леветирацетам.
- **Препараты для лечения эректильной дисфункции:** AUC силденафила увеличивается в 2–11 раз; следует принимать не более 25 мг с интервалом не менее 48 часов. Варденафил: не превышать дозу 2,5 мг/сут. Тадалафил: начать с дозы 5 мг и в дальнейшем принимать не более 10 мг с интервалом не менее 72 часов.
- **Рифабутин:** уровни рифабутина повышаются в 2 раза, а уровни нелфинавира снижаются на 32%; следует увеличить дозу нелфинавира до 1000 мг x 3 раза в сутки и уменьшить дозу рифабутина до 150 мг в сутки или 300 мг 3 раза в неделю.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Метадон:** нелфинавир снижает уровень S-метадона (неактивного изомера), но в большинстве случаев коррекции режима дозирования не требуется (*Biopharm Drug Disp* 2006; 27:61).
- **Статины:** уровни аторвастатина повышаются на 74%; начать с минимальной дозы (10 мг/сут) или назначить правастатин, флувастатин или розувастатин.
- **Кетоконазол:** AUC нелфинавира повышается на 35% (использовать стандартные дозы).
- **Кларитромицин:** данные отсутствуют — возможно повышение уровней кларитромицина. При почечной недостаточности врач может принять решение о снижении дозы кларитромицина.
- **Вориконазол:** ожидается взаимное ингибирование метаболизма с повышением уровней обоих препаратов.
- **Антиретровирусные препараты:** см. табл. 5.59.

Таблица 5.59. Комбинации нелфинавира с другими антиретровирусными препаратами

Лекарственный препарат	AUC	Режим дозирования
IDV	IDV↑ на 50% NFV↑ на 80%	IDV 1200 мг x2 раза в сутки + NFV 1250 мг x2 раза в сутки (данные ограничены)
RTV	RTV без изменений NFV↑ в 1,5 раза	Недостаточно данных
SQV	SQV↑ в 3–5 раз (Фортоваза) NFV↑ на 20%	Недостаточно данных
FPV	APV↑ в 1,5 раза NFV↑ на 15%	Недостаточно данных для FPV
NVP	NVP без изменений NFV↑ на 10%	Стандартные дозы для обоих препаратов
EFV	NFV↑ на 20% EFV без изменений	Стандартные дозы для обоих препаратов
LPV/r	LPV↓на 27% NFV↑ на 25%	Недостаточно данных; не применять одновременно
TPV/r	Возможно↓NFV	Нет данных; не применять одновременно
DRV/r	Возможно↓DRV	Не применять одновременно
ETR	Нет данных	Не применять одновременно
MVC	Ожидается ↑MVC	MVC 150 мг x2 р/сут
RAL	Взаимодействие маловероятно	Обычная доза

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; проникновение через плаценту — неизвестно. Накоплен обширный клинический опыт, подтверждающий безопасность применения препарата при беременности. По данным Регистра случаев приема АРВ препаратов во время беременности, пороки развития были обнаружены у 21 из 572 новорожденных (3,7%), чьи матери получали нелфинавир во время беременности (данные сайта www.apregistry.com на 1 сентября 2006 года). При приеме нелфинавира в дозе 750 мг x 3 раза в сутки концентрации препарата в крови у беременных женщин варьировали в широких пределах, но были в целом ниже, чем у небеременных. При приеме препарата в дозе 1250 мг x 2 раза в сутки достигался адекватный уровень препарата в сыворотке крови (*CID* 2004; 39:736). Нелфинавир — один из двух ИП, рекомендуемых DHHS к применению во время беременности в качестве препаратов первого ряда (клинические стандарты DHHS от 23 октября 2007 года, стр. 96). Ранее выпущенное предупреждение о примеси канцерогенного вещества в препарате утратило силу (с мая 2008 г.).

НЕЙПОГЕН (Neupogen) — см. Г-КСФ (стр. 248)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

НЕВИРАПИН (Nevirapine, NVP)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Вирамун* (Boehringer Ingelheim)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки по 200 мг; раствор для приема внутрь, 50 мг/мл (флакон 240 мл).
- **Режимы дозирования:** 200 мг x1 раз в сутки в течение 2 недель (вводный период), затем 200 мг x2 раза 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 200 мг x2 раза в сутки (*AIDS* 2004; 18:572).
- **СОЦ:** 403,93 долл. в месяц.

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. 104.

ПРИЕМ ПИЩИ не оказывает значимого влияния на всасывание препарата.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: Пациенты, получающие диализ, должны получать дополнительно 200 мг NVP после каждого сеанса диализа.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: не назначать невирапин пациентам с заболеванием печени тяжелой или умеренной степени тяжести.

ПРЕКРАЩЕНИЕ ПРИЕМА NVP-СОДЕРЖАЩЕЙ СХЕМЫ ВААРТ

При одновременном прекращении приема всех антиретровирусных препаратов, входящих в NVP-содержащую схему ВААРТ, 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, 2008 г.) либо заменить невирапин на усиленный ритонавиром ИП и продолжать прием получившейся схемы ВААРТ 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; наиболее дешевый «третий препарат». Невирапин представляет собой безопасный и эффективный препарат для профилактики перинатальной передачи ВИЧ в условиях ограниченных ресурсов.

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; прием одной дозы невирапина для профилактики перинатальной передачи ВИЧ может привести к формированию резистентности. Об эффективности EFV накоплено больше данных.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: см. табл. 5.60.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.60. Клинические исследования с участием пациентов, ранее не получавших АРВ препараты

Исследование	Схема	*N*	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка	
				<50 копий/мл	<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%	

* Значимо выше, чем в группах сравнения (p <0,05). Значение p для исследования Combine составило 0,06.

- **2NN —** опорное сравнительное исследование эффективности EFV и NVP (см. табл. 5.60). 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 x1 р/сут, NVP x2 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 проявления гепатотоксичности препарата проявлялись чаще (13,6%); частота вирусологического ответа при применении комбинации EFV/NVP была ниже, чем при применении только EFV.
- **Смена терапии**
  - **Переход от ИП-содержащей схемы к NVP-содержащей схеме ВААРТ**: по результатам анализа данных различных исследований «переход от ИП-содержащей схемы ВААРТ к NVP-содержащей схеме ВААРТ можно осуществить безопасно для пациента с сохранением вирусологической супрессии... 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, однако уменьшения проявлений липодистрофии практически не наблюдается (*AIDS* 1999; 13:805; *JAIDS* 2001; 27:229; *AIDS* 2000; 14:807).
  - В исследовании **ATHENA** участвовали 125 пациентов, которые перешли к схеме ВААРТ с невирапином, и 321 пациент, которые продолжали прием ИП-содержащей схемы ВААРТ. Критерием включения в исследование было снижение вирусной нагрузки до уровня <500 копий/мл. Неудача лечения по причине токсичности, потребовавшей замены 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 ВААРТ на основе ИП, которые были рандомизированы в группы, получавшие схемы с невирапином или 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **NEFA —** рандомизированное клиническое исследование с участием 460 пациентов, получавших ИП-содержащие схемы ВААРТ. Все пациенты были рандомизированы в группы абакавира, невирапина и 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 произошло 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).

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). Наблюдается перекрестная резистентность к делавирдину; степень перекрестной резистентности к эфавирензу варьирует и *in vitro* обычно связана с мутацией K103N, которая обнаруживается чаще всего. Мутация K103N вызывает перекрестную резистентность ко всем ННИОТ, применяющимся в настоящее время, за исключением ETR. 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 профилактики, часто применяющегося в развивающихся странах. Клиническое исследование HIVNET 012 показало, что этот режим профилактики высокоэффективен в отношении снижения риска передачи 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 из 95 женщин (15%), 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 этого явления неясны, однако, по результатам одного исследования, у женщин, получавших невирапин в родах, схемы с невирапином, 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. 142).

Вторая клиническая ситуация, в которой необходимо учитывать риск формирования резистентности к невирапину — **отмена схемы ВААРТ с невирапином** (при одновременном прекращении приема всех препаратов). Гипотетически, длительный период полувыведения невирапина должен привести к тому, что в течение некоторого времени будет сохраняться эффект «монотерапии невирапином». Методы предупреждения формирования резистентности в этом случае еще до конца не изучены, однако было предложено либо продолжать прием двух НИОТ в течение 1–2 недель после прекращения приема невирапина, либо за 2–4 недели до предполагаемой отмены терапии заменить невирапин на ИП или усиленный ритонавиром ИП, а затем отменить все препараты одновременно. (См. стр. 104).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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).
- **Грудное молоко:** в грудном молоке определяется значимая концентрация невирапина (3TC также выделяется с грудным молоком, AZT не проникает в грудное молоко) (Mirochnick M., *Antimicrob Ag Chemother* 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, получающие диализ, должны получать дополнительно 200 мг NVP после каждого сеанса диализа (информация из листка-вкладыша 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 активности 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 (1) это симптоматический гепатит; (2) он может прогрессировать до некроза печени и привести к смерти больного даже при раннем выявлении и незамедлительной отмене препарата; (3) развивается преимущественно у пациентов, у которых на момент начала терапии количество лимфоцитов CD4 было высоким, 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 2,3% 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 BAAPT с невирапином (*JAIDS* 2004; 36:772). Согласно клиническим стандартам DHHS, невирапин не следует назначать ранее не получавшим APB препараты женщинам, у которых количество лимфоцитов CD4 >250 мкл$^{-1}$ и ранее не получавшим APB препараты мужчинам, у которых количество лимфоцитов CD4 >400 мкл$^{-1}$ (клинические стандарты DHHS от 3 ноября 2008 года). Кроме того, CDC опубликовал предостережение о недопу-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

стимости 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 ВААРТ на NVP-содержащую схему ВААРТ 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 препаратов против ВИЧ. Этот гепатит характеризуется повышением активности трансаминаз, обычно протекает бессимптомно, развивается примерно у 15% пациентов, получающих невирапин, чаще у больных хроническими гепатитами В или С. Рекомендации в отношении раннего тяжелого поражения печени включают частое определение показателей функции печени в первые 12–16 недель терапии, предупреждение пациента и незамедлительную отмену невирапина при появлении симптомов поражения печени. 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).

- **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 (листок-вкладыш 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 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 связи с сыпью, вызванной приемом невирапина (*Lancet* 1998; 351:567). 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).
- **Липодистрофия.** 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, рифабутин и атазанавир.**
- **Одновременное применение с антиретровирусными препаратами:** см. табл. 5.61.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.61. 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) или TPV/r
RTV	↓на 11%	Без изменений	Стандартные дозы
SQV	↓на 25%	Без изменений	Рекомендуется SQV/r 1000 мг/100 мг x2 раза в сутки
NFV	↑ на 10%	Без изменений	Стандартные дозы
FPV	↓на 25%	Может ↓или ↑	FPV/r 700/100 мг x2 раза в сутки + NVP в стандартной дозе (*Antimicrob Ag Chemother* 2006; 50:3157).
LPV/r	LPV ↓на 55%	Без изменений	LPV/r 400/100 мг x2 раза в сутки (ранее не получавшим АРТ) или 600/150 мг x2 раза в сутки (ранее получавшим АРТ)
ATV	↓	↑	Не назначать ATV одновременно с NVP, поскольку AUC атазанавира при этом уменьшается, а AUC невирапина увеличивается (повышение риска гепатотоксичности NVP)
TPV	Может ↓или ↑	Может ↓или ↑	Стандартные дозы: TPV/r 500/200 мг x2 раза в сутки + NVP 200 мг x2 раза в сутки. Данные ограничены.
DRV	Не изменяется	↓на 27%	DRV/r 600/100 мг x2 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, дилтиазема, нифедипина, верапамила, циклофосфамида, эрготамина, 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 (мониторинг терапевтических концентраций) или назначить азитромицин. **Флуконазол** увеличивает уровни NVP в 2 раза. Отслеживать токсические эффекты NVP. **Кетоконазол:** AUC и Cmax 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). **Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин:** данные отсутствуют. Отслеживать уровни противосудорожных средств (мониторинг терапевтических концентраций)). Возможно снижение уровней невирапина. **Метадон:** невирапин снижает AUC метадона примерно вдвое. Появляется риск развития синдрома отмены, и были сообщения о таких случаях; требуется увеличение дозы метадона в среднем на 15–25% (*CID* 2001; 33:1595). **Статины:** нет данных; возможно снижение уровней ловастатина и симвастатина; предпочтительно назначать правастатин или розувастатин.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. Невирапин — единственный препарат из класса ННИОТ, рекомендуемый для применения во время беременности, но только при условии, что на момент начала приема невирапина количество лимфоцитов CD4 у беременной меньше 250 мкл$^{-1}$ (клинические стандарты DHHS от 23 октября 2007 года, стр. 146). Эта рекомендация основана на результатах исследований на грызунах, в которых не было выявлено тератогенного эффекта препарата, результатах исследований проникновения препарата через плаценту у людей, в которых было установлено, что концентрации препарата в пуповинной крови и крови матери одинаковы (соотношение концентраций = 1,0), а также на результатах фармакокинетических исследований, которые не выявили значимых различий фармакокинетических показателей у женщин в третьем триместре беременности и у небеременных женщин (*Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:552). По данным Регистра случаев приема АРВ препаратов во время беременности на январь 2008 года, пороки развития были обнаружены у 18 из 737 новорожденных (2,4%), чьи матери получали нелфинавир в первом триместре беременности, по сравнению с частотой 3,1% среди женщин, не получавших АРТ во время беременности (данные сайта www.apregistry.com на 1 сентября 2008 года). Установлена безопасность препарата для новорожденных, однако женщинам с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл$^{-1}$ не следует назначать NVP-содержащую схему ВААРТ в качестве схемы начальной терапии из-за высокого риска развития тяжелого лекарственного поражения печени и тяжелых форм сыпи, как указывалось выше. Этот запрет не относится к проведению профилактики перинатальной передачи ВИЧ с помощью одной дозы невирапина, которая очень эффективно снижает риск передачи ВИЧ от матери ребенку, однако сопровождается высоким риском развития резистентности ко всему классу ННИОТ (см. далее).

- **Прием одной дозы невирапина для профилактики перинатальной передачи ВИЧ**: ниже приведены основные положения и результаты исследований.
  - **Эффективность.** В ходе проведенного в Таиланде исследования, в котором сравнивались схемы профилактики перинатальной передачи ВИЧ, комбинированная профилактика зидовудином (по протоколу 076) и невирапином (одна доза матери в родах + одна доза новорожденному) снизила риск передачи ВИЧ в группе из 321 женщин до 1,3%; частота передачи ВИЧ в группе, получавшей только зидовудин, была 6,5% (*NEJM* 2004; 351:217).
  - **В клинических стандартах DHHS** невирапин включен в список препаратов для профилактики перинатальной передачи у ВИЧ-инфицированных женщин, которые ранее не получали АРВ препараты и обратились за медицинской помощью во время родов. Схема профилактики ПМР невирапином включает прием однократной дозы невирапина матерью при наступлении родовой деятельности (200 мг внутрь) и однократное введение препарата (2 мг/кг) новорожденному в первые 48–72 часа после рождения (http://www.aidsinfo.nih.org).
  - **ВОЗ рекомендует** назначать невирапин ВИЧ-инфицированным беременным и женщинам, проживающим в регионах с ограниченными ресурсами, которым недоступны эффективные методы контрацепции («*Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии*», ВОЗ, 2003). Рекомендации ВОЗ по профилактике перинатальной передачи ВИЧ: зидовудин (по протоколу 076) + невирапин, 200 мг в начале родов и однократная доза 6 мг новорожденному в возрасте 48–72 часа (*NEJM* 2004; 351:289).
  - **Резистентность.** Высокий риск развития резистентности к невирапину после приема одной дозы невирапина для профилактики перинатальной передачи ВИЧ вызывает серьезные опасения (см. стр. 142). Резистентность вируса к невирапину после приема одной дозы препарата обнаруживалась у 19% женщин по результатам исследования HIVNET 012 (*Lancet* 1999; 354:795; *JID* 2001; 184:914) и у 15% женщин по результатам исследования PACTG 316 (*JID* 2002; 186:181). Последующие исследования с применением чувствительного метода обнаружения точечных мутаций выявили мутацию K103N у штаммов ВИЧ в крови 42–70% женщин, получивших одну дозу NVP в родах (*JAIDS* 2006; 42:610). За время наблюдения (через 3, 7 и 12 месяцев) высокая частота обнаружения мутации K103N постепенно снижалась (*AIDS* 2006; 20:995). В исследовании HIVNET 012 через 13–18 месяцев после рождения ребенка эти мутации более не обнаруживались стандартными методами исследования резистентности вируса (*AIDS* 2001;

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

15:1951), однако их можно было выявить с помощью аллель-специфичной ПЦР (*Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:7094). Результаты исследования, проведенного позже в Таиланде, показали, что у пациенток, получавших однократную дозу невирапина, выше частота вирусологической неэффективности схем с невирапином, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции (показатели частоты вирусологической неэффективности составили 49% и 68%, p <0,03; *NEJM* 2004; 351:229). С целью устранения риска формирования резистентности предлагается «прикрывать» возможный период «монотерапии» NVP «шлейфом» из НИОТ (т. е. назначать после приема однократной дозы невирапина в течение 5–7 дней AZT, AZT/3TC или TDF/FTC) (*PLoS One* 2008; 3:31645; *Lancet* 2007; 370:1698) либо откладывать начало ВААРТ до исчезновения мутаций резистентности в латентном пуле вируса (т. е. начинать ВААРТ через 6-12 месяцев после родов) (*NEJM* 2007; 356:135).

НОРТРИПТИЛИН (Nortriptyline) — см. также Трициклические антидепрессанты (стр. 339)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Авентил* (Eli Lilly), *Памелор* (Mallinckrodt) или непатентованное.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы: 10 мг — 0,40 долл., 25 мг — 0,71 долл., 50 мг — 1,29 долл., 75 мг — 2,21 долл.; суспензия для приема внутрь: 10 мг/5 мл — 189,95 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.

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. 314)

НИСТАТИН (Nystatin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Микостатин* (Bristol-Myers Squibb) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ (непатентованный препарат)**:**

- **Леденцы:** 500 000 единиц — 0,68 долл. за леденец.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Крем:** 100 000 Ед/г; 15 г — 4,25 долл.; 30 г — 6,60 долл.
- **Мазь:** 100 000 Ед/г; 15 г — 4,25 долл.; 30 г — 6,60 долл.
- **Суспензия:** 100 000 Ед/мл; 1,66 долл. за 5 мл.
- **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.

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, 5 мг и 10 мг.

ЦЕНЫ: за 1 таблетку — 7,43 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 умеренное 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).

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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: увеличивает активность пероральных антикоагулянтов и пероральных гипогликемических препаратов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X. Тератогенен.

ОКСИМЕТОЛОН (Oxymetholone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Анадрол-50* (Unimed Pharmaceuticals)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 50 мг — 24,68 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: анаболический стероид

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Истощение. 1–5 мг/кг/сут; показания к применению см. выше (оксандролон). Предпочтительнее назначать оксандролон и нандролон, поскольку они реже вызывают лекарственные гепатиты.

КОНТРОЛЬ: показатели функции печени, рентгенологическое исследование плотности костей (денситометрия) каждые 6 месяцев, липиды крови, клинический анализ крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА:

- **$T_{1/2}$:** 1–2 дня.
- **Выведение:** метаболизируется в печени; 20–25% выделяется с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Пелиозный (пурпурный) гепатит (заполненные кровью кисты в печени, которые могут также обнаруживаться в селезенке + небольшие отклонения показателей функции печени); препарат может также вызывать холестатическую желтуху, симптоматическую печеночную недостаточность, некроз печени (редко), рак печени (редко) и внутрибрюшное кровотечение. Снижение уровня ЛПВП увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Вирилизация у женщин. Расстройства ЖКТ: тошнота, рвота, диарея. Остеопороз, снижение уровней тиреостимулирующего гормона и Т4, увеличение протромбинового времени и повышение сахара в крови. Возможно повышение уровня холестерина ЛПНП и усиление липоатрофии.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: при одновременном приеме с варфарином — увеличение протромбинового времени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: рак груди, тяжелые заболевания печени, нефроз, рак простаты.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X. Исследования на животных выявили эмбриотоксичное и фетотоксичное действие, бесплодие и маскулинизацию.

ПАМЕЛОР (Pamelor) — см. Нортриптилин (стр. 293)

ПАРОМОМИЦИН (Paromomycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Хуматин* (Monarch Pharmaceuticals и Caraco) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 250 мг — 2,72 долл. (457 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: 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 при-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

менения 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 x2 раза в сутки + азитромицина 600 мг x4 раза в сутки в течение 4 недель, с последующим приемом только паромомицина 1 г x2 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 ВААРТ. 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 всего класса аминогликозидов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ПЕГИЛИРОВАННЫЙ ИНТЕРФЕРОН (Pegylated Interferon)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: пегинтерферон альфа-2a — *Пегасис* (Roche); пегинтерферон альфа-2b — *Пег-Интрон* (Schering-Plough).

ФОРМЫ ВЫПУСКА

- Пегинтерферон альфа-2a (*Пегасис*) поставляется в виде готового раствора для инъекций, содержащего 180 мкг препарата в 1 мл, стоимостью 526,61 долл. Раствор следует хранить при низкой температуре.
- Пегинтерферон альфа-2b (*Пег-Интрон*) 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 — 495 долл., 80 мкг — 520 долл., 120 мкг — 546 долл., 150 мкг — 573 долл.)

ЦЕНА (СОЦ): *Пегасис* — 25 277 долл. в год и *Пег-Интрон* — 24 960 долл. в год. Средняя оптовая цена курса лечения продолжительностью 48 недель для пациента весом 70 кг: пегинтерферон + рибавирин — приблизительно 36 612–46 548 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 877-734-2797 (*Пегасис*) и 800-521-7157 (*Пег-Интрон*)

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 партнерши, способной забеременеть (мужчины), 3) гемоглобинопатии.)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Показания, утвержденные FDA: лечение компенсированного хронического гепатита C у пациентов, ранее не получавших терапию интерфероном альфа. У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита C показанием к назначению интерферонов служит наличие высокого риска развития цирроза на основании 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. табл. 5.64). Пациенты с вирусным гепатитом C, независимо от наличия ВИЧ-ин-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

фекции, 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 по подгруппам данных 17 испытуемых с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$, получавших пегинтерферон + рибавирин, показал, что у них частота вирусологического ответа для вируса гепатита С составила 47%, а у испытуемых с более высоким количеством лимфоцитов CD4 — 40% (*NEJM* 2004; 351:2340). Большинство экспертных организаций рекомендуют проводить лечение вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов только при условии хорошего вирусологического контроля ВИЧ и количества лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$ (*Hepatology* 2006; 44:S49), однако это ограничение больше не является абсолютным (*CID* 2008; 47:94).

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Пегилированный интерферон (альфа-2a, 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-2a 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, табл. 5.62).

Таблица 5.62. Результаты четырех клинических исследований применения комбинации пегинтерферона и рибавирина для лечения вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов

Источник (XI CROI, 2004 г.)	Кол-во пациентов	Схема	Частота устойчивого вирусологического ответа	
			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 $\log_{10}$ 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 пре-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

кращении 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 детородного возраста, 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 *Пег-Интрона* (альфа-2b) линейная структура, а у *Пегасиса* (альфа-2a) разветвленная структура. Данное различие обеспечивает более высокую концентрацию *Пегасиса* в сыворотке крови и более длительный период полувыведения. Несмотря на различия фармакокинетических свойств, оба препарата, по-видимому, клинически 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% испытуемых прекращали лечение из-за побочных эффектов (*NEJM* 2004; 351:438; *NEJM* 2004; 351:451).

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 при одновременном применении с EFV усугубляются расстройства настроения, однако в одном наблюдении за 53 пациентами не было выявлено повышения риска развития депрессии (*JAIDS* 2008; 49:61).
- **Угнетение костного мозга:** количество полиморфноядерных 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, симптомы простуды, 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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. 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. Кормление грудью: 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 — 98,75 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 888-391-6300 (пентамидин для в/в инъекций и в форме аэрозоля).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: антипротозойное средство, ароматическое производное диамидина, по структуре близок к стилбамидину

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **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).

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 в течение месяца не превышают порог определения.
- **$T_{1/2}$:** при парентеральном применении — 6 часов.
- **Выведение:** преимущественно внепочечное, однако препарат может накапливаться при почечной недостаточности.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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.
- **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. **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, 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 купирования гипогликемии 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

и глюкозы; периодически должен проводиться клинический анализ крови и определение показателей функции печени.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Следует избегать одновременного применения парентеральной формы пентамидина с нефротоксическими 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)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 10 мг — 3,27 долл., 20 мг — 3,26 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 является препаратом выбора для лечения дислипидемий, развившихся на фоне приема ИП-содержащих схем ВААРТ, 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. Начальная доза составляет 40 мг x1 раз в сутки. Если желаемых уровней холестерина не удается достичь при применении 40 мг в сутки, рекомендуют увеличить дозу до 80 мг x1 раз в сутки. Пациентам с выраженными нарушениями функции печени или почек в анамнезе рекомендуется начальная доза 10 мг x1 раз в сутки. Препарат принимают один раз в сутки, в любое время.

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, кормлении грудью, при наличии сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к развитию почечной недостаточности (сепсис, 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Таблица 5.63. 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	↑ A UC на 81%	Начать с наименьшей дозы или назначить другой статин
IDV	Нет данных	Стандартная доза
LPV/r	↑ AUC на 33%	Стандартная доза
NFV	Нет данных	Стандартная доза
TPV/r	Нет данных	Стандартная доза
SQV/r	↓ AUC на 50%	Стандартная доза, возможно, потребуется увеличение дозы
MVC	Стандартная доза	Стандартная доза

Возможно взаимодействие со спиронолактоном, циметидином и кетоконазолом, которое приводит к снижению уровней холестерина и может влиять на продукцию кортикостероидов и половых гормонов. Итраконазол увеличивает AUC и C_{max} правастатина в 1,7 и 2,5 раз соответственно. Холестирамин и колестипол 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.

ПРЕЗИСТА (Prezista) — см. Дарунавир (стр. 193)

ПРИМАХИН (Primaquine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки, содержащие 15 мг примахина основания (или 26,3 мг примахина фосфата) — 1,33 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). В *Руководстве IDSA/NIH/CDC 2008 г. по лечению и профилактике оппортунистических инфекций* (http://AIDSinfo.nih.gov) 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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. Гемолитическая анемия может развиваться вследствие наличия других форм гемоглобинопатий. В *Руководстве IDSA/NIH/CDC 2008 г. по лечению и профилактике оппортунистических инфекций* рекомендуется «по возможности» проводить скрининговое обследование на дефицит Г-6-ФД перед назначением примахина. 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 С. Ограниченный опыт применения у беременных. Есть теоретический риск гемолитической анемии, если у плода имеется дефицит Г-6-ФД.

ПРОКРИТ (Procrit) — см. Эритропоэтин (стр. 224)

ПИРАЗИНАМИД (Pyrazinamide, PZA)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 500 мг — 1,19 долл. (обычно 2 г/сут — 4,76 долл. в сутки).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: производное никотинамида

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). Дозы пиразинамида для лечения активного туберкулеза см. в табл. ниже.

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). Лекарственное поражение печени развивается примерно у 15% пациентов, получающих препарат в дозе, превышающей 3 г/сут — 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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, сидеробластическая 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) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 25 мг — 0,60 долл.

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. 407–409)

Таблица 5.64. Лечение токсоплазмоза (клинические стандарты DHHS 2008 г. по лечению ОИ)

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 (и сульфадиазин (2–4 г/сут внутрь + лейковорин 10–25 мг/сут внутрь)
Альтернативные схемы: Пириметамин + лейковорин (в указанных выше дозах) + один из следующих препаратов: ▪ клиндамицин 600 мг внутрь или в/в каждые 6 часов, ▪ атоваквон, 1500 мг внутрь x2 р/сут	Пириметамин + лейковорин (в указанных выше дозах) + один из следующих препаратов: ▪ клиндамицин 600 мг внутрь каждые 8 часов, ▪ атоваквон 750 мг внутрь каждые 6–12 часов
Альтернативные схемы без пириметамина: ▪ Атоваквон 1500 мг внутрь x2 р/сут + сульфадиазин 1,0–1,5 г внутрь каждые 6 часов ▪ ТМП-СМК (из расчета 5 мг/кг триметоприма) x2 р/сут в/в или внутрь ▪ Атоваквон 1500 мг x2 р/сут внутрь	▪ Атоваквон 750 мг внутрь каждые 6–12 часов ▪ (Продолжать) ▪ (Продолжать)

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.

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 исчерпания запасов фолиевой кислоты, сопровождающееся дозозависимой мегалобластической анемией, лей-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

копенией, 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:** дозозависимая атаксия, тремор или судорожные припадки.
- **Гиперчувствительность:** наиболее часто наблюдается при применении пириметамина в комбинации с сульфадоксином (*Фанзидаром*); ее вызывает сульфаниламидный компонент терапии.
- **Лекарственные взаимодействия:** лоразепам — гепатотоксичность. Зидовудин, ганцикловир: аддитивный эффект угнетения кроветворения.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В экспериментах на животных выявлены тератогенные свойства, однако ограниченный опыт применения у людей не указывает на повышение частоты пороков развития у плода.

РАЛТЕГРАВИР (Raltegravir, RAL)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Исентресс* (Merck & Co., Inc).

ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ: 800-850-3430

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор интегразы

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-226-2056 (9:00–20:00 по восточному стандартному времени).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНА: таблетки 400 мг; 14,30 долл. за одну таблетку 400 мг; 857,79 долл. в месяц.

СТАНДАРТНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: 400 мг x2 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.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при комнатной температуре

ПОКАЗАНИЯ: препарат одобрен FDA для применения в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у ВИЧ-инфицированных с вирусологической неэффективностью других схем ВААРТ.

ПРЕИМУЩЕСТВА:

- Обладает мощным антиретровирусным действием.
- Маловероятна передача резистентного к препарату вируса, поскольку это препарат нового класса, и отсутствует перекрестная резистентность с препаратами других классов.
- 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, 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

НЕДОСТАТКИ:

- Ограниченный опыт использования и отсутствие данных о длительном применении этого препарата, поэтому нет сведений ни о стойкости антиретровирусного эффекта, ни о токсичности при долговременном применении.
- Перекрестная резистентность с элвитегравиром.
- Необходимость приема 2 раза в сутки.
- Низкий генетический барьер к формированию резистентности (тем не менее, как правило, требуется > 2 мутаций).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ: резистентность и вирусологическую неэффективность 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*. Из этих 64 резистентных штаммов, у 48 (75%) было 2 и более мутаций резистентности. Штаммы ВИЧ, резистентные к RAL, остаются чувствительными к другим антиретровирусным препаратам, за исключением элвитегравира, ингибитора интегразы, находящегося на стадии клинических испытаний.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- **Исследование BENCHMRK**: рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование безопасности и эффективности RAL с участием 509 ранее получавших АРТ пациентов. Критериями включения: возраст >16 лет и резистентность вируса более 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 индивидуально подобранную оптимизированную базовую комбинацию (ИПОБК) антиретровирусных препаратов или RAL + ИПОБК (см. табл. 5.65а и 5.65б).

Таблица 5.65а. Исследования BENCHMRK 1 и 2: результаты через 48 недель (*NEJM* 2008; 359:339)

	RAL + ИПОБК n = 462	Плацебо + ИПОБК n = 237
Исходные показатели		
Кол-во лимфоцитов CD4 (медиана)	151/мкл$^{-1}$	158/мкл$^{-1}$
Вирусная нагрузка (log_{10} 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)	81/мкл$^{-1}$	11/мкл$^{-1}$
Отмена терапии вследствие побочных эффектов	2%	3%

* См. в табл. 5.64 результаты по снижению вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл в зависимости от количества баллов по шкалам фенотипической и генотипической резистентности вируса к ИПОБК

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.65б. 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	ИПОБК	RAL + ИПОБК	Кол-во баллов по шкале фенотипической резистентности**	ИПОБК	RAL + ИПОБК
0	3%	45%	0	2%	51%
1	37%	67%	1	13%	61%
≥2	62%	77%	2	48%	71%

** На основании нижнего/верхнего пороговых коэффициентов

Пациенты, ранее не получавшие АРТ (Протокол 004) (*JAIDS* 2007; 46:125):

Это многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование II фазы, в котором сравнивалась эффективность RAL (в дозах 100, 200, 400 и 600 мг x2 раза в сутки внутрь) и EFV (600 мг/сут) с участием 201 ранее не получавших АРТ пациентов. Все пациенты помимо исследуемых препаратов получали комбинацию TDF/FTC. Через 48 недель показатели вирусологического и иммунологического ответа, рассчитанные для совокупности всех получавших RAL пациентов, были сопоставимыми с аналогичными показателями для пациентов, получавших EFV: вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 86% и 87% пациентов, а прирост лимфоцитов CD4 составил 306 мкл$^{-1}$ и 274 мкл$^{-1}$ для пациентов, получавших RAL и EFV, соответственно.

Исследование STARTMRK было проведено позже исследования по протоколу 004; в нем сравнивались комбинации RAL (400 мг x2 р/сут) + TDF/FTC и EFV (600 мг/сут) + TDF/FTC с участием 563 ранее не получавших АРТ пациентов. Результаты через 48 недель (Lennox J., 48-ая конференция ICAAC/IDSA, 2008 г., тезисы H869a):

1) Вирусная нагрузка <50 копий/мл была достигнута у большей доли пациентов, получавших RAL (86% против 82%) (различие статистически не значимо).
2) Прирост количества лимфоцитов CD4 был выше у пациентов, получавших RAL (+189 против +163) (различие статистически не значимо).
3) Резистентность к RAL была обнаружена в 4 из 12 случаев вирусологической неэффективности схемы с RAL, а резистентность к EFV была обнаружена в 3 из 8 случаев вирусологической неэффективности схемы с EFV.
4) Побочные эффекты наблюдались чаще у пациентов, получавших EFV (p <0,001).

Таблица 5.66. Исследование STARTMRK: сравнение RAL + TDF/FTC и EFV + TDF/FTC у ранее не получавших АРТ пациентов – результаты через 48 недель (Lennox J., 48-ая конференция ICAAC/IDSA, 2008 г., тезисы H869a)

	RAL + TDF/FTC n = 281	EFV + TDF/FTC n = 282
Исходные показатели		
Вирусная нагрузка (log_{10} копий/мл) (среднее геометрическое)	103 205	106 215
Среднее кол-во лимфоцитов CD4 (мкл$^{-1}$)	219	217
Результаты		
Вирусная нагрузка <50 копий/мл*	86%**	82%
Прирост количества лимфоцитов CD4	189	163
Побочные реакции		
3 или 4 степени	16%	32%*
Средний прирост уровня холестерина ЛПНП	+6	+16
Среднее изменение уровня триглицеридов (мг/дл)	-3	+37
Токсическое действие на ЦНС	10%	18%
Онкологические заболевания	1	9

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** не установлена.
- **Зависимость от приема пищи:** прием во время еды увеличивает время достижения максимальной концентрации; можно принимать как во время еды, так и натощак
- **$T_{1/2}$:** 9 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 почечной недостаточности фармакокинетика препарата не нарушается; применение препарата при тяжелой печеночной недостаточности не изучалось.

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). 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. Кроме того, было зарегистрировано небольшое повышение частоты миопатий с повышением активности креатинфосфокиназы на фоне приема RAL.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: 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, ИПП, оральных контрацептивов или препаратов для лечения эректильной дисфункции. Значимые взаимодействия перечислены в табл. 5.67.

Таблица 5.67. Лекарственные взаимодействия ралтегравира

Препарат	Изменения AUC или концентраций RAL	Рекомендации
Рифампин	↓AUC RAL на 40%	По возможности не применять одновременно
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)
TPV/r	Cmin RAL ↓ на 55%	По возможности не применять одновременно Сообщалось о случае некроза печени при одновременном применении — применять с осторожностью
EFV	AUC RAL ↓ на 36%	Стандартная доза RAL; Cmin RAL не изменяется
ATV	AUC RAL ↑ на 41%	Стандартная доза RAL
RTV	Уровни RAL не изменяются	Стандартная доза
ETR	Уровни RAL не изменяются	Стандартная доза
LPV/r	Cmin RAL ↓ на 30%	Стандартная доза
MVC	Уровни RAL не изменяются	Стандартная доза

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. У грызунов препарат не влиял на жизнеспособность эмбрионов и плодов. Исследований безопасности и фармакокинетики препарата с участием беременных женщин не проводилось.

РЕБЕТОЛ (Rebetol) — см. Рибавирин (стр. 309)

РЕТРОВИР (Retrovir) — см. Зидовудин (стр. 348)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

АНТИ-D-ИММУНОГЛОБУЛИН (Rho (D) Immune globulin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *ВинРо* (Univax)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы: 1500 МЕ — 376 долл.; 2500 МЕ — 627 долл. Стоимость иммуноглобулина для в/в введения (6 г) — 495 долл. Доза из расчета 1 г/кг (для пациента с массой тела 70 кг) — 5857 долл. Стоимость *ВинРо* (СОЦ) составляет 1264 долл. за 5000 единиц.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у резус-положительных больных. Преимущества по сравнению с иммуноглобулином для в/в введения: короткое время инфузии, несколько меньшая стоимость и, в некоторых случаях, большая доступность. Обычная доза: 50 мкг/кг или 3500 МЕ (70 кг). При уровнях гемоглобина <100 г/л назначают по 25–50 мкг/кг для уменьшения тяжести анемии. К недостаткам относятся медленное развитие лечебного эффекта и снижение гемоглобина.

- **Примечание:** препарат эффективен для лечения ИТП только у лиц с положительным Rh-фактором и сохранной селезенкой.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ. Начальная доза — 50 мкг/кг в/в, вводится в течение 3–5 минут. Можно повторить введение через 3–4 дня, при этом можно увеличить дозу до 80 мкг/кг. Большинству пациентов требуется введение поддерживающих доз 25–60 мкг/кг.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Этот препарат был создан для профилактики резус-конфликта у резус-отрицательных женщин, беременных резус-положительным плодом. После введения анти-D-иммуноглобулина резус-положительным больным с ИТП он соединяется с D-антигенами эритроцитов; селезенка частично переключается с разрушения покрытых антителами тромбоцитов на разрушение покрытых антителами эритроцитов (*Trans Med Rev* 1992; 6:17).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Среднее увеличение количества тромбоцитов, в том числе у больных с ВИЧ-ассоциированной ИТП, составляет 50 000 мкл$^{-1}$ (*Am J Hematol* 1986; 22:241; *Blood* 1991; 77:1884). Реакция на введение препарата развивается несколько позже по сравнению с внутривенным иммуноглобулином. Продолжительность лечебного эффекта в среднем составляет 3 недели.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Гемолиз со снижением гемоглобина ≥2 г/дл в 5–10% случаев. Необходим контроль показателей клинического анализа крови. Лихорадка и озноб через 1–2 часа после инфузии (вероятно, из-за гемолиза) в 10% случаев; избежать появления этих симптомов или уменьшить их интенсивность можно при помощи ацетаминофена, антигистаминных средств или преднизона, а также увеличив продолжительность инфузии до 15–20 минут. Не допускается встряхивание флакона в связи с возможным повреждением белка или образованием конгломератов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

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 — 11,04 долл. за одну капсулу; таблетки: 200 мг (*Копегус*) —10,12 долл. за одну таблетку; 1701 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 С у ранее не лечившихся пациентов с компенсированным течением заболевания, а также больным, у которых возникло обострение гепатита после монотерапии интерфероном.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: беременность; у мужчин — наличие способной забеременеть партнерши; гемоглобинопатии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ. В терапевтических исследованиях обычно применялась доза 400 мг 2 раза в сутки; однако при применении доз в диапазоне 1000–1200 мг чаще достигался устойчивый вирусологический ответ. 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. Было проведено несколько сравнительных исследований эффективности комбинации рибавирина и интерферона с монотерапией интерфероном при лечении вирусного гепатита С. Результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С устойчивое снижение вирусной нагрузки достигается у 15–25% пациентов с гепатитом С, вызванным вирусом генотипа 1, и у 70–80% пациентов с гепатитом С, вызванным вирусами генотипов 2 и 3 *(N Engl J Med* 2004; 351:451; *N Engl J Med* 2004; 351:438; *JAMA* 2004; 292:2909), см. табл. 7.9. По сравнению с больными гепатитом С, не инфицированными ВИЧ, этот показатель значительно ниже для генотипа 1 и приблизительно такой же для генотипов 2 и 3 (*Lancet* 2001; 358:958; *N Engl J Med* 2002; 347:975).

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, основанные на изменении функции 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 пациентов без сочетанной инфекции ВИЧ 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 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. 296), где описаны все побочные эффекты данного препарата

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. При одновременном применении с AZT увеличивается риск анемии; необходимо тщательное наблюдение (*Antimicrob Ag Chemother* 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 (*Antimicrob Ag Chemother* 1987; 31:1613; *Lancet* 2001; 72:177), поэтому рибавирин по возможности не следует назначать одновременно с

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 — 11,07 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-242-7014

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: полусинтетическое производное рифампина B, полученное из *Streptomyces mediterranei*

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Профилактика инфекции, вызываемой *M. avium*:** 300 мг внутрь 1 раз в сутки. Эффективность доказана (*N Engl J Med* 1993; 329:828); обычно предпочтительнее применять азитромицин или кларитромицин.
- **Лечение инфекции, вызванной *M. avium*:** см. стр. 382–385. 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. 387–397. Предпочтительнее рифамицина 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 ИП и (или) ННИОТ необходимо корректировать дозу: см. табл. 5.68.

АКТИВНОСТЬ: активен в отношении большинства штаммов *M. avium* и чувствительных к рифампину *M. tuberculosis*; часто наблюдается перекрестная резистентность *M. tuberculosis* и *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. 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/кг, или при приеме стандартной дозы (300 мг/кг), но в комбинации с препаратами, увеличивающими концентрации рифабутина: большинством ИП, кларитромицином и флуконазолом (*N Engl J Med* 1994; 330:868). Увеит лечат кортикостероидами и мидриатиками местно. Такие пациенты должны быть осмотрены офтальмологом.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Рифабутин индуцирует микросомальные ферменты печени (изофермент 3A4 системы цитохрома P450), хотя в меньшей степени, чем рифампин. 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 (кумадина), барбитуратов, бензодиазепинов, бета-блокаторов, хлорамфеникола, клофибрата, оральных контрацептивов, кортикостероидов, циклоспорина, диазепама, дапсона, пре-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

паратов дигиталиса, доксициклина, галоперидола, пероральных гипогликемических средств, вориконазола, позаконазола, кетоконазола, фенитоина, хинидина, теофиллина, триметоприма и верапамила. Препараты, которые ингибируют ферменты системы цитохрома P450 и увеличивают период полувыведения рифабутина: ИП и делавирдин, 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 инфекции *M. avium*, а рифампина — при лечении инфекции *M. tuberculosis*.
- Комбинация кларитромицина с этамбутолом без рифабутина может быть предпочтительна для лечения диссеминированной инфекции, обусловленной *M. avium*, 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 на консультацию офтальмолога.
- Для всех ИП и ННИОТ требуется коррекция доз, если их назначают вместе с рифабутином, исключением является NVP (см. табл. 5.68).

Таблица 5.68. Лекарственные взаимодействия рифабутина и коррекция режимов дозирования при одновременном применении антиретровирусных препаратов (клинические стандарты DHHS по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков, 29 января 2008 г.; см. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr58e324a1.htm?s_cid=rr58e324a1_e)

Препарат	AUC для		Коррекция режима дозирования
	АРВ препарата	рифабутина	
Нуклеозидные аналоги	Не изменяется	Не изменяется	Применяют стандартные дозы†
FPV	↓ на 15%	Не изменяется	FPV — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг/сут, или 300 мг 3 раза в неделю, или 150 мг через день с FPV/r
EFV*	Не изменяется	↓ на 35%	EFV — в стандартной дозе; рифабутин — 450 мг/сут или 600 мг 3 раза в неделю
NVP*	Не изменяется	Не изменяется	NVP — 200 мг 2 раза в сутки; рифабутин — 300 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
DLV	↓ на 80%	↑ на 100%	По возможности не применять одновременно
ETR	↓ на 37%	↓ на 17%	Рифабутин – 300 мг/сут при отсутствии усиления ритонавиром; если в схеме присутствует DRV/r или SQV/r – назначить другой антретровирусный препарат
MVC	Нет данных: возможно ↓	Возможно ↓	Доза MVC — 600 мг x2 р/сут
NFV	↓ на 32%	↑ в 2 раза	NFV — 1000 мг x3 раза в сутки; рифабутин — 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
SQV/r	↓ на 40%		SQV/r + рифабутин 150 мг через день или 3 раза в неделю
LPV/r	Не изменяется	↑ в 3 раза	LPV/r — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю
ATV	Не изменяется	↑ в 2,5 раза	ATV — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю (с ATV или ATV/r)
IDV	—	—	IDV/r 800/100 мг x2 р/сут; рифабутин 150 мг через день или 3 раза в неделю IDV 1000 мг каждые 8 часов + rifabutin 150 мг x1 р/сут
TPV/r	Не изменяется	↑ в 2,9 раза	TPV — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю
DRV/r	Нет данных	Нет данных	Рифабутин — 150 мг через день

† ВИЧ-инфицированным пациентам с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$ следует назначать режимы терапии с частотой приема препаратов не реже трех раз в неделю из-за риска развития резистентности (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1319).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. В экспериментах на кроликах и крысах тератогенный эффект не наблюдался. Клинический опыт применения препарата у беременных женщин и данные по фармакокинетике препарата у беременных отсутствуют (клинические стандарты DHHS по применению антиретровирусных препаратов у беременных, 8 июля 2008 г.).

РИФАМАТ (Rifamate) — см. Изониазид (стр. 257) или Рифампин (стр. 313)

РИФАМПИН (Rifampin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Рифадин* (Aventis) или непатентованное; комбинация с изониазидом: *Рифамат*; комбинация с изониазидом и пиразинамидом: *Рифатер* (Aventis)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Капсулы: 150 мг, 300 мг — 1,97 долл. *Рифамат*: капсулы, содержащие 150 мг изониазида + 300 мг рифампина — 3,70 долл. или 2,39 (непатентованный препарат). *Рифатер*: таблетки, содержащие 50 мг изониазида + 120 мг рифампина + 300 мг пиразинамида — 2,73 долл. Порошок для приготовления раствора для в/в введения во флаконах: 600 мг — 145 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).
- **Терапия под медицинским контролем (DOT):** 600 мг 2–3 раза в неделю; ВИЧ-инфицированные пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$ должны получать рифампин 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 х 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. табл. 6.8. Рифамицины должны быть включены в любую схему лечения активного туберкулеза. Возможные комбинации с ВААРТ:
  - 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 мгх 2 раза в сутки, следует назначать рифабутин (см. табл. 5.68).
  - Рассмотреть возможность отложить начало антиретровирусной терапии.

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, кожных покровов.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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 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.cdc.gov/nchstp). Рифампин не следует применять одновременно с любым препаратом из классов **ИП** и **ННИОТ**, за исключением **EFV** и, возможно, **NVP**. EFV не влияет существенным образом на уровни рифампина, но рифампин снижает уровни EFV на 20–26%; 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 повышенной частоты вирусологической неэффективности, и в клинических стандартах DHHS 2008 года по лечению и профилактике ОИ рекомендуется применять рифампин одновременно с EFV или NVP с крайней осторожностью (*JAIDS* 2001; 28:450; *AIDS* 2003; 17:637; *AIDS Rev* 2006; 8:115). CDC раньше рекомендовал применять NVP в дозе 300 мг x2 р/сут (www.cdc.gov/tb/topic/TBHIVcoinfection/default.htm), однако впоследствии было обнаружено уменьшение частоты вирусологического ответа (*JAMA* 2008; 300:530), кроме того, увеличение дозы NVP до 300 мг x2 раза в сутки приводило к повышению частоты побочных реакций невирапина (*Antivir Ther* 2008; 13:529). Рифампин значимо снижает уровни **ETR** — не назначать одновременно. Рифампин уменьшает AUC MVC на 64% — назначать **MVC** в дозе 600 мг x2 раза в сутки. Лучше назначить рифабутин. Уровни **RAL** уменьшаются на 40–60% — не назначать одновременно. **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 возникновения врожденных пороков развития. Зарегистрированы отдельные случаи возникновения внутриутробных пороков развития плода у людей, 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 назначать витамин K в дозе 10 мг однократно новорожденному.

РИФАТЕР (Rifater) — см. Изониазид (стр. 257)**, или Рифампин (выше), или Пиразинамид** (стр. 303) **(*Ann Intern Med* 1995; 122:951)**

РИТОНАВИР (Ritonavir)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Норвир* (Abbott Laboratories)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: 100 мг в мягких желатиновых капсулах — 10,71 долл.; через про-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

граммы Medicaid и ADAP — 2,14 долл. за капсулу 100 мг. Раствор для приема внутрь, 80 мг/мл — 1800 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы

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 является необходимым для абсорбции.

- **Рекомендованные режимы дозирования усиленных ритонавиром ИП** (клинические стандарты DHHS от 3 ноября 2008 года) приведены в табл. 5.69.

Таблица 5.69. Усиление ИП ритонавиром

ИП/r	Рекомендуемый режим дозирования	AUC ИП (кратность увеличения при усилении ритонавиром)*
ATV/r	300/100 мг x1 раз в сутки	2,4
FPV/r	1400/200 мг x1 раз в сутки 1400/100 мг x1 раз в сутки 700/100 мг x2 раза в сутки	4
IDV/r	400/400 мг x2 раза в сутки 800/100 мг x2 раза в сутки	2–5
LPV/r	400/100 мг x2 раза в сутки 800/200 мг x1 раз в сутки	15–20
NFV/r	Не рекомендуется	1,5
SQV/r	1000/100 мг x2 раза в сутки	20
TPV/r	500/200 мг x2 раза в сутки	11
DRV/r	600/100 мг x2 раза в сутки	14

* *Источники*: Ogden RC and Flexner CW, eds, *Protease Inhibitors in AIDS Therapy* at 166-71, 173 (NY: M Dekker, 2001); клинические стандарты DHHS.

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 серьезных заболеваниях печени рекомендуется эмпирическое снижение дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. При приеме ритонавира в терапевтической дозе пациенты наиболее часто жалуются на расстройства ЖКТ (тошноту, рвоту, диарею, анорексию, боли в животе, нарушения вкуса), парестезии вокруг рта и на конечностях, астению. Выраженность расстрой-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ства ЖКТ зависит от дозы препарата; они могут быть тяжелыми (*JAIDS* 2000; 23:236), 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 В или С 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 x2 раза в сутки наблюдается увеличение интервалов QTc и PR.

- **Побочные реакции, характерные для всех препаратов данного класса:** инсулинрезистентная гипергликемия, формирование жировых отложений, повышение уровней холестерина и триглицеридов, возможное усиление кровоточивости при гемофилии. Гиперхолестеринемия и триглицеридемия 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, а ИП, усиливаемый ритонавиром, концентрации которого в крови значительно выше, 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.

- **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).
- **Применять с осторожностью** у пациентов, у которых на ЭКГ до начала лечения обнаруживается удлинение корригированного интервала QT (QTc), и вместе с препаратами, которые могут удлинять интервал QTc (цизапридом, антиаритмическими препаратами I и III классов, эритромицином).
- **При одновременном применении требуется коррекция режима дозирования**:
- **Флутиказон:** ритонавир увеличивает AUC флутиказона в 350 раз, что приводит к снижению на 86% AUC кортизола в плазме. 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.) **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; между приемом препаратов следует выдерживать не менее чем двухчасовой интервал (не относится к лекарственной форме диданозина в кишечнорастворимой оболочке). **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; режимы дозирования рифабутина: 150 мг через день или 150 мг 3 дня в неделю со стандартной дозой ритонавира для всех схем, включающих ИП/r. **Этинилэстрадиол:** концентрация этинилэстрадиола снижается 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 взаи-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

модействие с **фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином**; сообщалось о токсичности карбамазепина. Необходимо отслеживать концентрации противосудорожных препаратов в крови (мониторинг терапевтических 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. 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; крайне желателен мониторинг терапевтических 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.

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.

РОФЕРОН (Roferon) — см. Интерферон (стр. 255)

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 x2 раза в сутки (экспериментальный режим дозирования: 2000/100 мг x1 раз в сутки). Режим приема 1 раз в сутки не получил одобрения FDA.

СОЦ: 906,91 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 стандартные дозы. По применению у пациентов с заболеваниями печени умеренной и тяжелой степени данные отсутствуют; применять с осторожностью.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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); 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 прошлом (*Antivir Ther* 2005; 10:735). Через 48 недель от начала терапии не было установлено статистически значимой разницы при сравнении вирусологических показателей, при этом в группе саквинавира показатели липидного баланса были лучше. Однако в группе, получавшей SQV/r, было значительно больше пациентов, прекративших терапию по причине расстройства ЖКТ.
- Результаты проведенного позже исследования, в котором сравнивались *Инвираза* и *Фортовазa*, 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 твердые желатиновые капсулы *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 x2 раза в сутки + TDF/FTC; вторая группа получала LPV/r, 400/100 мг x2 раза в сутки + TDF/FTC. Результаты, полученные методом ITT-анализа данных 337 пациентов через 48 недель, приведены в табл. 5.70 (*JAIDS* 2009; 50:367).

Таблица 5.70. 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 (J Slim, VIII Международный конгресс по медикаментозной терапии ВИЧ-инфекции, Глазго, 2006 г., тезисы PL2.5).

- **STACCATO** (*Lancet* 2006; 368:459). В ходе этого клинического исследования все участники получали схему SQV/r (1500–1600/100 мг x1 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

>350 мкл$^{-1}$ и вирусной нагрузкой <50 копий/мл. Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл$^{-1}$, рандомизированным в группу прерывания терапии, прекращали ВААРТ. Средняя продолжительность исследования составила 21,9 месяца. В течение последних 12 недель исследования пациенты группы прерывания терапии непрерывно получали ВААРТ.

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 ВААРТ: 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; 3-кратное увеличение IC_{50}) и G48V (менее часто, 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)

ФАРМАКОЛОГИЯ

- **EC_{50}:** 50 нг/мл. Cmin при приеме SQV/r в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки обычно превышает 500 нг/мл(*J Antimicrob Chemother* 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). 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 (*J Antimicrob Chemother* 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 (*J Antimicrob Chemother* 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 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 данного класса включают накопление жировой клетчатки, резистентность к инсулину и сахарный диабет 2-го типа. По-видимому, влияние SQV на уровни липидов крови сопоставимо с влияние 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 (Walmsley S. , 11-я конференция EAC, Мадрид, 2007 г., тезисы PS1/4).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Препараты, одновременное использование 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** и **рифапентин.**
- **Препараты, при одновременном применении которых с SQV/r может потребоваться коррекция режима дозирования**:

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 уровень саквинавира. **Фенобарбитал, фенитоин** и **карбамазепин** могут значительно снижать уровень саквинавира; следить за уровнями противосудорожных средств (мониторинг терапевтических концентраций) или (желательно) сменить противосудорожный препарат. **Кетоконазол** повышает уровень 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 уровень саквинавира на 177%, саквинавир повышает уровень кларитромицина на 45%; при почечной недостаточности снизить дозы обоих препаратов. **Оральные контрацептивы**: данные отсутствуют. 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 уровень 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 уровни 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. **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. Уровни **аторвастатина** при применении с SQV/r увеличиваются на 450%; использовать минимальную начальную дозу аторвастатина или назначить правастатин. Уровни **правастатина** при одновременном применении с SQV/r снижаются на 50%; возможно, потребуется увеличить дозу правастатина. **Метадон**: при применении с *Фортовазой* отмечено снижение уровня метадона на 10–20%; коррекции доз не требуется. Это относится также к SQV/r в дозе 1600/100 мг x1 раз в сутки *(J Clin Pharmacol* 2004; 44:293). **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) могут снижать уровень саквинавира; следует по возможности избегать таких комбинаций. **Флутиказон:** по возможности не назначать одновременно в течение длительного времени.

- **Взаимодействия с другими антиретровирусными препаратами:** см. табл. 5.71.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 5.71. Комбинированная терапия: Инвираза + второй ИП или ННИОТ

Препарат	AUC*	Режимы дозирования*
RTV	SQV ↑ в 20 раз, RTV — не изменяется	SQV/r 1000/100 мг x2 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 x2 раза в сутки
NVP	NVP не изменяется, SQV ↓ на 25%	Возможно, назначить стандартную дозу NVP + SQV/r 1000/100 мг x2 раза в сутки
ETR	ETR ↓ на 33% SQV не изменяется	SQV/r 1000/100 мг x2 раза в сутки ETR в стандартной дозе
MVC	MVC ↑ в 10 раз	MVC 150 мг x2 раза в сутки
NFV	NFV ↑ на 20%, SQV ↑ в 3–5 раз	SQV 800 мг x3 раза в сутки или 1200 мг x2 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 x2 раза в сутки + LPV/r 400/100 мг x2 раза в сутки
ATV	ATV — влияет ритонавир; SQV ↑ на 60%	ATV 300 мг + SQV 1600 мг + RTV 100 мг x1 раз в сутки. Возможно ATV/SQV/RTV 300/1500–2000/100 мг x1 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 x2 раза в сутки у беременных достигаются приемлемые уровни саквинавира в крови (Burger DM., 14-я конференция CROI, 2007 г., тезисы #741). В клинических стандартах DHHS 2006 года рекомендуется во время беременности назначать *Инвиразу*/r в дозе 1000/100 мг x2 раза в сутки в качестве альтернативы LPV/r.

СЕРОСТИМ (Serostim) — см. Человеческий гормон роста (стр. 250)

СОМАТОТРОПИН (Somatropin) — см. Человеческий гормон роста (стр. 250)

СПОРАНОКС (Sporanox) — см. Итраконазол (стр. 258)

СТАВУДИН (Stavudine, d4T)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Зерит* (Bristol-Myers Squibb)

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 x2 раза в сутки; <60 кг — 30 мг x2 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 Pharacother* 2007; 8:679), однако FDA не поддержало это предложение.
- **СОЦ:** 449 долл. в месяц (d4T 30 мг x2 раза в сутки)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать независимо от приема пищи.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Дозы ставудина при почечной недостаточности

Масса тела	Клиренс креатинина (мл/мин)			
	>50	26–50	10–25	Диализ
>60 кг	40 мг x2 раза в сутки*	20 мг x2 раза в сутки	20 мг x1 раз в сутки	20 мг x1 раз в сутки
<60 кг	30 мг x2 раза в сутки	15 мг x2 раза в сутки	15 мг x1 раз в сутки	15 мг x1 раз в сутки

* Можно назначать 30 мг x2 раза в сутки

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации по режимам дозирования отсутствуют.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-272-4878

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Накоплен значительный опыт приема ставудина в комбинации с ламивудином и в комбинации с диданозином. 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. табл. 5.46) *(NEJM* 2003; 349:2293). В исследовании **GS 903** сравнивалась эффективность ставудина и тенофовира 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 ставудин чаще развивались нейропатия, гиперлипидемия и липодистрофия, чем у получавших тенофовир. См. табл. 5.72.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. За резистентность вируса к ставудину *in vivo* отвечают 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, хотя она, по-видимому, незначительно влияет на чувствительность вируса к ставудину.

Таблица 5.72. Сравнительные исследования ставудина и других АРВ препаратов у пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	*N*	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка	
				<50 копий/мл	<200 или <500 копий/мл
START 1 (*AIDS* 2000; 14:1591)	d4T/3TC/IDV	101	48	49%	52%
	AZT/3TC/IDV	103		47%	52%
CLASS (XV IAC 2004, тезисы TuPeB4544)	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				63%
	AZT/3TC/EFV				89%*
	AZT/3TC/NFV				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	48	76%‡	90%
	d4T/3TC/ EFV	301		80%	84%
AI 454-152 (*JAIDS* 2002; 31:399)	d4T/ddI/NFV	258	48	33%	55%
	AZT/3TC/NFV	253		33%	56%

* Вирусологическая неэффективность терапии определялась как отсутствие снижения вирусной нагрузки через 24 недель до уровня 2000 копий/мл или до уровня 200 копий/мл через 48 недель.

† Значимо выше, чем в группах сравнения (p <0,05).

‡ Комбинация TDF/3TC существенно менее токсична.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 86% независимо от приема пищи.
- **$T_{1/2}$:** (из сыворотки крови) 1 час. $T_{1/2}$ (из клетки): 3,5 часа.
- **Проникновение в ЦНС:** 30–40% (*JAIDS* 1998; 17:235) (соотношение СМЖ:плазма = 0,16–0,97).
- **Выведение:** с мочой – 50%.
- **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 митохондриальной токсичности, зарегистрированных в странах с ограниченными ресурсами (*AIDS* 2007; 21:2455; *CID* 2007; 45:254; *S Afr Med J* 2006; 96;722).Частота случаев митохондриальной токсичности составляет 5–15%, 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). Риск значительно возрастает при комбинировании ставудина с диданозином (*AIDS* 2000; 14:273). Этот побочный эффект 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 x2 раза в сутки в качестве стандартной дозы (*Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:679). Результаты 5 исследований указывают на сопоставимость антиретровирусного эффекта доз 30 мгx2 раза в сутки и 40 мгх 2 раза в сутки; кроме того, были получены весомые доказательства уменьшения частоты периферической нейропатии при применении дозы 30 мг x2 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 достоверны. В настоящее время ВОЗ рекомендует назначать 30 мг x2 раза в сутки всем пациентам; FDA не поддерживает эту рекомендацию.
  - **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.
  - **Липоатрофия и гиперлипидемия.** Прием ставудина может вызывать липоатрофию и гиперлипидемию (*CID* 2006; 43:645). 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 через несколько месяцев после отмены препарата (*AIDS* 2006;20:243; *AIDS* 2004;18:1029). На фоне приема ставудина происходят изменения липидного баланса, при этом наиболее

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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).

- **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: зальцитабин, 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 АРВ препаратов во время беременности на июль 2007 года, пороки развития были обнаружены у 13 из 480 новорожденных (2,7%), чьи матери получали ставудин в первом триместре беременности. Этот показатель не превышает частоту пороков развития среди новорожденных, рождающихся у матерей, не получающих АРТ во время беременности (3,1%) (по данным сайта www.apregistry.com на 1 сентября 2006 года). В клинических стандартах DHHS от 8 июля 2008 года ставудин указан как препарат, используемый в качестве альтернативы AZT/3TC. Тем не менее, 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) (**предостережение FDA в черной рамке**).

СТОКРИН (Stocrin) — см. Эфавиренз (стр. 209)

СУЛЬФАДИАЗИН (Sulfadiazine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 500 мг — 1,89 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетическое производное сульфаниламида, ингибирующее синтез фолиевой кислоты

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Токсоплазмоз:** начальная терапия: 1 г внутрь x 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).
- **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.

2009 © 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 C. 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. 340)

СУСТИВА (Sustiva) — см. Эфавиренз (стр. 209)

ТЕНОФОВИР ДИЗОПРОКСИЛА ФУМАРАТ (Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Виреад* (Gilead Sciences). Комбинированный препарат с эмтрицитабином: *Трувада* (Gilead Sciences). Комбинированный препарат с эмтрицитабином и эфавирензом: *Атрипла* (Gilead Sciences и Bristol-Myers Squibb).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы (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); TDF/FTC (*Трувада*) – таблетки 300/200 мг (1 таблетка 1 раз в сутки внутрь); EFV/TDF/FTC (*Атрипла*) – таблетки 600/300/200 мг (1 таблетка внутрь 1 раз в сутки, принимать перед сном).

СОЦ: TDF – 690 долл. в месяц; TDF/FTC (*Трувада*) – 1050 долл. в месяц; EFV/TDF/FTC (*Атрипла*) – 1653 долл. в месяц.

ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПРИЕМА ПИЩИ: 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. табл. 5.73.

Таблица 5.73. Коррекция дозы тенофовира при почечной недостаточности

Клиренс креатинина	TDF	TDF/FTC (Трувада)
≥50 мл/мин	300 мг x1 раз в сутки	1 таблетка x1 раз в сутки
30–49 мл/мин	300 мг с интервалом 48 часов	1 таблетка 1 раз в 48 часов
10–29 мл/мин	300 мг с интервалом 72–96 часов	Не рекомендуется
<10 мл/мин	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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 $\log_{10}$ копий/мл (*Antimicrob Ag Chemother* 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 пациентам, ранее получавшим АРТ, с вирусной нагрузкой 400–100 000 копий/мл. Через 48 недель у 54 пациентов, принимавших 300 мг/сут, вирусная нагрузка снизилась на 0,62 $\log_{10}$ копий/мл.
- **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 $\log_{10}$ копий/мл, а в группе, получавшей плацебо – 0,03 $\log_{10}$ копий/мл.
- **GS 903:** рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для сравнения эффективности тенофовира и ставудина (оба препарата применялись в комбинации с ламивудином и эфавирензом) в лечении пациентов, ранее не получавших АРТ *(JAMA* 2004; 292:191). Согласно ITT-анализу данных (отсутствие данных = неудача), через 144 недели наблюдения вирусная нагрузка <50 копий/мл была у 73% пациентов в группе тенофовира и у 69% пациентов в группе ставудина (p = не значимо) *(JAMA* 2004; 292:191). Доля выбывших участников была низкой, но у пациентов, получавших ставудин, были выше частота периферической нейропатии и липоатрофии, выше частота обнаружения мутации резистентности 18V, а также чаще были повышены измеренные натощак показатели уровня холестерина (общего и ЛПНП) и триглицеридов.
- **ESS 30009.** В пилотном 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% по сравнению с 5%). Тест на резистентность показал высокую частоту мутаций M184V (100%) и K65R (64%) у штаммов вирусов, выделенных из крови 36 пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на терапию (*JID* 2005; 192:1821).
- **GS 934.** 517 пациентов, ранее не получавших АРТ, были рандомизированы в группы, получавшие комбинированный препарат 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 против 6,9 кг), а частота обнаружения мутации резистентности M184V значительно меньше (2 против 7), 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% против 58%) и по медиане общего количества жировой ткани на конечностях (7,9 кг против 5,4 кг) (*JAIDS* 2008; 47:74).
- Комбинация трех НИОТ **TDF/ddI/3TC** также оказалась недостаточно эффективной, как показали результаты пилотного 24-недельного исследования с участием 24 ранее не получавших АРТ пациентов. Через 12 недель у 21 из 24 испытуемых не удалось достигнуть снижения вирусной нагрузки по меньшей мере на 0,2 $\log_{10}$ копий/мл; у 95% пациентов у ВИЧ

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

была обнаружена мутация M184V и у 50% пациентов – мутация K65R (11-я конференция CROI, 2004 г., тезисы 51).

- **Гепатит В.** Тенофовир активен в отношении вируса гепатита В, но его применение для лечения гепатита В не одобрено FDA. 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 $\log_{10}$ 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). В сравнительном исследовании с адефовиром было достоверно установлено превосходство TDF по противовирусной эффективности в отношении вируса гепатита В, особенно у пациентов с положительным результатом анализа на HBeAg (вирусологический ответ составил 76% в группе TDF и 13% в группе адефовира) (*NEJM* 2008; 359:2488). 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.

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 фоне приема TDF, ddI и ABC происходит закрепление мутации 65R, которая вызывает резистентность ко всем трем препаратам, а также к 3TC и FTC *(Antimicrob Ag Chemother* 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 *(Antimicrob Ag Chemother* 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.

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.
- **$T_{1/2}$:** 12–18 часов; период полувыведения из клетки – >60 часов.
- **Выведение:** почками путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Атазанавир:** AUC атазанавира снижается на 25%, а AUC тенофовира увеличивается на 28%; применять стандартные дозы тенофовира + ATV/r (300/100 мг) x 1 раз в сутки.
- **Диданозин (EC):** AUC диданозина увеличивается на 50–60%, что теоретически увеличивает риск развития периферической нейропатии и панкреатита. Одновременно с тенофовиром диданозин следует назначать в низких дозах (например, пациентам весом >60 кг назначают *Видекс EC* 250 мг x 1 раз в сутки; <60 кг – *Видекс EC* 200 мг x 1 раз в сутки). С другой стороны, комбинация ddI/TDF, возможно, характеризуется низкой противовирусной активностью, на что указывает высокая частота неэффективности терапии при применении этой комбинации с добавлением эфавиренза или невирапина *(AIDS* 2005; 19:695; *Antivir Ther* 2005; 10:171; *AIDS* 2005; 19:213). В других публикациях сообщалось, что применение TDF/ddI в качестве базовой комбинации НИОТ в схеме ВААРТ приводит к достаточному вирусологическому, но слабому иммунологическому ответу *(AIDS* 2005; 19:569; *CID* 2005; 41:901; *AIDS* 2005; 19:1107). Недостаточный прирост лимфоцитов CD4 объясняют неоптимальным подбором дозы диданозина при применении его в комбинации с тенофовиром (*AIDS* 2005; 19:1987).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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. **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 увеличивались в среднем на 20–25%. Применять в стандартных дозах, но при этом отслеживать проявления нефротоксического действия тенофовира. В одной публикации был сделан вывод о том, что на фоне применения ИП-содержащих схем ВААРТ с TDF наблюдается более выраженное снижение функции почек по сравнению с ННИОТ-содержащими схемами с TDF (*JID* 2008; 197:7).

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 развивается острая почечная недостаточность *(JAIDS* 2004; 35:269; *AIDS* 2004; 18:960; *CID* 2003; 37:e174). 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 *(Antimicrob Ag Chemother* 2001; 45:2733) и сопутствующий прием нефротоксических препаратов. 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 в ходе множества исследований. В крупном когортном исследовании было обнаружено минимальное, но все-таки статистически 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). Анализ данных 600 участников исследования GS 903, у которых 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, только у 0,9% (9 из 1058) получавших тенофовир пациентов было зарегистрировано повышение уровня сывороточного креатинина, которое нельзя было объяснить другими причинами, кроме побочного действия тенофовира (*JAIDS* 2004; 37:1489). В еще одном исследовании было обнаружено снижение клиренса креатинина в некоторых клинических когортах (*CID* 2005; 40:1194). В частности, при анализе базы данных клиники Мура при больнице Джонса Хопкинса (Johns Hopkins Moore Clinic database) было установлено, что у 344 получавших тенофовир пациентов через год от начала терапии клиренс креатинина снижался несколько в большей степени, чем у 314 пациентов контрольной группы, получавших другие НИОТ (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, особенно у ранее не получавших АРТ пациентов с исходно нормальной функцией почек. Тем не менее, сообщалось о случаях тяжелого лекарственного поражения почек, в том числе о случаях острой почечной недостаточности.

  Для оценки функции почек (которую следует выполнять регулярно) необходимо определять расчетный клиренс креатинина, поскольку уровень креатинина в сыворотке крови –

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

недостаточно чувствительный показатель. Формула Кокрофта-Голта для расчета клиренса креатинина для мужчин:

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

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

Для оценки СКФ можно также пользоваться формулой MDRD (программы-калькуляторы есть в сети), хотя эта формула не была валидирована для применения у ВИЧ-инфицированных.

Обследование на синдром Фанкони должно включать определение уровня фосфатов в сыворотке крови, уровня глюкозы в крови, уровня калия в сыворотке крови и уровня глюкозы в моче. В случае выраженного снижения клиренса креатинина или снижения содержания фосфатов в сыворотке крови до уровня <1,0 мг/дл, которые нельзя объяснить другими причинами, кроме побочного действия тенофовира, следует решить вопрос об отмене тенофовира.

- **Другие:** в контролируемых клинических исследованиях частота лабораторных и клинических побочных эффектов в группе тенофовира и группе, получавшей плацебо, была сопоставима.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория B. В экспериментах на макаках у новорожденных наблюдалась выраженная задержка внутриутробного развития и снижение пористости костной ткани *(JAIDS* 2002; 29:207). 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). Вследствие риска патологии костной ткани и ограниченного опыта применения в клинических стандартах DHHS от 8 июля 2008 года по применению антиретровирусных препаратов во время беременности рекомендуется назначать TDF во время беременности «только после тщательного рассмотрения альтернативных вариантов лечения». Рекомендуется применять TDF во время беременности с осторожностью. По данным Регистра случаев приема АРВ препаратов во время беременности на июль 2007 года, пороки развития были обнаружены у 6 из 380 новорожденных (1,6%), чьи матери получали TDF в первом триместре беременности, что существенно ниже частоты пороков развития среди новорожденных, рождающихся у матерей, не получающих АРТ во время беременности (3,1%) (по данным сайта www.apregistry.com на 1 марта 2008 года).

ТЕЛЗИР (Telzir) — см. Фосампренавир (стр. 239)

ТЕСТОСТЕРОН (Testosterone)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

- Тестостерона ципионат (различные производители непатентованный препаратов).
- Тестостерона энантат (различные производители непатентованный 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 4,24 долл. за 2,5 мг или 8,48 долл. за 5 мг
- *Андрогель* упаковка 5 г — 8,73 долл.
- *Стриант*, защечные таблетки, 30 мг за 4,26 долл.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПОКАЗАНИЯ (только для мужчин, если не указано иное)**:**

- **Гипогонадизм** (низкий уровень тестостерона) часто встречается у ВИЧ-инфицированных, при этом частота увеличивается по мере снижения количества лимфоцитов CD4. На фоне антиретровирусной терапии, по-видимому, уровень тестостерона не восстанавливается (*Antivir Ther* 2007; 12:261; *Antivir Ther* 2007; 12:1059). 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. Проведенные ранее исследования выявили умеренный дефицит тестостерона (уровни тестостерона были немного ниже нижней границы нормы) у 45% больных 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). Кровь на анализ необходимо брать утром, измеряя уровень общего тестостерона (норма: 250–1200 нг/дл). Заместительная терапия рекомендуется мужчинам с низкими или близкими к нижнему пределу нормы уровнями. Восстановление нормальных уровней тестостерона достигается при помощи в/м инъекций тестостерона энантата (200 мг каждые 2 недели), аппликаций пластыря *Андродерм* (5 мг ежедневно перед сном), втирания *Андрогеля* или *Тестима* (5 г в сутки) или приема защечных таблеток *Стриант* (30 мг x2 раза в сутки). Клинические исследования эффективности заместительной терапии тестостероном ВИЧ-инфицированных мужчин с гипогонадизмом продемонстрировали значительное улучшение качества жизни с повышением либидо, снижением утомляемости и уменьшением депрессии (*Arch Gen Psych* 2000; 57:141). Назначение двойной физиологической дозы ВИЧ-инфицированным мужчинам с нормальной функцией гонад (200 мг каждую неделю) 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).
- **Липодистрофия:** тестостерон может уменьшать количество висцеральных жировых отложений и снижать уровень холестерина; однако исследования показывают минимальное влияние такой 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 может привести к развитию рака простаты (*CID* 2002; 34:248).
- **Применение тестостерона для лечения истощения у женщин.** В плацебо-контролируемом исследовании с участием женщин с дефицитом андрогенов вследствие гипопитуитаризма была продемонстрирована значимая польза от применения тестостеронового пластыря 300 мкг (5% от обычной дозы для мужчин – 5 мг): улучшились показатели плотности костей, объема жировой и мышечной ткани и нейрофизиологические показатели (*Clin Endocrinol Met* 2006; 91:1683). Следующие рекомендации основываются на результатах единственного исследования с участием ВИЧ-инфицированных женщин *(Arch Intern Med* 2004; 164:897).
  - **Показания:** свободный тестостерон <3 пг/мл; вес <90% от идеального веса тела или потеря веса >10% от исходного.
  - **Лечение:** пластырь *TTC* (пластырь 2,5 или 5 мг) 2 раза в неделю
  - **Результаты:** исследование показало небольшое увеличение мышечной массы, отсутствие значительного увеличения веса и значительных осложнений.

Следует отметить, что влияние заместительной терапии тестостероном на строение женского тела до конца не изучено (Miller KK., *Pituitary* 2009; 12:116).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

- **В/м:** 200–400 мг в/м каждые 2 недели. Может потребоваться индивидуальный подбор дозы и интервалов между введением 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 стабильна 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 утренний уровень тестостерона. Пластырь *Андродерм* включает резервуар с жидкостью, содержащей 12,2 мг тестостерона (высвобождается 2,5 мг тестостерона в сутки), или резервуар с жидкостью, содержащей 24,3 мг тестостерона (высвобождается 5 мг тестостерона в сутки). Обычно применяют систему, высвобождающую 5 мг тестостерона в сутки. *Андрогель* или *Тестим* втираются в кожу, начиная с дозы 5 мг 1 раз в сутки, и обладают тем важным преимуществом, что позволяют регулировать дозу в зависимости от уровней тестостерона в сыворотке крови.

ПРЕПАРАТ СТРОГОЙ ОТЧЕТНОСТИ: категория C(III)

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:** метаболизируются 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, отложение солей, повышение гематокрита, возможно повышение риска развития саркомы Капоши; тестостерон способствует развитию рака грудной железы или простаты. 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.

ТАЛИДОМИД (Thalidomide)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Таломид* (Celgene)

ФОРМА ВЫПУСКА И ЦЕНА: капсулы по 50, 100 и 200 мг; 209,68 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**

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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. Обычно начинают с 100–200 мг/сут и постепенно снижают дозу до 50 мг/сут или назначают прием препарата через день (*JID* 2001; 183:343). Дозы выше 200–300 мг/сут переносятся плохо (*N Eng J Med* 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).
- **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).
- **Рефрактерный колит.** Сообщалось о трех случаях эффективного лечения талидомидом тяжелого идиопатического колита, рефрактерного к стандартному лечению, у больных СПИДом (*CID* 2008; 47:133).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ФАРМАКОКИНЕТИКА (*Antimicrob Ag Chemother* 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 со спермой, 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:** особое беспокойство вызывает 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). *Принципиально 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 сперму, 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, ставудин или зальцитабин. Симптомы могут начать 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 $\log_{10}$ 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, молочко магнезии, принимать достаточное количество жидкости и т.д.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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).

3TC — см. Ламивудин (стр. 261)

ТИПРАНАВИР (Tipranavir, TPV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Аптивус* (Boehringer Ingelheim)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 250 мг по 9,31 долл. за капсулу; 1117,50 долл. в месяц.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-556-8317;
http://us.boehringer-ingelheim.com/about/philanthropy/Patient_Assistance_Program.html

СТАНДАРТНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: TPV/r, 500/200 мг x2 раза в сутки во время еды.

НЕ ПРИМЕНЯТЬ: при тяжелом заболевании печени (печеночной недостаточности классов B и C по классификации 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; 2) установлена эффективность препарата в составе схем спасения

НЕДОСТАТКИ. 1) Характерные побочные эффекты препаратов класса ИП, включая непереносимость со стороны ЖКТ, повышение активности трансаминаз и гиперлипидемию; 2) снижение эффективности при наличии у вируса полирезистентности к ИП (см. «Резистентность»); 3) многочисленные лекарственные взаимодействия 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 зачастую активен против штаммов ВИЧ, чувствительных или резистентных к TPV/r.

ПОКАЗАНИЯ. Препарат показан пациентам, уже получавшим несколько схем АРТ, у которых установлена полирезистентность вируса к ИП с сохранением чувствительности к типранавиру. Типранавир необходимо усиливать ритонавиром; было показано, что он наиболее эффективен в комбинации с энфувиртидом (T20) у пациентов, ранее не получавших энфувиртид.

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 проводилось среди 620 испытуемых из США, Канады и Австралии; в исследовании RESIST-2 были обработаны данные 539 испытуемых из Европы и Южной Америки. Участники были рандомизированы на группы получающих TPV/r или одну из 4 альтернативных схем 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 $\log_{10}$

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 нуклеозидная комбинация (2 НИОТ) подбиралась индивидуально. Результаты приведены в табл. 5.54a и 5.54b. 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 количеством «баллов резистентности к TPV», которое определялось как число мутаций резистентности к ИП из следующего списка: 10V, 13V, 20M/R/V, 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 табл. 5.74.

- **BI 1182.52.** В этом исследовании по подбору дозы участвовали 216 пациентов, у которых

Таблица 5.74. 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 (log_{10} 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 (log_{10} копий/мл) на фоне терапии с энфувиртидом	–1,14	–0,54
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

* 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 <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.

Таблица 5.75. RESIST-1 и RESIST-2: результаты через 96 недель

	TPV/r	ИПС/r
Вирусная нагрузка <400 копий/мл	26,9%	10,9%
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	20,4%	9,1%
с энфувиртидом	35%	14%

Источник: 8-й Международный конгресс по медикаментозной терапии ВИЧ-инфекции, Глазго, 2006 г., тезисы P23

Таблица 5.76. RESIST-1 и RESIST-2: частота вирусологического ответа в зависимости от различных факторов

		Снижение вирусной нагрузки (log_{10} копий/мл)
Количество баллов резистентности к TPV (6 мес)	0–1 мутация	–2,10
	2–3 мутации	–0,89
	4–7 мутаций	–0,46
	8–9 мутаций	–0,08
Исходный фенотип (48 недель)	IC90 (увеличение в 0–3 раза)	–1,02
	IC90 (увеличение в более чем в 3–10 раз)	–0,27
Энфувиртид (48 недель)	С энфувиртидом	–1,67
	Без энфувиртида	–0,98

Источник: *Lancet* 2006; 368:466 и листок-вкладыш в упаковку (от 15 ноября 2006 г.)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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. 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 $\log_{10}$ копий/мл, в каждой из остальных групп – <0,4 $\log_{10}$ 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 $\log_{10}$ копий/мл. Указанное снижение вирусной нагрузки не было устойчивым, что указывает на необходимость добавления 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.** Был проведен анализ по подгруппам данных исследования RESIST-1, 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 $\log_{10}$ копий/мл (40% по сравнению с 21%), доля испытуемых 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$^{-1}$) (XII CROI, 2005 г., тезисы 560). В обеих группах вирусологический ответ был лучше при добавлении в схему энфувиртида: через 24 недели терапии снижение вирусной нагрузки более чем на 1 $\log_{10}$ копий/мл наблюдалось у 58% из 293 пациентов, получавших TPV/r и энфувиртид, и у 26% из 290 пациентов, получавших LPV/r и энфувиртид.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. К мутациям, которые играют роль 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). 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 8 или больше, то ответ на терапию минимален. Среди перечисленных мутаций наиболее важны 74P, 47V, 58E и 82L/T, поскольку они оказывают наибольшее влияние на резистентные свойства вируса (*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).

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.
- **$T_{1/2}$:** 6 часов.

* Нижнее клиническое пороговое значение — такое увеличение IC50 относительно IC50 для вируса дикого типа, при котором наблюдается неполный вирусологический ответ (резистентность низкого уровня). — *Прим. пер.*

** Верхнее клиническое пороговое значение — такое увеличение IC50 относительно IC50 для вируса дикого типа, при котором вирусологический ответ минимален или отсутствует (резистентность высокого уровня). — *Прим. пер.*

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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. Заболевание печени умеренной и тяжелой степени (класс B или C по классификации 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 x 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; рекомендуется применять другие препараты (информация из листка-вкладыша в упаковку). Не вступает в клинически значимые взаимодействия с ламивудином, ставудином и тенофовиром.
- **MVC:** коррекция доз не требуется; применять стандартные дозы.
- **RAL:** Cmin 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 лопинавира, ампренавира, атазанавира и саквинавира на 50–80%. Поэтому эти ИП не следует применять вместе с типранавиром. Данные об одновременном применении типранавира с нелфинавиром, индинавиром или дарунавиром 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.**
- **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. **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. **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:** может уменьшать уровни TPV; 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. **Кортикостероиды (дексаметазон):** возможно снижение концентраций TPV; применять с осторожностью. Не применять **флутиказон**: рассмотреть возможность назначения беклометазона. **Циклоспорин:** возможно увеличение концентраций циклоспорина; отслеживать уровни препарата. **Диданозин EC:** принимать TPV и ddI EC с двухчасовым интервалом. **Дезипрамин:** возможно увеличение концентра-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ций дезипрамина; снизить дозу дезипрамина и наблюдать за состоянием пациента. **Дисульфирам и метронидазол:** капсулы TPV содержат 76% алкоголя, поэтому возможны дисульфирам-подобные реакции; не назначать одновременно. **Этинилэстрадиол:** AUC этинилэстрадиола уменьшается на 50%; применять другой метод контрацепции. **Флутиказон (***Флоназа*): возможно повышение концентраций стероидного гормона; не применять одновременно. **Флекаинид:** повышение концентраций флекаинида; не применять одновременно или отслеживать концентрации препарата (мониторинг терапевтических концентраций). **Флуконазол:** AUC типранавира увеличивается на 56%; не назначать флуконазол в дозе >200 мг/сут; отслеживать показатели функции печени. **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:** Снижение уровней метадона на 50%. Возможно, дозу метадона потребуется увеличить. **Нифедипин:** возможно увеличение 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 г через день или 3 раза в неделю. **Силденафил:** увеличение уровней силденафила; не принимать более 25 мг/48 часов. **Такролимус:** увеличение уровней такролимуса; дозу такролимуса следует уменьшить. **Тадалафил:** 10 мг с интервалом 72 часа. **Теофиллин:** возможно увеличение уровней теофиллина; рассмотреть возможность мониторинга терапевтических концентраций. **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 терапевтических концентраций).

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:** часто происходит 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%); 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 (*J Infect* 2008; 57:85). Причина не установлена, однако, возможно, определенную роль играет подавление агрегации тромбоцитов.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 от 8 июля 2008 года по применению антиретровирусных препаратов во время беременности не рекомендуется применять TPV во время беременности по причине отсутствия клинического опыта и фармакокинетических данных.

ТРАЗОДОН (Trazodone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Дезирел* (Bristol-Myers Squibb) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 50 мг — 0,41 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 для амбулаторных пациентов, и до 600 мг — 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.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (Tricyclic antidepressants) — см. также Нортриптилин (стр. 293)

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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Периферическая нейропатия:** контролируемые клинические исследования не выявили преимуществ 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 терапевтических 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 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 терапевтических 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), сексуальные дисфункции, ортостатическая гипотензия, прибавка веса тела.

МЕНЕЕ ЧАСТЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: мании, гипомании, аллергические кожные реакции, угнетение костного мозга, припадки, 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 x2 раза в сутки), заболевания предстательной железы (с гипертрофией простаты), 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 x3 раза в сутки (обычно 300 мг x3–4 раза в сутки) в течение 21 дня.
- **Инфекции мочевыводящих путей:** 100 мг внутрь x2 раза в сутки или 200 мг x1 раз в сутки в течение 3–14 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность**: >90%.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **$T_{1/2}$:** 9–11 часов
- **Выведение**: с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** клиренс креатинина >30 мл/мин — полная доза; 10–30 мл/мин — от половины до двух третей дозы; <10 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; *N Engl J Med* 1993; 238:703).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: усиление действия фенитоина (отслеживать уровни препарата) и прокаинамида; при одновременном применении дапсона и триметоприма возрастают уровни обоих лекарственных веществ.

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) или непатентованное

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: триметоприм/сульфаметоксазол, таблетка 80/400 мг (SS) — 0,66 долл., 160/800 мг (DS) — 1,44 долл. Для в/в применения: ампулы 10 мл с 16/80 мг/мл — 19,49 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 ВААРТ 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).
- **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. табл. 5.77 и 5.78.
- **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).
- **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 J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:125; *Antimicrob Ag Chemother* 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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 х 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,* практически всеми внебольничными штаммами резистентных к метициллину *S. aureus* (300 штаммов, выделенных в США), *Legionella, Listeria*, а также распространенными возбудителями инфекций мочевыводящих путей. 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 (*Antimicrob Ag Chemother* 2002; 46:2651; *N Engl J Med* 2000; 343:1917), однако их значимость сомнительна (*Proc Am Thoracic Soc* 2006; 3:655).

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 систематическом обзоре Кокрановской библиотеки (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. табл. 5.77 и 5.78).

- **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 ча-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

стоты 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 (*N Engl J Med* 1993; 328:703).
- **Интерстициальный нефрит:** чаще наблюдается повышение 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» (табл. 5.77 и 5.78)

- **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. табл. 5.77 ниже).
- **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).
- **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 5.77. 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

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: повышение уровня пероральных антикоагулянтов, фенитоина и прокаинамида. Риск развития мегалобластной анемии при приеме метотрексата.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Существует две проблемы: формирование пороков развития при применении препарата в первом триместре и гипербилирубинемия с ядерной желтухой

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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

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 «комплексные 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 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, учитывая 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. 348)**, Ламивудин** (стр. 261) **и Абакавир** (стр. 156) **(GlaxoSmithKline)**

ТРУВАДА (Truvada) — см. Тенофовир (стр. 325) **и Эмтрицитабин** (стр. 218) **(Gilead)**

ВАЛАЦИКЛОВИР (Valacyclovir) — см. Ацикловир (стр. 163)

ВАЛГАНЦИКЛОВИР (Valganciclovir) — см. Ганцикловир (стр. 245)

ВАЛЬЦИТ (Valcyte) — см. Ганцикловир (стр. 245)

ВИБРАМИЦИН (Vibramycin) — см. Доксициклин (стр. 207)

ВИДЕКС (Videx) — см. Диданозин (стр. 203)

ВИРАСЕПТ (Viracept) — см. Нелфинавир (стр. 282)

ВИРАМУН (Viramune) — см. Невирапин (стр. 286)

ВИТРАСЕРТ (Vitrasert) — см. Ганцикловир (стр. 245)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ВОРИКОНАЗОЛ (Voriconazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Вифенд* (Pfizer)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 50 мг — 11,41 долл, 200 мг — 45,63 долл.; порошок для приготовления раствора для в/в введения во флаконах: 200 мг — 134,30 долл. Суспензия для приема внутрь (200 мг/5 мл) — 783,58 долл. за флакон 75 мл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: противогрибковый триазол

РЕЖИМЫ

- **Для приема внутрь:** 300 мг (6 мг/кг) внутрь х2 раза в сутки (нагрузочная доза) — в первые сутки, затем 4 мг/кг (200–300 мг) внутрь х2 раза в сутки натощак. Воздерживаться от употребления жирной пищи. Стандартная доза при аспергиллезе или тяжелых грибковых инфекциях — 300 мг х2 раза в сутки; пациентам весом <40 кг назначают 100–150 мг х2 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* (*J Clin Microbiol* 2007; 45:70). Активен в отношении >98% штаммов *C. albicans, C. krusei, C. tropicalis* и *C. parapsilosis* (*Antimicrob Ag Chemother* 2002; 46:1032; *J Med Microbiol* 2002; 51:479; *J Clin Microbiol* 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; *Antimicrob Ag Chemother* 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 (*Antimicrob Ag Chemother* 2002; 46:2708; *Antimicrob Ag Chemother* 2002; 46:1581; *Antimicrob Ag Chemother* 2002; 46:1032). Активность в отношении *Scedosporium apiospermum* (*Pseudoallescheria boydii*) варьирует (*Antimicrob Ag Chemother* 2002; 46:62). Большинство дерматофитов чувствительны к препарату (*Antimicrob Ag Chemother* 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 J Clin Microbiol* 2000; 19:317; *Antimicrob Ag Chemother* 1999; 43:1463; *Antimicrob Ag Chemother* 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 основном 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 В (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% против 32%), были лучше показатели выживаемости больных за период наблюдения 12 недель (71% против 58%) и реже возникали побочные эффекты, обусловленные токсичностью препарата (*N Engl J Med* 2002; 347:408).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность при приеме внутрь:** 96%; снижение AUC на 24% при приеме с пищей с повышенным содержанием жиров.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Проникновение в ЦНС:** 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 x2 раза в сутки. $T_{1/2}$ = 6–24 часа.
- **Уровни в сыворотке крови:** целевой уровень Cmin >2,05 мкг/мл (*Antimicrob Ag Chem* 2006; 50:1570) и <5,5 мкг/мл (*CID* 2008; 46:212).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: Ингибирует изоферменты системы цитохрома P450, преимущественно 2C19 и, в меньшей степени, 2C9 и 3A4 (*Antimicrob Ag Chemother* 2002; 46:3091). Выраженные лекарственные взаимодействия с усиленными ритонавиром ИП, ННИОТ и MVC (*Ann Pharm* 2008; 42:698).

- **Препараты, одновременный прием которых с вориконазолом противопоказан (**из-за снижения уровней вориконазола**):** рифампин, рифабутин, карбамазепин, эфавиренз, ритонавир (≥400 мг x2 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 (мониторинг терапевтических концентраций). **Такролимус:** вориконазол повышает уровни такролимуса в 3 раза; назначать треть стандартной дозы такролимуса; отслеживать уровни в сыворотке крови (мониторинг терапевтических концентраций). **Варфарин:** увеличивает 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 16 пациентов, получавших одновременно метадон и вориконазол в дозе 200 мг/сут, не было зарегистрировано ни проявлений синдрома отмены, ни передозировки метадоном (*Antimicrob Ag Chemother* 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; Cmax 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%; повышается риск развития побочных эффектов этих контрацептивов; рекомендуется тщательное наблюдение.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **ИП:** ритонавир (400 мг x2 раза в сутки) снижает AUC вориконазола на 82%. При приеме ритонавира в дозе 100 мг x2 раза в сутки AUC вориконазола уменьшается в среднем на 39%; лучше назначить другой препарат или же увеличить дозу вориконазола (это относится ко всем ИП, усиленным ритонавиром.) IDV не вступает в лекарственные взаимодействия с вориконазолом; взаимодействия с вориконазолом других, не усиленных ритонавиром ИП (ATV, FPV, NFV) не изучалось (клинические стандарты DHHS от 3 ноября 2008 года).
- **ННИОТ:** при приеме с эфавирензом AUC вориконазола снижается на 77%, AUC эфавиренза при этом увеличивается на 44% — при одновременном применении назначать вориконазол в дозе 400 мг каждые 12 часов и EFV в дозе 300 мг на ночь. Невирапин может ускорять метаболизм вориконазола, а вориконазол может увеличивать концентрации невирапина. Не применять одновременно или тщательно следить за токсическими эффектами невирапина и эффективностью противогрибковой терапии. При одновременном применении с этравирином возможно повышение концентраций обоих препаратов. Желательно проводить мониторинг терапевтических концентраций.
- **RAL:** нет данных, взаимодействие маловероятно. Назначать в стандартных дозах.
- **MVC:** нет данных; возможно повышение концентраций MVC. Назначать MVC в дозе 150–300 мг каждые 12 часов.
- **НИОТ:** нет значимых взаимодействий.

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 (*Antimicrob Ag Chemother* 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.

ВинРо (WinRho) — см. Анти-D-иммуноглобулин (стр. 309)

КСАНАКС (Xanax) — см. Алпразолам (стр. 166)

ЗАЛЬЦИТАБИН (Zalcitabine, ddC)
Выпуск этого препарата прекращен.

ЗЕРИТ (Zerit) — см. Ставудин (стр. 321)

ЗИАГЕН (Ziagen) — см. Абакавир (стр. 156)

ЗИДОВУДИН (Zidovudine, AZT, ZDV)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Ретровир, Комбивир* (зидовудин + ламивудин), *Тризивир* (зидовудин + ламивудин + абакавир) (GlaxoSmithKline) и непатентованное

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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 — 313 долл. в месяц; AZT/3TC — 873 долл. в месяц; AZT/3TC/ABC — 1415 долл. 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.

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать независимо от приема пищи.

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 (*N Engl J Med* 1987; 317:185). Ранние исследования (ACTG 019, 076, 175, Concord и др.) ознаменовали начало эпохи антиретровирусной терапии. Несмотря на 15 лет использования, резистентность к зидовудину среди штаммов, передающихся в последнее время, составляет всего около 2–10% (*N Engl J Med* 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 ВААРТ. 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 (*N Engl J Med* 2003; 349:2293), однако в исследовании Gilead 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; *N Engl J Med* 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).

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 ин-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

серция (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 (*N Engl J Med* 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).
- **$T_{1/2}$:** 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, нейропатия 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. схему 7.1). При нейтропении (общее количество нейтрофилов <750 мкл$^{-1}$) прекращают прием зидовудина или назначают одновременный прием Г-КСФ. У большинства пациентов с исходной ВИЧ-ассоциированной анемией на фоне ВААРТ, включающей AZT, уровень гемоглобина повышается, однако не так интенсивно, как при применении других НИОТ (*JAIDS* 2008; 48:163).
- **Миопатия:** редкое дозозависимое осложнение, возможная причина которой – 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 (*N Engl J Med* 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 всего класса препаратов:** считается, что все НИОТ вызывают лактацидоз, часто с жировой дистрофией печени, но в большей степени этот побочный эффект характерен для ставудина и зальцитабина, и в меньшей степени – для диданозина и зидовудина. Это осложнение необходимо заподозрить у пациентов с повышенной утомляемостью, болями в животе, тошнотой, рвотой и одышкой. Лаборатор-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ные 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.

- **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. Аддитивный или синергический эффект против ВИЧ при одновременном применении с диданозином, зальцитабином, абакавиром, альфа-интерфероном и фоскарнетом *in vitro*; антагонизм с ганцикловиром, а также ставудином; зидовудин и ставудин не должны применяться одновременно из-за антагонизма *in vitro* и *in vivo*. 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 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.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Рекомендуется назначать беременным в качестве препарата выбора (в комбинации с 3TC и «третьим препаратом») после первого триместра для профилактики перинатальной передачи ВИЧ (клинические стандарты DHHS от 8 июля 2008 года по проведению антиретровирусной терапии у беременных). Результаты недавно проведенных исследований показали, что применение зидовудина в первом триместре беременности может увеличить риск гипоспадии у новорожденного (7/752 и 2/895 соответственно; $p = 0{,}007$) (*JAIDS* 2006; 44:299). В проведенных ранее экспериментах на грызунах препарат оказывал тератогенное действие при применении доз, близких к летальным. Исследования на людях выявили соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и крови матери 0,85. Длительное введение высоких доз препарата беременным самкам грызунов приводило к развитию плоскоклеточных карцином влагалища у 3–12% новорожденных самок (*Fund Appl Toxicol* 1996; 32:148). Распространение результатов этих исследований на людей сомнительно, поскольку дозы, вводимые грызунам, были в 10–12 раз выше, чем применяемые у людей, кроме того, зидовудин в организме человека в значительной степени метаболизируется, тогда как зидовудин у мышей выделяется в неизмененном виде с мочой. 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 (*N Engl J Med* 2000; 343:759; *N Engl J Med* 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 гипотетические опасения о канцерогенном эффекте препарата при внутриутробном воздействии. Тем не менее, они советуют предупреждать беременных о подобном риске. В настоящее время в Регистре случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности со-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

брано достаточно данных, чтобы можно было выявить увеличение риска пороков развития плода в 2 раза. Частота пороков развития плода у матерей, получавших зидовудин во время первого триместра беременности, составляет 2,9% (53 случая на 1816 живорожденных), тогда как среди населения США в целом этот показатель равен 3,1% (данные сайта www.apregistry.com на март 2008 года).

Обширные исследования и опыт применения с 1987 года в полной мере подтверждают эффективность и безопасность зидовудина для снижения перинатальной передачи ВИЧ (*N Engl J Med* 1994; 331:1173). Это преимущество связано со снижением вирусной нагрузки у матери (*N Engl J Med* 1996; 335:1621), а также с другими факторами, которые еще не до конца изучены. Более современные исследования показывают, что показатели перинатальной передачи значительно ниже при ВААРТ, чем при монотерапии зидовудином (0–2% и 8,8% соответственно) (*JAIDS* 2002; 29:484). Согласно клиническим стандартам DHHS от 6 июля 2008 года, всем беременным следует назначать ВААРТ независимо от уровня вирусной нагрузки и количества лимфоцитов CD4. Схема ВААРТ должна включать AZT за исключением случаев выраженного токсического действия препарата или установленной резистентности (клинические стандарты DHHS, «*Рекомендации по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-1-инфицированных беременных для поддержания здоровья матери и снижения риска перинатальной передачи ВИЧ-1 в США*» от 10 октября 2006 года, стр. 95).

ЗИТРОМАКС (Zithromax) — см. Азитромицин (стр. 179)

ЗОВИРАКС (Zovirax) — см. Ацикловир (стр. 163)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

6. ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(возбудители заболеваний указаны в алфавитном порядке по латинским названиям)

Основным источником рекомендаций, приведенных в данной главе, служит составленное Benson C. и соавт. *«Руководство по лечению оппортунистических инфекций у взрослых и подростков, инфицированных вирусом иммунодефицита человека: рекомендации CDC, Национальных институтов здоровья и Ассоциации ВИЧ-медицины/Американского общества инфекционистов»* 2008 г. [Benson C., et al., Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America 2008]; руководство (на англ. языке) размещено на веб-странице http://www.aidsinfo.nih.gov/.

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 заболевания, включенного в диагностическое определение СПИДа, 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 «нимба», «ореола», «венчика» или «гало» или в виде «серпа» или «полумесяца»), обнаруживаемое на компьютерных томограммах, подтверждает 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 клинически предполагаемого 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*. Анализы сыворотки крови и бронхоальвеолярных смывов на галактоманнан рекомендуется выполнять в основном реципиентам стволовых клеток; применимость такого анализа у больных СПИДом ограничена (*Med Mycol* 2008; 14:1).

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 «нимба», «ореола», «венчика» или «гало» или в виде «серпа» или «полумесяца»), обнаруживаемое на компьютерных томограммах, является высокоспецифичным симптомом аспергиллеза (*Lancet* 2000; 355:423).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕЧЕНИЕ:

- **Схема выбора** (инвазивный аспергиллез): 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 внутрь x2 раза в сутки до увеличения количества лимфоцитов CD4 до уровня >200 мкл$^{-1}$ (*NEJM* 2002; 347:408). Необходимо учитывать лекарственные взаимодействия вориконазола с ННИОТ и ИП. EFV уменьшает AUC вориконазола на 77%, а AUC EFV увеличивается на 44%. Дозы: вориконазол 400 мг каждые 12 часов, и EFV 300 мг ежедневно на ночь. RTV в дозе 200 мг/сут уменьшает AUC вориконазола на 39%; данные об ИП, которые можно назначать без усиления ритонавиром (ATV, FPV, NFV), а также о MVC и RAL отсутствуют. Возможные варианты: 1) мониторинг терапевтических 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 ВААРТ; 6) применение повышенных доз вориконазола.
- **Схемы терапии***
  - 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 внутрь x2 раза в сутки до увеличения количества лимфоцитов CD4 до уровня >200 мкл$^{-1}$
  - Амфотерицин B 1 мг/кг/сут
  - Липидная форма амфотерицина B 5 мг/кг/сут в/в
  - Каспофунгин 70 мг в/в однократно, затем 50 мг/сут в/в
  - Позаконазол 400 мг внутрь x2 раза в сутки

* **Продолжительность терапии**: до стойкого клинического ответа и повышения количества лимфоцитов CD4 до уровня >200 мкл$^{-1}$.

- **Дополнительные сведения**
  - Амфотерицин больше не считается препаратом выбора для лечения инвазивного аспергиллеза у пациентов, не больных СПИДом. Даже применение высоких доз липосомального амфотерицина (10 мг/кг/сут) не улучшало исход заболевания (*Med Mycol* 2006; 44:S357). Препаратами выбора считаются эхинокандины и азолы с расширенным спектром противогрибковой активности. При лечении ВИЧ-инфицированных вызывают опасения лекарственные взаимодействия вориконазола с ИП или ННИОТ.
  - 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 терапию и увеличению продолжительности жизни больных, а также сопровождалась меньшей частотой побочных эффектов (*NEJM* 2002; 347:408). Результаты этого исследования послужили убедительным доказательством того, что вориконазол является препаратом выбора для лечения инвазивного аспергиллеза.
  - 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 (*CID* 2004; 39:1563; *CID* 2006; 42:1200).
  - В исследованиях *in vitro* позаконазол и равуконазол демонстрировали крайне высокую активность в отношении *Aspergillus* (*Antimicrob Ag Chemother* 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).
  - Продолжительность терапии: оптимальная продолжительность терапии не установлена. Рекомендуется продолжать терапию до исчезновения клинической симптоматики и до стабильного повышения количества лимфоцитов CD4 до уровня > 200 мкл$^{-1}$.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. При отсутствии восстановления иммунной системы прогноз при инвазивном аспергиллезе легких неблагоприятный (*CID* 1992; 14:141; *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:310). В исследовании с участием 277 пациентов, не инфицированных ВИЧ, вориконазол был эффективен у 52% пациентов, а амфотерицин В — только у 20% пациентов (*NEJM* 2002; 347:408). При ретроспективном анализе случаев аспергиллеза у 110 пациентов со СПИДом было обнаружено, что медиана продолжительности жизни этих пациентов составила всего 3 месяца (*CID* 200; 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. Спектр заболеваний включает болезнь кошачьей царапины, окопную (траншейную) лихорадку, рецидивирующую бактериемию, эндокардит, бациллярный ангиоматоз и пурпурный (пелиозный) гепатит. Бациллярный ангиоматоз (БА) и пелиозный гепатит развиваются только у лиц с иммунодефицитом (*NEJM* 1997; 337:1876). Род *Bartonella* включает 19 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). Реже наблюдаются подкожные узелки, поражения костей (остеомиелиты), пелиозный гепатит (*B. henselae*), эндокардит, поражение глаз 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 срезов соединениями серебра для выявления *Bartonella*. Серологическое исследование на бартонеллез проводится в лабораториях CDC, однако у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции антитела могут не вырабатываться, поэтому до 25% результатов являются ложноотрицательными (*CID* 2003; 37:559; *Lancet* 1992; 339:1443). Возможно проведение ПЦР для установления вида возбудителя инфекции; возможно, ПЦР следует считать методом выбора для обнаружения возбудителя в образцах ткани (*J Clin Microbiol* 1999; 37:993; *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 53:75), однако этот метод пока не получил широкого распространения. Вырастить культуру этих микроорганизмов очень сложно; однако иногда это удается. Кровь в пробирках с ЭДТА подвергают центрифугированию для разрушения клеток и затем инкубируют >3 недель (*CID* 2003; 37:559; *NEJM* 1992; 327:1625).

ЛЕЧЕНИЕ:

- Поражение кожи, пелиозный гепатит, бактериемия и остеомиелит: эритромицин 500 мг внутрь или в/в x4 раза в сутки не менее 3 месяцев или доксициклин 100 мг внутрь или в/в x2 раза в сутки >3 месяцев. Альтернативные схемы: азитромицин 500 мг внутрь x1 раз в

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

сутки или кларитромицин 500 мг внутрь x2 раза в сутки. Активность хинолонов, беталактамов и ТМП-СМК против бартонелл варьирует в широких пределах, поэтому эти препараты применять не рекомендуется.

- **Поражение ЦНС и тяжелое течение инфекций:** доксициклин 100 мг внутрь или в/в x2 раза в сутки ± 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, беталактамов, фторхинолонов. Эти препараты не должны применяться несмотря на установленную активность *in vitro*.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Эффект от антибиотикотерапии не всегда явно выражен, однако антибиотики обычно назначают при наличии иммунодефицита, при поражении паренхиматозных органов или бактериемии. Лечение приводит к быстрому снижению количества возбудителя. Клиническое улучшение наступает медленно, часто отмечаются рецидивы. 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 одного из факторов риска: количество лимфоцитов CD4 <250 мкл$^{-1}$, прием антибиотиков, постоянный прием кортикостероидных препаратов и пр. Диагноз обычно ставится на основании внешнего вида налетов. Кандидозные налеты легко счищаются; это позволяет отличить их от волосатой лейкоплакии ротовой полости, бляшки которой обычно располагаются на боковых поверхностях языка. При необходимости подтверждения диагноза лабораторными методами проводится микроскопическое исследование мазков, обработанных KOH. 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 x5 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 x4–5 раз в сутки, или 1–2 ароматизированные пастилки x4–5 раз в сутки в течение 7–14 дней.
  - Миконазол в форме мукоадгезивных таблеток 1 таблетка в сутки (*JAIDS* 2004; 35:144).
- **Схемы для лечения рецидивирующей или плохо поддающейся терапии кандидозной инфекции:**
  - При неэффективности лечения препаратами местного действия: флуконазол 100–200 мг внутрь x1 раз в сутки.
  - При неэффективности лечения флуконазолом: 1) позаконазол в виде суспензии для

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

приема внутрь 100 мг x2 раза в сутки однократно, затем 100 мг/сут (*CID* 2007; 44:607); 2) итраконазол в форме раствора для приема внутрь 200 мг ежедневно; 3) вориконазол 200 мг внутрь или в/в x2 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.

- 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 внутрь x2 раза в сутки однократно, затем 100 мг x1 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* 2006; 3: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)
  - 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 (*J Antimicrobial Chemother* 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$^{-1}$, при условии длительного приема азолов (*CID* 2000; 30:749). Это объясняется нарастанием резистентности к препаратам единственного штамма *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). 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, а также EFV в стандартных дозах; AUC NVP при одновременном приеме с флуконазолом увеличивается в 2 раза, тем самым повышается риск гепатотоксичности. 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. Не назначать одновременно с EFV.

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 стероидных 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;

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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).

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

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*.

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схема выбора:** флуконазол, 100–400 мг/сут внутрь или в/в в течение 14–21 дня
- **Альтернативные схемы**

  Эзофагит, рефрактерный к флуконазолу
  - Позаконазол 400 мг внутрь х2 раза в сутки
  - Итраконазол в форме раствора для приема внутрь 200 мг/сут
  - Вориконазол 200 мг внутрь или в/в х2 раза в сутки
  - Каспофунгин 50 мг в/в х1 раз в сутки
  - Микафунгин 150 мг в/в х1 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 частот устойчивой к лечению кандидозной инфекции при сравнении групп, получавших флуконазол постоянно или эпизодически (*CID* 2006;

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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.
- Каспофунгин превзошел по эффективности амфотерицин (0,5 мг/кг/сут) в одном сравнительном исследовании (*Antimicrob Ag Chemother* 2002; 46:451), а в другом сравнительном исследовании был сопоставим по эффективности с флуконазолом (*CID* 2001; 33:1529).
- Вориконазол в дозе 200 мг x2 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 какого-либо нового противогрибкового препарата над флуконазолом ни по показателям улучшения клинического состояния, ни по показателям противогрибкового действия; однако новые препараты необходимы для лечения кандидозной инфекции, резистентной к флуконазолу.

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% KOH, 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
  - Бутоконазол 2% крем 5 г/сут в течение 3 дней*, или клотримазол 1% крем 5 г/сут в течение 1–2 недель*, или клотримазол 100 мг (вагинальная таблетка) x1 раз в сутки в течение 1–2 недель, или клотримазол 100 мг (вагинальная таблетка) x2 раза в сутки в течение 3 дней, или клотримазол 500 мг (вагинальная таблетка) однократно
  - Миконазол: 2% крем 5 г/сут в течение 7 дней*, вагинальные суппозитории 100 мг x1 раз в сутки в течение 7 дней*, вагинальные суппозитории 200 мг x1 раз в сутки в течение 3 дней*
  - Тиоконазол: 6,5% мазь 5 г однократно*, 0,4% крем 5 г/сут в течение 7 дней, 0,8% крем 5 г/сут в течение 3 дней, суппозитории 80 мг x1 раз в сутки в течение 3 дней
  - Нистатин 100 000 ед/сут в течение 14 дней

* Продаются без рецепта

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Предпочтительные схемы системного лечения азолами**
  - Флуконазол 150 мг внутрь однократно
  - Итраконазол в форме раствора для приема внутрь 200 мг x1 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
- **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

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). В другом отчете указывалось, что *C. difficile* была обнаружена у 36% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой бактериальной диареей (*Diag Microbiol Infect Dis* 2002; 44:325).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: водянистый стул, количество лейкоцитов в кале может быть разным; часто 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 – макролиды, ТМП-СМК, беталактамы узкого спектра действия или рифампин. Диарея, вызванная *C. difficile*, не развивается на фоне или вскоре после приема антиретровирусных, противовирусных, противогрибковых препаратов, дапсона и изониазида. Диарея может возникать при любом количестве лимфоцитов CD4; возможно, при низком количестве лимфоцитов CD4 повышается риск возникновения заболевания и наблюдается более тяжелое течение заболевания (*Topics HIV Med* 2007; 15:94).

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 включают лейкемоидные реакции, токсический мегаколон, шок и почечную недостаточность. В настоящее время выяснилось, что возбудителем инфекции с таким течением во многих случаях является уникальный штамм *C. difficile*, который получил название NAP-1. Этот штамм продуцирует большое количество токсина

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

А и токсина В, что, возможно, объясняет необычно тяжелое течение болезни (*Lancet* 2005; 366:1079) и, 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. Обнаружение токсинов *C. difficile* в кале: исследование цитопатического эффекта в культуре клеток (золотой стандарт) или ИФА (применяется наиболее часто, однако чувствительность метода составляет только 60–90%) (*J Clin Microbiol* 2006; 44:1145).

ЛЕЧЕНИЕ. Все пациенты: прекратить лечение антибиотиком, вызвавшим диарею, не назначать антиперистальтические средства (лоперамид или наркотики) и не назначать препараты из «большой тройки» (фторхинолоны, клиндамицин и беталактами широкого спектра действия).

- Легкое и среднетяжелое течение: (лейкоциты <15 000 мл$^{-1}$ и креатинин <1,5х от исходного значения): метронидазол внутрь 500 мг х3 раза в сутки в течение 10–14 дней.
- Тяжелое течение (лейкоциты ≥ 15 000 мл$^{-1}$ или креатинин ≥1,5х от исходного значения): ванкомицин внутрь 125 мг х4 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 внутрь х4 раза в сутки, 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 х3 раза в сутки. Рассмотреть вопрос о необходимости применения в/в иммуноглобулина и колэктомии.
- Рецидивирующее течение: ванкомицин 125 мг внутрь х4 раза в сутки в течение 10–14 дней, затем 125 мг х2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 125 мг х1 раз в сутки в течение 7 дней, затем 125 мг каждые 2–3 дня в течение 2–8 недель.
- 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 одноместной палате (комнате) с санузлом 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).

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. Лейкемоидные реакции, кишечная непроходимость, псевдомембранозный колит и почечная недостаточность служат неблагоприятными прогностическими факторами.

Coccidioides immitis

Кокцидиоидомикоз (*CID* 2005; 41:1174; *Ann NY Acad* Sci 2007; 1111;336)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Кокцидиоидомикоз остается относительно частой причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов на эндемичных территориях (*CID* 2006; 42:1059).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Риск развития инфекции выше при заражении на эндемичных территориях (Калифорния и Аризона), 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 >200 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.

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 внутрь x3 раза в сутки в течение 3 дней, затем 200мг внутрь x2 раза в сутки.
- Диффузная пневмония или внелегочная форма заболевания, за исключением менингита: амфотерицин В 0,7–1,0 мг/кг/сут в/в до клинического улучшения, затем назначить флуконазол или итраконазол. Продолжать терапию неопределенно долго вследствие высокой частоты рецидивов.
- Менингит: флуконазол 400–800 мг/сут в/в или внутрь; после клинического улучшения перейти на поддерживающую дозу флуконазола (400 мг/сут) или итраконазола (200 мг x2 раза в сутки) пожизненно. Альтернативные схемы лечения менингита: итраконазол 200 мг внутрь x3 раза в сутки в течение 3 дней, затем 200 мг внутрь x2 раза в сутки или амфотерицин интратекально при неэффективности триазолов.

- **Поддерживающая терапия**: флуконазол 400 мг x1 раз в сутки или итраконазол 200 мг x2 раза в сутки.
- **Дополнительные сведения**
  - Менингит следует лечить флуконазолом (*Ann Intern Med* 1993; 119:28); в качестве альтернативы из азолов можно назначить итраконазол (*JAIDS* 1997; 16:100), вориконазол (*CID* 2003; 36:1619; *Antimicrobial Ag Chemother* 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.
  - 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; *AmJ Med* 1990; 89:282),), поэтому рекомендуется пожизненный прием препаратов.
  - Сравнительное испытание 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 значительного различия между этими двумя схемами, однако некоторое преимущество все-таки было у итраконазола (*Ann Intern Med* 2000; 133:676). Тем не менее, для лечения менингита препаратом выбора служит флуконазол (*Ann Intern Med* 1993; 119:28).
  - 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 антител в реакции связывания комплемента каждые 12 недель для регистрации положительного ответа на терапию или возникновения рецидива заболевания. При неэффективности лечения можно увеличить дозу флуко-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

назола, назначить другой азол (из перечня альтернативных препаратов) или амфотерицин, при необходимости вскрыть и дренировать абсцесс. Лечение продолжают в течение всей жизни, даже после восстановления иммунной системы. О случаях возникновения **воспалительного синдрома восстановления иммунной системы** не сообщалось.

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 пневмонит, однако он 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).

ЛЕЧЕНИЕ: см. табл. 6.1

Таблица 6.1. Лечение криптококкового менингита (*Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков*; http://AIDSinfo.nih.gov)

Схема выбора	Альтернативные схемы
Фаза индукции (≥2 недель) Амфотерицин B 0,7 мг/кг/сут + флуцитозин 25 мг/кг внутрь x4 раза в сутки или липидная форма амфотерицина B 4–6 мг/кг/сут в/в + флуцитозин	1) Амфотерицин B + флуконазол 400 мг/сут внутрь или в/в 2) Амфотерицин B или липидная форма амфотерицина B (монотерапия) 3) Флуконазол 400–800 мг/сут в/в или внутрь + флуцитозин в течение 4–6 недель*
Фаза консолидации (8 недель) Флуконазол 400 мг/сут внутрь	Итраконазол 200 мг внутрь x2 раза в сутки
Поддерживающая терапия (продолжают до полного исчезновения клинических симптомов при условии завершения курса начальной терапии и стабильного уровня лимфоцитов CD4 ≥ 200 мкл$^{-1}$ в течение не менее 6 месяцев) (*CID* 2003; 36:1329) Флуконазол 200 мг/сут внутрь	Итраконазол 200 мг внутрь x1 раз в сутки

* Для пациентов с непереносимостью или отсутствием клинического ответа на лечение амфотерицином B.

- **Повышенное внутричерепное давление.** При наличии очаговой неврологической симптоматики или при нарушении сознания (заторможенности) перед люмбальной пункцией необходимо получить изображения ЦНС с помощью визуальных методов диагностики, чтобы выявить возможные противопоказания к проведению пункции (объемные образования).
  - 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 адекват-**

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ных лечебных мер по снижению внутричерепного давления — наиболее частая и наиболее опасная ошибка в лечении криптококкового менингита (*CID* 2005; 40:477). Рекомендуется выпускать СМЖ до снижения давления на 50%. Кортикостероиды и ацетазоламид (диакарб) неэффективны и не должны применяться.

- У некоторых пациентов давление СМЖ может быть очень высоким (>400 мм H_2O); им может потребоваться люмбальный дренаж или вентрикулярно-перитонеальный шунт.

- **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.
  - На фоне лечения амфотерицином В наблюдается более быстрое исчезновение *C. neoformans*, чем на фоне лечения флуконазолом (*CID* 2007; 45:76).
  - При применении комбинации флуцитозин + амфотерицин В 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 недавно проведенного исследования показали, что на фоне применения комбинации амфотерицина В 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 75 мкг/мл. При почечной недостаточности следует уменьшить дозу (см. стр. 237).
  - 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).
  - Липидная форма 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).
  - Поддерживающая терапия флуконазолом (200 мг/сут) превосходит по эффективности поддерживающую терапию амфотерицином В (*NEJM* 1992; 326:793), а также превосходит поддерживающую терапию итраконазолом в дозе 200 мг/сут внутрь (*CID* 1999; 28:291).
  - Резистентность. Резистентность к амфотерицину В встречается крайне редко, или ее трудно выявить (*Antimicrob Ag Chemother* 1993; 37:1383; *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:643: *Antimicrob Ag Chemother* 1999; 43:1463). При монотерапии флуцитозином резистентность развивается быстро (*Lancet* 2002; 359:1135). Устойчивость к флуконазолу формируется редко (*Antimicrob Ag Chemother* 1999; 43:1856: *Antimicrob Ag Chemother* 2001; 45:420).
  - 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.
  - Исчезновение *C. neoformans* из СМЖ происходит наиболее быстро при применении комбинации амфотерицина В и флуцитозина, несколько более медленно на фоне применения комбинации амфотерицина В и флуконазола, и еще медленнее на фоне монотерапии амфотерицином В (*CID* 2000; 30:710; *NEJM* 1997; 337:15; *Lancet* 2004; 363:1764; *PLoS Med* 2007; 4:e21). При применении комбинации амфотерицина В и флуцитозина СМЖ становится стерильной через 2 недели у 60–90% пациентов (*NEJM* 1987; 317:334). На фоне применения липосомального амфотерицина (4 мг/кг/сут) исчезновение *C. neoformans* из СМЖ происходит быстрее, чем при применении амфотерицина В (0,7 мг/кг/сут) (*AIDS* 1997; 11:1463).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Неэффективность терапии: возможно, будут эффективны позаконазол или вориконазол.
- Отслеживание токсических эффектов препаратов. Флуконазол – отслеживать проявления гепатотоксичности (возникают редко). Амфотерицин В – 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 75 мкг/мл.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. При применении трехфазной медикаментозной терапии смертность составляет 5%, а посевы СМЖ через 2 недели отрицательны у 60–70% больных (*CID* 2000; 30:47; *NEJM* 1997; 337:15). 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 является чрезвычайно важным, 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).

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. Варианты тактики дальнейшего лечения при неэффективности амфотерицина В: добавить к терапии флуцитозин, перейти на липосомальный амфотерицин или назначить высокодозную комбинацию флуконазола и флуцитозина. Возможно, будут эффективны позаконазол или вориконазол (*JID* 2005; 51:65).

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. По оценкам, воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС) развивается примерно у 30% пациентов, которые начали получать одновременно ВААРТ и лечение против криптококкового менингита (*CID* 2005; 40:1049). Из 21 проанализированного случая, вскоре после начала ВААРТ у 3 пациентов появились начальные симптомы криптококковой инфекции, а у 18 пациентов криптококковый менингит стал хуже поддаваться лечению (*CID* 2005; 40:1049). При проведении дифференциального диагноза между ВСВИС и первичным криптококковым менингитом в пользу воспалительного синдрома восстановления иммунной системы говорят: 1) начало ВААРТ в течение 30 дней от начала терапии криптококкового менингита; 2) хороший ответ на ВААРТ (медиана прироста количества лимфоцитов CD4 составляла 94 мкл$^{-1}$ против 4 мкл$^{-1}$, а медиана снижения вирусной нагрузки составляла −2,3 $\log_{10}$ копий/мл против −0,15 $\log_{10}$ копий/мл); 3) более выраженная воспалительная реакция (среднее количество лейкоцитов в СМЖ 56 мл$^{-1}$ против 12 мл$^{-1}$) и более низкая смертность (9% против 38%). Также для криптоккового менингита, обусловленного воспалительным синдромом восстановления иммунной системы, характерны появление симптомов через 2–8 месяцев от начала ВААРТ и отрицательные результаты посевов СМЖ (*AIDS* 2005; 19:1043). К **неменингеальным проявлениям криптококковой инфекции при воспалительном синдроме восстановления иммунной системы** относятся лимфаденит, некротическая пневмония, церебрит, медиастинит, поражение спинного мозга, очаговые образования (криптококкомы) головного мозга,

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

кожные абсцессы (*AIDS Read* 2006; 16:199; *Scand JID* 1998; 30:615; *AIDS* 2004; 18:349). **Рекомендации по лечению:** продолжать ВААРТ и терапию флуконазолом; может потребоваться короткий курс кортикостероидной терапии, который в некоторых случаях приводит к быстрому улучшению состояния больного (*Neurology* 2006; 67:383). При лечении криптококкового лимфаденита на фоне воспалительного синдрома восстановления иммунной системы были очень эффективны противовоспалительные препараты (*JID* 1998; 30:615). Возможно, откладывание начала ВААРТ до окончания фазы индукции противокриптококковой терапии (на 2 недели) позволит **уменьшить риск развития ВСВИС**.

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

- **Схема выбора:** флуконазол 200–400 мг/сут внутрь неопределенно долго до восстановления иммунной системы
- **Альтернативные схемы:** итраконазол 200 мг в капсулах 2 раза в сутки внутрь (во время еды) или 200 мг в форме суспензии для приема внутрь 2 раза в сутки (натощак) неопределенно долго до восстановления иммунной системы
- **Дополнительные сведения**
  - Цель лечения — профилактика менингита.
  - 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.
  - В случае антигенемии необходимо выполнить следующие исследования: рентгенографию органов грудной клетки, люмбальную пункцию, посевы крови и мочи. Если в результате обследования не удается выяснить локализацию инфекционного процесса и антигенемия превышает 1:8, проводят курс лечения флуконазолом (*CID* 1996; 23:827).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (необходимость в поддерживающей терапии при неменингеальной форме криптококкоза не доказана)

- **Схема выбора:** флуконазол 200 мг/сут внутрь
- **Альтернативные схемы:** итраконазол 200 мг/сут в форме суспензии для приема внутрь натощак или амфотерицин В 0,6–1,0 мг/кг в/в 1–2 раза в неделю.

Cryptosporidium parvum

Криптоспоридиоз (см. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:554; *CID* 2001; 32:331; *NEJM* 2002; 346:1723)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Для криптоспоридиоза типично развитие острого, подострого или хронической профузной диареи (частого жидкого стула), часто сопровождавшегося 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 применяют микроскопию мазка кала, окрашенного на кислотоустойчивые ооцисты, иммунофлюоресцентный анализ и иммуноферментный анализ; все эти методы достаточно чувствительны, специфичны и обладают практически одинаковой диагностической ценностью при исследовании образцов неоформленного стула (*NEJM* 2002; 346:1723). При оформленном стуле лучше провести иммунофлюоресцентный анализ. При тяжелой диарее достаточно исследовать один образец. При менее тяжелом течении диареи рекомендуется исследовать не-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

сколько образцов, взятых в разное время. Особенности течения заболевания у больных СПИ-Дом: 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$^{-1}$. Серологическое исследование образцов сывороток крови, полученных от 78 ВИЧ-инфицированных пациентов в Сан-Франциско, показало, что показатели частоты случаев сероконверсии и случаев развития заболевания намного выше, чем те, которые обычно приводятся в литературе, и составляют около 250 на 1000 пациенто-лет (*JID* 2006; 194:1428).

ПРОФИЛАКТИКА: см. стр. 70

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 пищевые добавки; 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 внутрь х2 раза в сутки 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», причем только в качестве «альтернативы» симптоматическому лечению. (См. *Pediatr Infect Dis* 2008; 27:1040; *Parasite* 2008; 15:275).
- **Дополнительные сведения**
  - Антимикробные препараты: для лечения криптоспоридиоза пытались применять более 95 различных препаратов, однако ни один из них не оказывал достаточного лечебного эффекта (*NEJM* 2002; 346:1723; *Lancet* 2002; 360:1375), в том числе паромомицин, азитромицин и нитазоксанид. В ходе одного рандомизированного клинического испытания паромомицина (аминогликозида, который не всасывается в ЖКТ) было выявлено умеренное, но статистически значимое улучшение клинического состояния больных и уменьшение количества ооцист в каловых массах (*CID* 2000; 31:1084); другое рандомизированное клиническое испытание не выявило улучшения на фоне лечения паромомицином (*JID* 1995; 170:419). Возможно, нитазоксанид является наиболее эффективным из антимикробных препаратов (см. ниже).
  - 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 (Cera Product (888-237-2598) или Jianas Brothers (816-421-2880)).
  - Нитазоксанид: 1000 мг внутрь х2 раза в сутки 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). 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 мало лекарственных взаимодействий, 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.
  - Согласно выводам Кокрановского систематического обзора, выполненного в 2007 году, «нет эффективных препаратов для лечения данного заболевания», однако в нем отме-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

чается, что нитазоксанид уменьшает количество паразитов в кале и «следует рассматривать возможность применения» этого препарата (*Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004932) (см. ниже).

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 является показанием к неотложному началу ВААРТ.

Cytomegalovirus (ЦМВ)

ЦМВ-ретинит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. ЦМВ-ретинит развивается примерно у трети ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих антиретровирусную терапию (*Herpes* 2007; 14:66). Заболевание может протекать бессимптомно или приводить к появлению «плавающих мушек» перед глазами, выпадению полей зрения, скотомам, снижению остроты зрения. Развивается обычно у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$. 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 обладают диагностической ценностью из-за недостаточной специфичности в отношении диагностики перехода от носительства ЦМВ к заболеванию (*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. 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).

ТЕРАПИЯ

- **Схемы выбора**
  - При поражениях, угрожающих потерей зрения: внутриглазной имплантат ганцикловира (*Витрасерт*) каждые 6–8 месяцев + валганцикловир 900 мг внутрь х2 раза в сутки во время еды в течение 14–21 дня, затем 900 мг/сут. Некоторые специалисты рекомендуют сразу же после установки диагноза начинать делать инъекции ганцикловира в стекловидное тело, чтобы обеспечить местное лечение до момента установки внутриглазного имплантата.
  - Периферическое поражение сетчатки: валганцикловир внутрь (в указанных выше дозах) + начать ВААРТ пациентам, которые 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 х1 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 х1 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 8 часов после введения цидофовира. Не назначать пациентам с аллергией на сульфопрепараты.
  - Инъекции ганцикловира и фоскарнета в стекловидное тело могут быть эффективны в качестве вторичной профилактики (поддерживающая терапия), однако могут быть неэффективны в отношении профилактики поражения другого (контралатерального)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

глаза. Любое местное лечение необходимо проводить на фоне системной противоцитомегаловирусной терапии.

- **Дополнительные сведения**
  - Терапия комбинацией ганцикловира и фоскарнета более эффективна, чем монотерапия любым из этих препаратов, однако, как правило, характеризуется недопустимо 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).

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 внутрь х2 раза в сутки). 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 проходит 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; *Antimicrob Ag Chemother* 1998; 42:2240). В эпоху ВААРТ частота резистентности к препаратам составляет примерно 10% на один пациенто-год.
  - В отсутствие восстановления иммунной системы следует ожидать рецидив 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. Основная проблема, связанная с применением ганцикловира, состоит в формировании резистентности вируса к ганцикловиру, как правило, вследствие мутаций гена фосфотрансферазы UL97, обеспечивающих резистентность низкого уровня, которую можно преодолеть путем использования имплантата ганцикловира, и мутаций гена ДНК-полимеразы UL54, обеспечивающих резистентность высокого уровня к ганцикловиру, а также перекрестную резистентность к цидофовиру и, в некоторых случаях, к фос-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

карнету (*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; *Antimicrob Ag Chemother* 2005; 49:873). Таким образом, рецидивы инфекции в первые 3 месяца терапии обычно не связаны с формированием резистентности к ганцикловиру, в отличие от рецидивов, возникающих более чем через 9 месяцев от начала терапии. Установлена сильная корреляция между долгосрочными результатами лечения ЦМВ-инфекции и ответом на ВААРТ – 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$^{-1}$. ВААРТ эффективна даже при отсутствии прироста количества лимфоцитов CD4 (*Ophthalmology* 2004; 111:2224). Результаты длительного наблюдения 494 глаз с ЦМВ-ретинитом 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%.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схемы выбора**
  - Валганцикловир 900 мг/сут внутрь
  - Внутриглазной имплантат ганцикловира (замена каждые 6 месяцев) + валганцикловир 900 мг/сут внутрь
- **Альтернативные схемы**
  - Фоскарнет 90–120 мг/кг/сут в/в
  - Цидофовир 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели
- **Восстановление иммунной системы.** Условия отмены поддерживающей терапии: количество лимфоцитов CD4 в течение 3–6 месяцев стабильно выше 100 мкл$^{-1}$, отсутствуют признаки активности ЦМВ-инфекции 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). 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 ВААРТ (*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). Низкие показатели заболеваемости могут быть обусловлены лучшей супрессией ЦМВ на момент начала ВААРТ. 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. Это

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

значение вероятности развития слепоты сопоставимо со значением вероятности 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 наблюдаются у 50% пациентов с длительно существующим ЦМВ-ретинитом, но только у 10% ослепших пациентов (*Ophthalmology* 2006; 113:1441).

- **Лечение** обычно состоит в продолжении ВААРТ, 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 примерно в 50% случаев.

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$^{-1}$. 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.

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 случаев, когда отсутствие антител класса IgG к ЦМВ ставит под сомнение наличие у пациента ЦМВ-инфекции.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора**
  - Валганцикловир 900 мг x2 раза в сутки внутрь во время еды в течение 3–4 недель (если проявления заболевания не препятствуют пероральному приему препарата).
  - Ганцикловир 5 x2 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.
  - ВААРТ следует начать 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 проглатывать препараты.
  - Все пациенты с ЦМВ-поражением ЖКТ должны пройти скрининговое офтальмоскопическое обследование для исключения ретинита.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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: деменция, вентрикулоэнцефалит, восходящая полирадикуломиелопатия (миелорадикулит). Клинические проявления **деменции**: 1) сонливость, спутанность сознания, лихорадка и 2) в СМЖ мононуклеарный плеоцитоз и повышенное содержание белка. 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. 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 x2 раза в сутки + фоскарнет 90 мг/кг в/в x2 раза в сутки до симптоматического улучшения, затем фоскарнет 90–120 мг/кг/сут в/в + валганцикловир 900 мг внутрь x2 раза в сутки пожизненно.
  - Наиболее важно восстановление иммунной системы.
- **Альтернативные схемы:** Ганцикловир 5 мг/кг в/в x2 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 ВААРТ; у пациента наблюдался ответ на терапию фоскарнетом (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:888).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЦМВ пневмонит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Симптомы ЦМВ-пневмонита: лихорадка, кашель, одышка и интерстициальные инфильтраты (затенения на рентгенограмме 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 пневмонит.

ПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ: ЦМВ-пневмонит 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; истинный ЦМВ-пневмонит развивается нечасто.

ЛЕЧЕНИЕ. Ганцикловир 5 мг/кг x2 раза в сутки в/в более 3 недель, или фоскарнет 60 мг/кг каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов более 3 недель, или валганцикловир 900 мг внутрь x2 раза в сутки 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.

Entamoeba histolytica (*CID* 2001; 32:331)

ДИАГНОСТИКА. При инвазивном заболевании в кале обнаруживается примесь крови, лейкоциты в кале обычно отсутствуют. Трехкратный анализ кала на яйца глистов и простейших обладает 85–95% чувствительностью. Отличить патогенную *E. histolytica* от непатогенной, чаще встречающейся *E. dispar* можно по антигенному составу с помощью моноклональных антител; в мазках они выглядят одинаково (*J Clin Microbiol* 1993; 31:2845).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора**
  - Метронидазол 500–750 мг внутрь или в/в x3 раза в сутки в течение 7–10 дней или тинидазол 2 г внутрь x1 раз в сутки в течение 3 дней; оба препарата следует назначать в комбинации с йодохинолом (650 мг внутрь x3 раза в сутки в течение 20 дней) или паромомицином (25–35 мг/кг/сут (разделить на 3 приема) в течение 7 дней)
- **Дополнительные сведения.** Необходимо отличать патогенную *E. histolytica* от непатогенной *E. dispar*. *E. histolytica* вызывает амебиаз – амебную дизентерию и абсцессы печени. Более 90% изолятов амеб относятся к виду *E. dispar*. В большинстве лабораторий не проводятся серологические исследования или исследование кала методом тИФА, позволяющие различить эти два вида амеб (*CID* 2000; 30:959; *CID* 2000; 30:955). Патогенна только *E. histolytica*, и только ее обнаружение является показанием к проведению лечения.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. 10-дневный курс метронидазола излечивает 90% больных. Второй препарат добавляют, чтобы уничтожить цисты, находящиеся в просвете кишечника.

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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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.cdc.gov/std/treatment/). Презервативы уменьшают риск передачи ВПГ (*Ann Intern Med* 2005;143:707), и профилактический прием валацикловира (500 мг x2 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. табл. 5.7, 6.2).

Таблица 6.2. 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 внутрь x3 раза в сутки в течение 5–14 дней**	400 мг x2 раза в сутки*
Фамцикловир	500 мг внутрь x2 раза в сутки в течение 5–14 дней**	500 мг x2 раза в сутки*
Валацикловир	1 г внутрь x2 раза в сутки в течение 5–14 дней**	500 мг x2 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 x3 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 резистентность к ацикловиру 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 цидофовир 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 предлагать ацикловир, однако проведение супрессивной терапии не рекомендуется. Ацикловир является препаратом выбора по причине наи-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

более 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). Тем не менее, результаты начального крупного контролируемого исследования, предпринятого для проверки этой гипотезы, не смогли доказать ее справедливость (*Lancet* 2008; 371:2109). В отношении пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВПГ было установлено, что на фоне приема валацикловира уменьшается концентрация обоих вирусов в отделяемом половых путей у женщин (*NEJM* 2007; 356:790). В исследовании с участием МСМ также было установлено, что валацикловир уменьшает концентрацию вирионов обоих вирусов как в секрете половых путей, так и в плазме крови (*JID* 2007; 196:1500). На основании этих данных можно предположить, что подавление репликации ВПГ у ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых выявлены антитела к ВПГ-2, уменьшает риск передачи ВИЧ (*AIDS* 2008; 22:1667).
- 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)
- 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, http://www.ashastd.org.
- **Аллергическая реакция на ацикловир** встречается редко, но она 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); лечение 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 (часто) к ганцикловиру. В этом случае варианты лечения: 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).

СУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- **Показания:** тяжелые или частые рецидивы герпетических высыпаний. (См. выше о роли супрессивной противогерпетической терапии в профилактике передачи ВИЧ.)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Схемы супрессивной терапии:** см. табл. 6.2: ацикловир 400 мг х2 раза в сутки; фамцикловир 500 мг х2 раза в сутки; валацикловир 500 мг х2 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 выше в 15–25 раз по сравнению с риском 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 ВААРТ 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, которые проходят все стадии своего развития за 3-5 дней. При анализе 282 случаев возникновения опоясывающего лишая у ВИЧ-инфицированных пациентов было установлено, что средний возраст заболевших составил 41 год, у 67% было поражение одного дерматома, факторами риска служили ВААРТ (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 иммунофлуоресценции (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 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 внутрь х3 раза в сутки, ацикловир 800 мг внутрь х5 раз в сутки, или валацикловир 1 г внутрь х3 раза в сутки в течение 7–10 дней. При медленном заживлении высыпаний рекомендуется более длительный курс терапии (см. стр. 164).
  - При тяжелых кожных поражениях или при поражении внутренних органов: ацикловир в/в 10–15 мг/кг каждые 8 часов до клинического улучшения, затем валацикловир, фам-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

цикловир 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 x3 раза в сутки в течение 6 недель.
- 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 90 мг/кг в/в x2 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 внутрь x3 раза в сутки или ацикловир 800 мг внутрь x5 раз в сутки или фамцикловир 500 мг внутрь x3 раза в сутки 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 последнего (*Antimicrob Ag Chemother* 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 ВААРТ 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 и кератита (*AIDS* 2004; 18:1218; *CID* 2006; 42:418; *Medicine* 2002; 81:213).

ПРОФИЛАКТИКА: см. стр. 66.

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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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).

Таблица 6.3. Начальная терапия гистоплазмоза

Схемы выбора	Альтернативные схемы
Среднетяжелое или тяжелое течение Липосомальная форма амфотерицина B 3 мг/кг/сут в течение 2 недель или до улучшения состояния. Поддерживающая терапия: итраконазол (раствор для приема внутрь) 200 мг x3 раза в сутки в течение 3 дней, затем 200 мг внутрь x2 раза в сутки. Длительность поддерживающей терапии >6 месяцев.	Амфотерицин B 0,7 мг/кг/сут или липидная форма амфотерицина 5 мг/кг/сут в/в
Нетяжелое течение диссеминированной инфекции Итраконазол (раствор для приема внутрь) 200 мг x3 раза в сутки в течение 3 дней, затем 200 мг внутрь x2 раза в сутки не менее 1 года.	
Менингит Липосомальная форма амфотерицина B 5 мг/кг/сут в течение 4–6 недель, затем итраконазол (раствор для приема внутрь) 200 мг x2–3 раза в сутки не менее 1 года и до нормализации показателей СМЖ.	

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. Обычно *H. capsulatum* выявляют методом микроскопии, применяя специальные методы окрашивания срезов, либо определяют капсулярный полисахаридный антиген в моче и крови (*Trends Microbiol* 2003; 11:488). 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 известны 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, выполняемым с интервалом в 3-4 месяца, можно отслеживать ответ на терапию, поскольку уровни антигена снижаются при ответа 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 317-856-26-81 или на сайте http://www.miravistalabs.com. Диагноз менингита устанавливается при обнаружении антигена или антител в СМЖ.

ЛЕЧЕНИЕ: см. табл. 6.3.

- **Дополнительные сведения**
  - Диагноз тяжелой формы диссеминированной инфекции устанавливается при наличии хотя бы одного критерия из следующих: лихорадка >39°C, 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 >2,5xВГН, креатинин >2xВГН, 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, принимавшей *Амбизом*, наблюдалось более быстрое снижение температуры и меньше побочных реакций на введение препарата (*Antimicrob Ag Chemother* 2001; 45:2354; *Ann Intern Med* 2002; 137:154).
  - 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;

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 EFV-содержащую схему ВААРТ (*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). Предпочтительнее использовать итраконазол 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 В (*Am J Med* 1995; 98:336).
- Не следует откладывать начало ВААРТ 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 устранение фунгемии через 2 недели наблюдалось у 50% пациентов, получавших итраконазол, и только у 15% пациентов, получавших *Амбизом*) (*Antimicrob Ag Chemother* 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 пневмонита, увеита, аденита, поражения кожи и абсцесса печени гистоплазмозной 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 ВААРТ, предположительно вследствие активации латентной формы гистоплазмоза (*JAIDS* 2006; 41:468). В другой публикации сообщалось о четырех пациентах, у которых после начала ВААРТ (медиана – 45 дней) возникали абсцессы печени, лимфаденит, кишечная непроходимость, увеит и артрит (*AIDS* 2006; 20:119).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схема выбора:** итраконазол 200 мг x2 раза в сутки не менее года (см. «Продолжительность терапии»).
- **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) ВААРТ не менее 6 месяцев; 4) уровень гистоплазмозного антигена в моче и сыворотке крови <4,1 ед (*CID* 2004; 38:1485).

Isospora belli
Изоспороз

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Типичными клиническими симптомами служат частый жидкий стул (диарея) ± лихорадка, боли в животе, рвота и истощение. В большинстве случаев заболевание развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$, которые не получают профилактику ТМП-СМК (*HIV Med* 2008; 8:124). Диагноз устанавливается при обнаружении ооцист в мазках кала, окрашенных на кислотоустойчивые микроорганизмы. Это

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 внутрь х2 раза в сутки (или эквивалентная доза в/в) в течение 10 дней.
  - Альтернативная схема: пириметамин 50–75 мг/сут внутрь + лейковорин 5–10 мг/сут в течение 10 дней.
  - Ципрофлоксацин 500 мг внутрь х2 раза в сутки в течение 10 дней (или другой препарат класса фторхинолонов).
  - Поддерживающая терапия: регидратация и лечебное питание; ВААРТ.
- **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. 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. 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). При недавно выполненном анализе 47 случаев заболевания была установлена частота 1,3/1000 пациенто-лет. Основной фактор риска – количество лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$; у 35 (68%) пациентов средняя продолжительность жизни составила 4 месяца (*JID* 2009; 199:77). Для установления **точного диагноза** необходимо выявить характерные особенности анамнеза + типичные изменения на снимках МРТ + обнаружить в биоптате мозга JC вирус методом прямой флюоресценции и 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 ВААРТ у некоторых паци-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ентов наступает улучшение, у некоторых стабилизация, а у некоторых наблюдается прогрессирование неврологических нарушений. Тем не менее, ВААРТ показана всем пациентам с ПМЛ, которые ее еще не получают.

- **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 2–4 месяца (*JAIDS* 1992; 5:1030; *NEJM* 1998; 338:1345; *CID* 2002; 34:103). На фоне ВААРТ продолжительность жизни увеличивается в среднем до 8–9 месяцев (*J Neurovirol* 1999; 5:421).
  - 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 и цитозина арабинозида, блокаторов серотониновых 5-НТ2а-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 начать ВААРТ пациентам, которые ее не получают.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Средняя продолжительность жизни больных составляет 6–9 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 с доказанной эффективностью отсутствует, хотя установлено, что ВААРТ увеличивает продолжительность жизни. В одном исследовании из 31 пациента с ПМЛ, получавшего ВААРТ, 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 за период с 2002 по 2006 год, 48% больных прожили 6 месяцев и 24% больных прожили 36 месяцев. 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).

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). 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 (*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 ВААРТ, однако в «*Руководстве NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций*» такая тактика расценивается как «возможно, способная привести к ухудшению» (*Acta Neuropathol* 2005; 109:449; *Neurology* 2006; 67:1692). Тем не менее, сообщалось о значительном улучшении состояния больных на фоне применения стероидных препаратов (*Neurologist* 2008; 14:321).

Microsporidia

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 жидкого стула (диареи) 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) *intestinalis*, который обнаруживается у 10–20% больных микроспоридиозом, и *E. bieneusi*, который обнаруживается в 80–90% случаев. Помимо поражения кишечника, микроспоридии могут вызывать энцефалиты, поражение глаз, миозиты и синуситы. Может развиваться диссеминированная форма заболевания (*CID* 1994; 19:517; *Adv Parasitol* 1998; 40:321).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:**
  - Оптимальный режим лечения: ВААРТ, на фоне которой удается достичь адекватного вирусологического ответа и повышения количества лимфоцитов до уровня >100 мкл$^{-1}$.
  - *E. bieneusi*: фумагиллин 20 мг х3 раза в сутки в течение 14 дней (рекомендация дается на основании единственной публикации, в которой говорится об эффективности этого препарата) (*Antimicrob Ag Chem* 2000; 44:168), однако в США препарат получить сложно.
  - Нитазоксанид (1000 мг внутрь х2 раза в сутки 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 внутрь х2 раза в сутки 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).
  - Симптоматическое лечение с использованием пищевых добавок и противодиарейных препаратов (дифеноксилат/атропин [*Ломотил*], лоперамид и др.).
  - При поражении глаз: глазные капли — фумидил B, изотонический солевой раствор, 3 мг/мл (фумагиллин 70 мг/мл), по 2 капли каждые 2 часа в течение 4 дней, затем по 2 капли х4 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 внутрь х2 раза в сутки.
  - Диссеминированная форма микоспоридиоза, вызванная не *E. bieneusi и не V. corneae*: албендазол 400 мг внутрь х2 раза в сутки 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.).
  - Эффективность фумагиллина доказана результатами контролируемого исследования

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

схем лечения микроспоридиоза, вызванного *E. bieneusi* (*NEJM* 2002; 346:1963).

- 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).
- Восстановление иммунной системы с повышением количества лимфоцитов CD4 до уровня >100 мкл$^{-1}$ приводит к улучшению состояния 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: 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 KOH 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.

ЛЕЧЕНИЕ. 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 ВААРТ высыпания, как правило, исчезают (*Eur J Dermatol* 1999; 9:211).

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 ВААРТ и химиопрофилактику МАК-инфекции, составляет 20–40% (*JID* 1992; 165:1082). У пациентов, получающих ВААРТ и химиопрофилактику МАК-инфекции, данный показатель снижается до 2%.

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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

крови обладает 90–95% чувствительностью при использовании сред *Bactec 12B* или *13A*, однако для получения окончательных результатов требуется 1–2 недели. 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 x2 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 при неэффективности ВААРТ можно назначить третий препарат – рифабутин в дозе 300 мг/сут внутрь (доза должна быть скорректирована с учетом принимаемых пациентом препаратов класса ННИОТ или ИП, см. www.cdc.gov/tb/topic/TBHIVcoinfection/default.htm).
  - Альтернативная схема: азитромицин 500–600 мг/сут + этамбутол 15 мг/кг/сут внутрь ± рифабутин.
  - Альтернативными «третьими препаратами» могут быть: 1) левофлоксацин 500 мг внутрь x1 раз в сутки; 2) ципрофлоксацин 500–750 мг внутрь x2 раза в сутки; 3) моксифлоксацин 400 мг x1 раз в сутки; 4) стрептомицин 1 г в/в или в/м x1 раз в сутки; 5) амикацин 10–15 мг/кг/сут в/в.
  - ВААРТ: 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.
- **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*. Польза от продолжения терапии макролидом при выявленной резистентности *in vitro* не доказана. 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 по лечению 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*, http://AIDSinfo.nih.gov).

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 не посев. Обнаружение возбудителя в крови через 4–8 недель от начала терапии свидетельствует о неэффективности проводимого лечения. Необходимо отличать неэффективность терапии 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,

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

в качестве «третьего препарата» могут назначаться левофлоксацин, ципрофлоксацин, стрептомицин и амикацин, однако данных, подтверждающих их эффективность, крайне мало (*NEJM* 1996; 335:377; *CID* 1997; 25:621; *JID* 1993; 168:112).

- **Лекарственные взаимодействия кларитромицина:** AUC кларитромицина повышается 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%). Тем не менее, 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 x2 раза в сутки.
- **Рифабутин** назначают в дозе 300–600 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. табл. 5.68 и табл. 6.8).
- **Чувствительность возбудителя *in vitro*** следует определять к кларитромицину и азитромицину 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; см. также *Antimicrob Ag Chemother* 1999; 43:2869). Результаты другого крупного сравнительного исследования эффективности азитромицина в дозе 600 мг/сут и кларитромицина в дозе 500 мг x2 раза в сутки (оба препарата назначались в комбинации с этамбутолом) показали одинаковую эффективность этих препаратов (*CID* 2000; 31:1254).
- **Неэффективность лечения:** необходимо назначить не менее двух новых препаратов, которые активны против возбудителя *in vitro* из числа следующих: этамбутол, рифабутин, стрептомицин, амикацин, фторхинолон. 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).
- **Комбинация трех препаратов:** сравнительное исследование эффективности схем кларитромицин + этамбутол и кларитромицин + этамбутол + рифабутин показало отсутствие каких-либо преимуществ назначения третьего препарата, за исключением снижения вероятности формирования резистентности к кларитромицину (*CID* 1999; 28:1080; *CID* 2003; 37:1234). В качестве третьего препарата обычно назначают рифабутин; также можно назначить фторхинолон (моксифлоксацин, левофлоксацин или ципрофлоксацин), амикацин или стрептомицин. Добавление третьего препарата следует рассматривать при плохом прогнозе в отношении продолжительности жизни или высоком риске формирования резистентности: высокой концентрации MAK в крови (>200 КОЕ/мл) или невозможности добиться восстановления иммунной системы. Выбор пре-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

парата основывается на результатах определения чувствительности возбудителя *in vitro*. (Клинических данных, указывающих на полезность данной рекомендации, очень мало.)

- **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.

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 ВААРТ у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$, хорошим иммунологическим ответом на ВААРТ с повышением количества лимфоцитов CD4 до уровня >100 мкл$^{-1}$ и хорошим вирусологическим ответом (*Lancet* 1998; 351:252; *JAIDS* 1999; 20:122; *Ann Intern Med* 2000; 133:447; *CID* 2004; 38:1159); 2) клинические проявления: лихорадка и, как правило, очаговый воспалительный процесс, обычно шейный лимфаденит, но может развиваться также медиастинальный лимфаденит (средостения), мезентериальный лимфаденит (брыжейки), перикардит, остеомиелит, подкожные абсцессы, инфекционное поражение ЦНС, гранулема печени, абсцесс грудного отдела позвоночника, 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 ВААРТ на период исследования, у которых количество лимфоцитов CD4 было менее 100 мкл$^{-1}$. Основными клиническими проявлениями МАК-инфекции у таких пациентов были периферический лимфаденит, очаги инфекции в грудной полости и очаги инфекции и брюшной полости. Медиана количества лимфоцитов CD4 до начала ВААРТ 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. 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 ВААРТ.
- 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 chelonae: рекомендации ATS/IDSA 2007 г. (*Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367)

Лечение: кларитромицин (2 г/сут) или азитромицин (250 мг/сут) в комбинации с амикацином (10-15 мг/кг/сут) не менее 4 месяцев (при тяжелой форме) или 6 месяцев (при поражении костей). Цефокситин 12 г/сут в течение не менее 2 недель.

Mycobacterium fortuitum: рекомендации ATS/IDSA 2007 г. (*Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367)

ЛЕЧЕНИЕ: *M. fortuitum*, как правило, чувствительна к большому количеству пероральных препаратов, в том числе к кларитромицину и азитромицину, фторхинолонам, доксициклину

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

и миноциклину и сульфонамидам. Все штаммы чувствительны к амикацину, цефокситину и имипенему. Назначают два препарата, исходя из результатов исследования чувствительности микроорганизма *in vitro*. Лечение продолжают до получения отрицательных результатов посевов мокроты в течение года (при поражении легких) или не менее 4 месяцев (при поражении костей и мягких тканей).

Mycobacterium genavense (*Am J Clin Pathol* 2001; 116:225)

ЛЕЧЕНИЕ: большинство штаммов чувствительны к кларитромицину, амикацину, рифамицинам, фторхинолонам, стрептомицину и макролидам. Оптимальные схемы лечения не утверждены (рекомендации ATS/IDSA 2007 г, *Am J Respir Crit Case Med* 2007; 175:347). Обычно предпочтительны схемы с кларитромицином (*AIDS* 1993; 7:1357)

Mycobacterium gordonae: рекомендации ATS/IDSA 2007 г. (*Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367)

- **Схема выбора:** изониазид + рифампин + клофазимин или кларитромицин.
- **Альтернативные схемы:** может быть эффективен стрептомицин.
- **Дополнительные сведения.** Диагностическая ценность: в большинстве случаев выделение штаммов обусловлено контаминацией образцов биоматериала (*Dermatology* 1993; 187:301; *AIDS* 1992; 6:1217: *Antimicrob Ag Chemother* 1992; 36:1987).

Mycobacterium haemophilum: рекомендации ATS/IDSA 2007 г. (*Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367)

Клинические проявления: кожная форма и диссеминированная форма (*Ann Intern Med* 1994;120:118). Клинический опыт ограничен (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:114; *Tuberculosis* 2004; 84:341).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** изониазид + рифампин + этамбутол.
- **Альтернативные схемы:** кларитромицин, доксициклин, ципрофлоксацин и амикацин активны *in vitro*.

Mycobacterium kansasii: рекомендации ATS/IDSA 2007 г. (*Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367)

- **Схема выбора:** изониазид 5 мг/кг/сут (максимальная доза 300 мг/сут) внутрь + этамбутол (15 мг/кг/сут) + рифампин (10 мг/кг/сут) или рифабутин в дозе, скорректированной в зависимости от применяемого одновременно ИП или ННИОТ. При диссеминированной форме заболевания критерии прекращения терапии включают стабильный уровень лимфоцитов CD4 >100 мкл$^{-1}$ в течение года, отсутствие симптомов заболевания и продолжительность приема препаратов не менее года. При легочной форме инфекции условием для прекращения терапии служат отрицательные результаты посевов мокроты в течение года. Инфекция *M. kansasii*, резистентной к рифампину: назначить схему лечения из трех препаратов на основании результатов определения чувствительности возбудителя *in vitro*, выбрав препараты из следующего перечня: кларитромицин или азитромицин, моксифлоксацин, этамбутол, сульфаметоксазол или стрептомицин.
- **Дополнительные сведения**
  - Опыт лечения ВИЧ-инфицированных пациентов: вторая по частоте после МАК-инфекции среди нетуберкулезных микобактериальных инфекций у больных СПИДом (*JAIDS* 1991; 4:516; *Ann Intern Med* 1991; 114:861; *HIV Med* 2004; 431; *CID* 2003; 37:584).
  - Необходимы данные о чувствительности микроорганизма *in vitro*. Большинство штам-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

мов устойчивы к изониазиду, но его обычно включают в схему терапии, несмотря на небольшое количество данных о его эффективности. Все штаммы устойчивы к пиразинамиду.

- Восстановление иммунной системы: сообщалось о развитии лимфаденопатии шейных и медиастинальных лимфоузлов, остеомиелите и артрите, вызванных *M. kansasii* в течение первых 3 месяцев ВААРТ.

Mycobacterium malmoense

- **Клинические проявления**: кавернозное поражение легких, поражение ЦНС (*CID* 1993; 16:540; *J Clin Microbiol* 1996; 34:731; *Eur Respir J* 2003; 21:478).
- **Схемы выбора:** кларитромицин или азитромицин, рифабутин, этамбутол и ципрофлоксацин.

Mycobacterium scrofulaceum

ЛЕЧЕНИЕ

- **Клинические проявления**: наиболее типичное проявление инфекции — шейный лимфаденит, при котором выполняется хирургическое удаление лимфоузлов (*CID* 2007; 44:1057).
- **Предпочтительные методы лечения:** хирургическое удаление лимфоузлов.
- **Альтернативные схемы лечения:** кларитромицин, азитромицин, рифабутин ± стрептомицин, циклосерин + сульфонамиды.

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; *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. 63). Стандартный метод диагностики активного туберкулеза легких — исследование трех проб ут-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ренней 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). Специфичность исследования мазка зависит от распространенности микобактерий MAK-комплекса в местной воде (*J Clin Microbiol* 1998; 36:1046), однако в большинстве случаев выявление кислотоустойчивых бактерий у пациентов с ВИЧ-инфекцией свидетельствует о наличии туберкулеза даже в регионах с высокой распространенностью микобактерий MAK-комплекса (*CID* 1998; 19:334). Метод амплификации нуклеиновых кислот (АНК) (Gen-Probe *Amplified MTD Test;* Roche *Amplicor MTB Test*) обладает большей чувствительностью, чем мазок на кислотоустойчивые бактерии (80% по сравнению с 50%), и большей специфичностью для *M. tuberculosis*, он позволяет исследовать образцы напрямую и ускоряет идентификацию микобактерий, как в мазках, так и в посевах, но это дорогостоящий тест (100 долл. за набор для проведения одного исследования). На сегодняшний день его рекомендуется использовать при положительных результатах мазков на кислотоустойчивые бактерии или в случаях получения ложноотрицательных результатов (с учетом клинических данных) (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2020; *MMWR* 2000; 49:593). При милиарном туберкулезе результаты посевов мокроты положительны только в 25% случаев, в то время как посевы или мазки на кислотоустойчивые бактерии из других тканей и биологических жидкостей могут с большей вероятностью дать положительный результат, например, мазки и посевы крови могут быть положительны в 50–60%. Определение чувствительности возбудителя: все выделенные культуры микобактерий следует проверить на чувствительность к пяти препаратам первого ряда: изониазиду, рифампину, этамбутолу, пиразинамиду и стрептомицину. Туберкулиновые кожные пробы часто дают ложноотрицательный результат, вероятность которого находится в обратной зависимости от количества лимфоцитов CD4. Например, ложноотрицательные результаты туберкулиновых проб 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).

ЛЕЧЕНИЕ: см. табл. 6.4–6.10. Источник: *Официальные стандарты лечения туберкулеза, разработанные ATS, CDC и IDSA* (*Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603; http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm; *Lancet ID* 2007; 6:710 и клинические стандарты DHHS 2008 г. 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. Лечение должно проводиться под медицинским контролем («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) (см. табл. 6.4) (*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 (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 months) при туберкулезном поражении ЦНС, а также при поражении костей и суставов (*MMWR* 2003; RR 11:1).
- **Возьмите на заметку**
  - DOT: результаты лечения значимо улучшаются при применении «усиленной стратегии

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

DOT», когда больной не только получает противотуберкулезные препараты под медицинским контролем, 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.
- Рифампин/рифабутин: единственный противотуберкулезный препарат первого или второго ряда, вступающий в значимые лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами.
- Дозы: завершение очередной фазы терапии происходит после получения пациентом определенного количества доз противотуберкулезных препаратов (см. табл. 6.4), 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. табл. 6.4). 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.

- **Начало лечения ВИЧ-инфекции:** рекомендации CDC/ATS:

1) Продолжать начатую ранее антиретровирусную терапию, скорректировав ее с учетом лекарственных взаимодействий с рифамицинами.*
2) стараться не начинать одновременно противотуберкулезную терапию и ВААРТ; всегда начинать сначала противотуберкулезную терапию, присоединяя ВААРТ через некоторое время, в зависимости от количества лимфоцитов CD4:
   - CD4 <100 мкл$^{-1}$: начать АРТ через 2 недели после начала противотуберкулезной терапии, скорректировав дозы препаратов с учетом лекарственных взаимодействий.*
   - CD4 100–200 мкл$^{-1}$: начать АРТ через 2–8 недель после начала противотуберкулезной терапии, скорректировав дозы препаратов с учетом лекарственных взаимодействий.*
   - CD4 >200-350 мкл$^{-1}$: начать АРТ через >8 недель после начала противотуберкулезной терапии или отложить начало АРТ до завершения курса противотуберкулезной терапии. Если в схему противотуберкулезной терапии входит рифамицин, необходимо скорректировать дозы препаратов с учетом лекарственных взаимодействий.

- **Беременность** (см. табл. 6.10)

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 K (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.

* Существуют следующие варианты назначения ВААРТ одновременно с рифамицинами: 1) назначить EFV-содержащую схему ВААРТ, 2) назначить ИП-содержащую схему ВААРТ и заменить рифампин на рифабутин, или 3) AZT/3TC/ABC.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Фторхинолоны: вообще говоря, не рекомендованы к применению во время беременности, поскольку вызывают артропатию у неполовозрелых животных, однако в Регистре случаев приема препаратов во время беременности содержится информация более чем о 400 случаев приема фторхинолонов во время беременности, при этом не было зарегистрировано каких-либо последствий для плода (*Obstet Gynec* 2006; 107:1120).
- 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 ВААРТ 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 входящих в диагностические критерии СПИДа 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 испытания 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).
- **Лекарственно-устойчивый туберкулез**: тактика лечения не зависит от наличия ВИЧ-инфекции.
  - Резистентность к изониазиду: отменить изониазид и назначить RIF/PZA/EMB x 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.
  - Резистентность к изониазиду и рифамицинам (множественная лекарственная устойчивость или МЛУ-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.
- **Чрезвычайно устойчивый туберкулез (ЧЛУ-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 ЧЛУ-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). Среди этих 53 пациентов у всех,

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

кому проводилось тестирование на ВИЧ, результат был положительным. 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 ЧЛУ-ТБ удалось добиться ответа на терапию, включавшую от 4 до 6 препаратов, в том числе циклосерин, аминогликозид и фторхинолон (*NEJM* 2008; 359:563). В недавно опубликованной статье о больных туберкулезом ВИЧ-инфицированных пациентах, у которых развился ЧЛУ-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.
  - Симптоматика: типично клиническое ухудшение и нарастание изменений на рентгенограмме; появляется высокая температура, лимфаденопатия, увеличение очагов в ЦНС, массивные выпоты в серозных полостях, возникающие обычно через 1–3 месяца после начала АРТ (*Arch Intern Med* 2002; 162:97; *Chest* 2001; 120:193). Необходимо исключить другие причины, особенно неэффективность лечения туберкулеза и лимфому.
  - Теоретический анализ исходов лечения, в котором учитывались риск развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы, токсичность лекарственных препаратов, отсутствие антиретровирусной терапии у больных СПИДом, показал, что наименьшие показатели смертности достигаются при раннем начале ВААРТ у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ (*JAIDS* 2007; 44:229).
  - Клинические проявления: воспалительный синдром восстановления иммунной системы включает поражение легких (пневмонит, 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 воспалительным синдромом восстановления иммунной системы: начало ВААРТ в первые 6 недель противотуберкулезной терапии, низкое исходное количество лимфоцитов CD4, высокий исходный уровень вирусной нагрузки, хороший вирусологический и иммунологический ответ, внелегочная форма туберкулеза (*Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:946).
  - 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. ВААРТ и противотуберкулезную терапию продолжают (о назначении кортикостероидов см. выше). При легких и умеренных проявлениях воспалительного синдрома восстановления иммунной системы 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 веб-странице www.hivguidelines.org/GuideLine.aspx?pageID=257&guideLineID=18.

  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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 отрицательных 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

Таблица 6.4. 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.

проживать совместно с большим количеством людей или совместно с лицами с иммунодефицитом.

п

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 6.5. Противотуберкулезные препараты первого ряда: дозы

Препарат	Ежедневный прием	2 раза в неделю	3 раза в неделю
INH	5 мг/кг (300 мг)*	15 мг/кг (900 мг)* **	15 мг/кг (900 мг)*
RIF	10 мг/кг (600 мг)	10 мг/кг (600 мг)*	10 мг/кг (600 мг)*
PZA			
40–55 кг	1,0 г	2,0 г	1,5 г
56–75 кг	1,5 г	3,0 г	2,5 г
76–90 кг	2,0 г	4,0 г	3,0 г
EMB			
40–55 кг	800 мг	2000 мг	1200 мг
56–75 кг	1200 мг	2800 мг	2000 мг
76–90 кг	1600 мг	4000 мг	2400 мг

INH = изониазид; RIF = рифампин или рифабутин; PZA = пиразинамид; EMB = этамбутол

* () = максимальная доза

** Два раза в неделю только если количество лимфоцитов CD4 >100 мкл$^{-1}$

Таблица 6.6. Противотуберкулезные препараты первого ряда: побочные эффекты и контроль показателей

INH (изониазид) (см. стр. 257)	
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	Выраженность зависит от дозы препарата, 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. 313)	
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 рифамицина
Окрашивание биологических жидкостей в оранжевый цвет	Предупредить пациентов, что могут окраситься одежда и контактные линзы
Беременность	Безопасен
Лекарственные взаимодействия (см. стр. 349)	Обширны. Снижает до неэффективного уровня концентрацию оральных контрацептивов, метадона, варфарина, ингибиторов протеазы; см. www.cdc.gov/tb/topic/treatment/default.htm (Отдел по борьбе с туберкулезом, CDC)
Контроль лабораторных показателей	Не требуется

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 6.6. Противотуберкулезные препараты первого ряда: побочные эффекты и контроль показателей (*продолжение*)

PZA (пиразинамид) (см. стр. 303)	
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. 226)	
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 или почечная недостаточность.

Таблица 6.7. Противотуберкулезные препараты второго ряда

Рифабутин	300 мг (половина стандартной дозы рифампина) (см. табл. 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 6.8. 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	Пациентам с массой тела >60 кг можно назначить EFV в дозе 800 мг/сут
NVP	RIF — стандартная доза	Уступает EFV по вирусологической активности против ВИЧ при одновременном применении с RIF (*JAMA* 2008; 301:530). Не назначать одновременно.
ETR*	RBT 300 мг/сут	Если ETR + DRV/r или SQV/r — не назначать одновременно.
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
Антагонист рецепторов CCR5		
MVC	RIF 600 мг x2 раза в сутки RBT 300 мг x1 раз в сутки	Доза MVC — 600 мг x2 раза в сутки** Доза MVC — 300 мг x2 раза в сутки**
Ингибитор интегразы		
RAL	RIF — стандартная доза	RBT — также стандартная доза

* Данные ограничены для ETR + SQV/r, ETR/DRV/r, TPV/r.

** При одновременном применении с ингибитором изофермента 3A системы цитохрома P450 назначать MVC в дозе 150 мг x2 раза в сутки одновременно с RBT и в дозе 300 мг x2 раза в сутки одновременно с RIF.

Таблица 6.9. 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 табл. 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*

INH = изониазид; RIF = рифампин или рифабутин

* Немедленно начать введение дексаметазона в дозе 0,3–0,4 мг/кг/сут в/в с последующим снижением дозы в течение 6–8 недель, перед выпиской из больницы перевести пациента на пероральный прием препарата. Альтернативная схема: преднизон в дозе 1 мг/кг/сут в течение 3 недель с последующим снижением дозы в течение 3 недель.

Таблица 6.10. 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.

INH = изониазид; RIF = рифампин или рифабутин; PZA = пиразинамид; EMB = этамбутол

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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 6.11. Почечная недостаточность

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)

INH = изониазид; RIF = рифампин или рифабутин; PZA = пиразинамид; EMB = этамбутол

Таблица 6.12. Печеночная недостаточность

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 Стрептомицин/EMB, фторхинолон/другой препарат второго ряда в течение 18–24 месяцев

INH = изониазид; RIF = рифампин или рифабутин; PZA = пиразинамид; EMB = этамбутол

- **Клинические осмотры** необходимо проводить ежемесячно. Рассказать пациенту о симптомах лекарственного гепатита, при появлении которых следует прекратить 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, RIF или PZA; на фоне приема RIF часто наблюдается диспропорцио-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

нальное 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. Рекомендуется принимать INH/RIF 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 воспалительного синдрома восстановления иммунной системы. 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. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы может вызвать парадоксальную реакцию, о которой уже упоминалось выше; этот феномен необходимо отличать от неэффективности проводимой терапии.

ТУБЕРКУЛЕЗ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. Наиболее часто возникает в первые три месяца после начала ВААРТ. Факторы риска: начало АРТ в первые 2 месяца противотуберкулезной терапии, начало АРТ при исходном количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$. Наиболее частые симптомы: высокая лихорадка, плевральные выпоты, ухудшение клинических симптомов со стороны легких и усиление воспалительных изменений в лимфоузлах, ЦНС и легких (*Medicine* 2002; 81:213; *JID* 2006; 53:357; *AIDS* 2004; 18:1615). Лечение зависит от клинической картины и обычно симптоматическое: нестероидные противовоспалительные средства при нетяжелых проявлениях и преднизон (1 мг/кг/сут) с постепенным снижением в течение 1–2 недель при тяжелом течении ВСВИС.

ЛЕЧЕНИЕ ЛАТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (см. стр. 64)

Mycobacterium xenopi

ЛЕЧЕНИЕ

- **Клинические проявления**: узелковое поражение легких (*CID* 1997; 25:206).
- **Схема выбора:** рифампин, этамбутол и стрептомицин.

Nocardia asteroides

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Для нокардиоза типично образование узелков, инфильтратов и полостей в легких. Клинические проявления стерты, заболевание прогрессирует медленно. Для установления диагноза необходимо обнаружить *Nocardia* в бронхиальном секрете. Очень важно в направлении на анализ указать необходимость модифицированной окраски мазка

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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:** сульфадиазин или трисульфапиридин 3–12 г/сут внутрь или в/в не менее 6 месяцев (доза должна подбираться таким образом, чтобы концентрация препарата в плазме крови через 2 часа после приема составляла 100–150 мг/л) или ТМП-СМК (ТМП 5–15 мг/кг/сут) внутрь или в/в.
- **Альтернативные схемы**
  - Миноциклин 100 мг внутрь х 2 раза в сутки не менее 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. раздел «ТМП-СМК», стр. 343).
  - 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 терапевтического уровня), 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

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. *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). Инфекция обычно развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл$^{-1}$. Характерными клиническими проявлениями служат лихорадка, кашель, одышка, истощение, поражение кожи (папулезная сыпь ± пупкообразное вдавление в центре; элементы похожи на контагиозный моллюск) и поражение различных органов: печени (гепатомегалия, боли в животе, повышение активности щелочной фосфатазы), костного мозга (цитопения) и (или) лимфаденопатия. На рентгенограммах грудной клетки обнаруживаются диффузные легочные инфильтраты: сетчато-очаговые (ретикуло-нодулярные), очаговые (узелковые или нодулярные), альвеолярные или инфильтраты с образованием мелких полостей.

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). В мазках обнаруживают овальные клетки дрожжевого грибка, некоторые с характерной перегородкой в

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций*, www.AIDSinfo.nih.gov).

- **Схемы выбора**
  - Тяжелое течение заболевания: амфотерицин B 0,6 мг/кг/сут в течение 2 недель, затем итраконазол в растворе для приема внутрь 200 мг x2 раза в сутки в течение 10 недель, затем 200 мг/сут (*CID* 1998; 26:1107).
  - Легкое и среднетяжелое течение заболевания: итраконазол 200 мг внутрь x2 раза в сутки в течение 8 недель.
  - ВААРТ: одновременно начать ВААРТ.
- **Поддерживающая терапия:** итраконазол 200 мг/сут внутрь в течение всей жизни (*NEJM* 1998; 339:1739). В «*Руководстве NIH/CDC/IDSA 2008 г. 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 x2 раза в сутки однократно, затем 200 мг x2 раза в сутки) (*Am J Trop Med Hyg* 2007; 77:350).
  - По данным исследований чувствительности возбудителя *in vitro*: хорошая чувствительность к амфотерицину B, кетоконазолу, итраконазолу, миконазолу и 5-фторурацилу (*J Mycol Med* 1995; 5:21; *Antimicrob Ag Chemother* 1993; 37:2407).
  - Итраконазол превосходит по эффективности флуконазол (*Antimicrob Ag Chemother* 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 ВААРТ и рассмотреть возможность применения вориконазола.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — см. раздел «JC вирус»

Pneumocystis jiroveci (P. carinii) *
(*NEJM* 2004; 350:2487; *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:31)

Пневмоцистная пневмония

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 (A-a 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

* *P. carinii* была переименована в *P. jiroveci*, но для обозначения пневмоцистной пневмонии в англоязычной литературе сохранилась аббревиатура PCP (**P**neumo**C**ystis **P**neumonia) (*Emerg Infect Dis* 2002; 8:891).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 иммунофлуоресцентные 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 низким количеством лимфоцитов CD4 и у пациентов, не получавших химиопрофилактику пневмоцистной пневмонии. У больных пневмоцистной пневмонией возбудитель продолжает обнаруживаться в мазках в течение нескольких недель после окончания курса лечения, другие методы диагностики также могут продолжать показывать положительный результат (*NEJM* 2004; 350:2487), поэтому лечение можно начинать до забора образцов биоматериала для исследований.

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) x3 раза в сутки). Если терапию 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 те-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

рапии (преднизон 40 мг внутрь х 2 раза в сутки 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, разделить на 3 приема) в течение 21 дня (стандартная доза для пациента с массой тела 70 кг – 320/1600 мг (2 таблетки по 160/800 мг) х3 раза в сутки)
- **Альтернативные схемы: легкое или среднетяжелое течение**
  - Дапсон 100 мг/сут внутрь + ТМП 5 мг/кг х3 раза в сутки в течение 21 дня.
  - Атоваквон 750 мг внутрь х2 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 ВААРТ. Сообщалось о развитии пневмоцистной пневмонии как проявления воспалительного синдрома восстановления иммунной системы, но такие случаи крайне редки (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:847; *CID* 2002; 35:491) и их сложно диагностировать, поскольку часто применяющиеся для лечения пневмоцистной пневмонии кортикостероиды могут уменьшать проявления ВСВИС или оказывать лечебный эффект при ВСВИС.

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

- 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).
- 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Специалисты пока не пришли к единому мнению по поводу начала ВААРТ 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). Описан случай развития острой дыхательной недостаточности у пациента на фоне восстановления иммунной системы (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:847). В исследовании ACTG 164 сравнивались результаты немедленного и отсроченного начала ВААРТ у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, у которых на момент обращения за медицинской помощью была ОИ, входящая в диагностические критерии СПИДа. У большинства пациентов (63%) была пневмоцистная пневмония, и наилучшие результаты были получены у пациентов, которым была немедленно начата ВААРТ (медиана начала ВААРТ 12 дней против медианы 45 дней) (16-я конференция CROI, 2008 г., тезисы 142).
- 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. 62–63.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Улучшение наступает медленно, обычно на 3–5 день лечения. При наличии подозрения о неэффективности ТМП-СМК данный препарат можно отменить только после 4–8 дней 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). 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 стероиды.

Pseudomonas aeruginosa

ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина + положительные результаты посевов, полученных из стерильных в норме тканей. 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:** аминогликозид (амикацин или тобрамицин) + беталактам, обладающий активностью в отношении псевдомонад (цефтазидим, цефоперазон, цефепим, тикарциллин, имипенем, пиперациллин). Следует отметить, что два препарата назначают при эмпирическом лечении для расширения спектра действия; при получении результатов теста на чувствительность возбудителя к антибиотикам достаточно назначить один активный *in vitro* препарат. Продолжительность лечения составляет не менее 14 дней.
- **Выбор антибиотика исходя из результатов теста на чувствительность:** монотерапия беталактамом, обладающим активностью в отношении псевдомонад (цефтазидимом, цефепимом, пиперациллином), карбапенемом (имипенемом, дорипенемом, меропенемом), ципрофлоксацином, левофлоксацином, аминогликозидом или колистином.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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*, и, при легочной инфекции, препарат, который способен проникать в жидкость, выстилающую альвеолы. Монотерапия препаратом группы фторхинолонов обычно приводит к персистирующей инфекции фторхинолон-резистентным штаммом.

Rhodococcus equi

Обзор 67 случаев инфекций, вызванных *Rhodococcus equi*, показал, что у пациентов развивалась подострая легочная инфекция с инфильтратами, выявляемыми на рентгенограммах легких; абсцедирование наблюдалось у 45 пациентов. Медианное значение количества лимфоцитов CD4 составило 35 мкл$^{-1}$ (*Chest* 2003; 123:1). *R. equi* обнаруживался в посевах крови в 50–80% случаев, в мокроте — в 50% случаев (*CID* 2002; 34:1379).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:** ванкомицин 2 г/сут в/в или имипенем 2 г/сут в/в, обычно в комбинации с рифампином 600 мг/сут внутрь, или ципрофлоксацином 750 мг внутрь 2 раза в сутки, или эритромицином внутрь или в/в в течение не менее 2 недель, затем переходят на пероральный прием препаратов в течение 6 месяцев. В лечении больных очень важную роль играет ВААРТ (*Chest* 2003; 123:1).
- **Дополнительные сведения**
  - Лечение необходимо назначать с учетом чувствительности микроорганизма к антибиотикам. Чаще всего отмечается чувствительность к фторхинолонам, ванкомицину, аминогликозидам (амикацину), имипенему, эритромицину и рифампину. Резистентен *in vitro* к препаратам пенициллинового и цефалоспоринового ряда (*CID* 2002; 34:1379; *Chest* 2003; 123:1).
  - Иногда на основании результатов определения чувствительности *in vitro* применяются другие препараты: тетрациклины, клиндамицин 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 ВААРТ.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Прогноз до применения ВААРТ был неудовлетворительным (*Medicine* 1994; 73:119). Прогноз лечения антибактериальными препаратами на фоне восстановления иммунной системы — благоприятный. При отсутствии или неэффективности ВААРТ в 30–40% случаев заболевание переходит в хроническую форму или заканчивается летальным исходом.

2009 © 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.

ЛЕЧЕНИЕ (*CID* 2001; 32:331)

- **Схема выбора.** Легкое течение и количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$: ципрофлоксацин 500–750 мг внутрь х2 раза в сутки или 400 мг в/в х2 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 рецидивирующей септицемии: 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 х2 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.
  - Течение заболевания носит рецидивирующий характер; 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 х2 раза в сутки на протяжении нескольких месяцев или ТМП-СМК (ТМП 5 мг/кг/сут) в/в или ТМП-СМК 160/800 мг внутрь х2 раза в сутки. Показания к назначению поддерживающей терапии, рекомендации в отношении схем и продолжительности такой терапии пока определены не в полной мере.

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, составляет 13, и этот показатель не зависит от наличия ВИЧ-инфекции (*Ann Intern Med* 2008; 148:409). Тем не менее, в других публикациях указывается, что ВИЧ-инфекция с низким количеством лимфоцитов CD4 представляет собой фактор риска для MRSA-инфекции (*Int J STD AIDS* 2007; 18:521). Этот штамм 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, отлич-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ной 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**
  - **Парентерально:** 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 1 г в/в каждые 12 часов. Альтернативные препараты включают линезолид 600 мг х2 раза в сутки в/в или внутрь и даптомицин 4 мг/кг/сут в/в. При тяжелых инфекциях, вызванных MRSA, доза ванкомицина должна быть подобрана таким образом, чтобы минимальная концентрация препарата (концентрация препарата в крови перед введением очередной дозы) составляла 15–20 мкг/мл. Линезолид является препаратом выбора для лечения пневмоний, 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.** 1) Посевы с определением чувствительности к антибиотикам. Большинство изолятов штамма USA 300 резистентны к метициллину и чувствительны ко многим другим антибиотикам, включая ТМП-СМК, клиндамицин, тетрациклин и аминогликозиды. 2) Хирургическое вскрытие фурункулов. 3) Если принято решение о назначении антибиотиков, рекомендуется назначить ТМП-СМК или доксициклин; клиндамицин можно назначить при условии чувствительности к нему штамма *in vitro* и отрицательном результате теста на индуцируемую резистентность (D-теста). 4) Меры инфекционного контроля включают перевязку ран и тщательное соблюдение правил гигиены рук. Польза от интраназального применения мупироцина не установлена, поскольку у большинства пациентов MRSA не обнаруживается на слизистой оболочке носа. Тем не менее, он может присутствовать на других участках тела, поэтому некоторые специалисты рекомендуют ежедневные обработки раствором *Hibiclens* (хлоргексидина) или другим аналогичным антисептиком (*JAMA* 2008; 299:1149). Пациентам с множественными рецидивирующими абсцессами кожи, вызванными *S. aureus*, часто назначают поддерживающую терапию ТМП-СМК или клиндамицином.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Дополнительные сведения**
  - Фторхинолоны: перед применением необходимо определить чувствительность к ним возбудителя *in vitro.* К фторхинолонам резистентны 10–30% штаммов MSSA и 90% нозокомиальных штаммов MRSA. Сообщалось о случаях формирования резистентности.
  - При эндокардите трехстворчатого клапана: оксациллин или нафциллин 2 г в/в каждые 4 часа ± гентамицин 1 мг/кг каждые 8 часов в течение 2 недель; если количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ или при осложненном течении: оксациллин или нафциллин 2 г в/в каждые 4 часа + гентамицин 1 мг/кг каждые 8 часов в течение первых 3–5 дней.
  - При эндокардите трехстворчатого клапана, вызванного MRSA: ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 4–6 недель; предпочтительнее назначать нафциллин/оксациллин в течение 4 недель (*CID* 2001; 33:120).
  - Наиболее тяжелые инфекции, вызванные MRSA, следует лечить в/в ванкомицином, линезолидом или даптомицином. Линезолид обычно является препаратом выбора для лечения пневмонии. Доза ванкомицина должна быть подобрана таким образом, чтобы минимальная концентрация препарата (концентрация препарата в крови перед введением очередной дозы) составляла 15–20 мкг/мл. Стандартная доза даптомицина для лечения тяжелых инфекций составляет 6 мг/кг (до 10 мг/кг).

Streptococcus pneumoniae

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. На фоне ВИЧ-инфекции 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). В ходе проведенного на Тайване клинического исследования было выявлено существенное снижение частоты пневмококковой пневмонии и бактериемии среди ВИЧ-инфицированных, вакцинированных *Пневмоваксом* (*Vaccine* 2004; 22:2006). 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. 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. 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).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Препараты выбора:** пенициллин, амоксициллин, цефотаксим, цефтриаксон (см. «Дополнительные сведения») или фторхинолоны (при установленной или предполагаемой резистентности к пенициллину): левофлоксацин или моксифлоксацин.
- **Альтернативный препарат:** макролид.
- **Дополнительные сведения**
  - 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 доксициклину–6%, к левофлоксацину–1% (*Antimicrob Ag Chemother* 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, по-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

этому 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 and 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). Переход с в/в введения на пероральный прием препаратов возможен после наступления клинического улучшения, стабилизации показателей жизненно важных функций и газов крови, если 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. 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). Исследование СМЖ методом ПЦР на *T. gondii* обладает специфичностью >96%, но только 50% чувствительностью (*CID* 2002; 34:103). После окончания курса лечения результат ПЦР становится отрицательным. *T. gondii* можно обнаружить в биоптате мозга с помощью окраски гематоксилин-эозином или иммунопероксидазой, 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* 2002; 34:103).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 6.13. Лечение токсоплазменного энцефалита (Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 г. по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков; http://AIDSinfo.nih.gov)

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 x2 раза в сутки ▫ Пириметамин + лейковорин (в указанных выше дозах) + атоваквон 1500 мг внутрь x2 раза в сутки во время еды ▫ Атоваквон 1500 мг внутрь x2 раза в сутки во время еды ▫ Атоваквон 1500 мг внутрь x2 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) + лейковорин 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).
  - Альтернативные схемы: миноциклин или доксициклин, кларитромицин + пириметамин или доксициклин в комбинации с пириметамином (и лейковорином), сульфадиазин или кларитромицин (*Antimicrob Ag Chemother* 1995; 39:276; *Scand JID* 1993; 25;157); азитромицин (*AIDS* 2001; 15:583); кларитромицин (*Antimicrob Ag Chemother* 1991; 35:2049); атоваквон, (*CID* 2002; 34:1243); ТМП-СМК (*Antimicrob Ag Chemother* 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

и атоваквон + пириметамин обеспечивают эффективную профилактику пневмоцистной пневмонии; схема пириметамин + клиндамицин не способна предотвратить пневмоцистную пневмонию.

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. 65–66.

Treponema pallidum

Сифилис: рекомендации CDC (*MMWR* 2006; 55:21)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Стадии**
  - 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. Первичный сифилис** – исследование отделяемого язвы методом микроскопии в темном поле или методом прямой иммунофлуоресценции. **Поздний сифилис** (вторичный, третичный и латентный) – нетрепонемные тесты (VDRL или RPR) + трепонемный тест (FTA-ABS). Титры антител, определенные в нетрепонемных тестах, коррелируют с активностью заболевания. Результаты тестов RPR и VDRL могут быть атипичными у пациентов с ВИЧ-инфекцией, однако трепонемные тесты дают одинаковые результаты как у ВИЧ-инфицированных пациентов, так и у не инфицированных ВИЧ. Значимыми считаются изменения титров антител, определенных при помощи RPR или VDRL, более чем в 4 раза (2 разведения); изменения титра антител отражают активность заболевания и ответ на терапию. Трепонемные тесты обычно остаются положительными в течение всей жизни; их результат не зависит ни от активности заболевания, ни от ответа на терапию. Диагноз **нейросифилиса** устанавливается на основании результатов исследования СМЖ, в которой обнаруживается мононуклеарный плеоцитоз (>5 лейкоцитов в 1 мл), умеренное повышение содержания белка и/или положительный результат VDRL. VDRL с СМЖ специфична, но не чувствительна, FTA-ABS с СМЖ чувствительна, но не специфична. Установить диагноз нейросифилиса часто бывает очень сложно из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов VDRL с СМЖ и плеоцитоза (5–15 моноцитов в 1 мл), который может быть интерпретирован как проявление ВИЧ-инфекции. Если не удается исключить диагноз нейросифилиса, пациенту следует назначить соответствующее лечение (*MMWR* 2004; 53[RR-15]:28).

ПОКАЗАНИЯ К ЛЮМБАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ: (1) неврологические нарушения, нарушения зрения и слуха; (2) неэффективность проводимого лечения (см. ниже); (3) симптомы третичного сифилиса; 4) поздний латентный сифилис. Некоторые специалисты рекомендуют проводить люмбальную пункцию всем ВИЧ-инфицированным с латентным сифилисом, или при титре антител в RPR ≥ 1:32, или при количестве лимфоцитов CD4 <350 мкл$^{-1}$ (*CID* 2004; 38:1001; *JID* 2004; 189:369).

ЛЕЧЕНИЕ

- Первичный, вторичный и ранний латентный сифилис (менее года): бензатин пенициллин G 2,4 млн Ед в/м однократно. В некоторых руководствах при лечении сифилиса у ВИЧ-инфицированных рекомендуется вводить бензатин пенициллин G 2,4 млн Ед в/м трижды с недельным интервалом.
- Наблюдение: клинический осмотр и серологические тесты через 3, 6, 9, 12 и 24 месяца. Критерии неэффективности лечения: 1) появление новых симптомов сифилиса;

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

2) четырехкратное увеличение титра антител в тесте RPR или VDRL; 3) отсутствие четырехкратного снижения титра антител в тесте RPR или VDRL в течение 24-месячного периода наблюдения. При неэффективности лечения: повторить курс лечения позднего латентного сифилиса или… (раздел будет доработан в следующем издании)

Таблица 6.14. 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

7. ПОРАЖЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ЛЕГКИХ

Дилатационная кардиомиопатия (*NEJM* 1998; 339:1093)

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 ВИЧ клеток миокарда (*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. В ходе продольных (лонгитудинальных) исследований, проведенных до начала эпохи ВААРТ, признаки кардиомиопатии выявлялись у 6–8% пациентов (*Eur Heart J* 1992; 13:1452; *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 68:234). Показатель заболеваемости в проспективном исследовании составила 16/1000 пациенто-лет (*NEJM* 1998; 339:1093). Тем не менее, по данным скрининговых эхокардиографических исследований, диастолическая дисфункция левого желудочка развивается у значительно большего количества пациентов; вероятность ее обнаружения зависит от степени тяжести иммунодефицита (*Heart* 1998; 80:184). С наступлением эпохи ВААРТ частота возникновения кардиомиопатии уменьшилась приблизительно в 7 раз (*Wein Klin Wocheuschr* 2008; 120:77; *Am Heart J* 2006; 151:1147).

СИМПТОМЫ: застойная сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, цианоз, 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: ФВ <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)

- **ВААРТ:** по возможности, схема ВААРТ не должна включать зидовудин. Результаты одного исследования показали, что ВААРТ 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 x2 раза в сутки с постепенным повышением дозы (максимально до 20 мг x2 раза в сутки).
- **Альтернативные препараты**: каптоприл 6,25 мг x3 раза в сутки с постепенным повышением дозы (максимально до 50 мг x3 раза в сутки) или лизиноприл 10 мг в сутки с постепенным повышением дозы (максимально до 40 мг в сутки).
- **Если симптомы сохраняются,** добавить мочегонное средство – гидрохлортиазид 25–50 мг/сут, или фуросемид 10–40 мг/сут (до 240 мг x2 раза в сутки), или спиронолактон 25 мг/сут (до 50 мг x2 раза в сутки).
- **При отсутствии эффекта от проводимой терапии:** дигоксин 0,125-0,25 мг/сут.
- **Другие подходы:** лечение артериальной гипертензии, гиперлипидемии; отказ от употребления алкоголя и кокаина; отмена зидовудина; некоторые специалисты рекомендуют прием пищевых добавок, содержащих карнитин и (или) селен, в случае дефицита этих веществ.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Поражение сердечно-сосудистой системы вследствие приема антиретровирусных препаратов (см. стр. 128–133)

Легочная гипертензия

(см. *Adv Cardiol* 2003; 40:197; *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 177:108)

ПАТОГЕНЕЗ: возможно, существует генетическая предрасположенность (*Ann NY Acad Sci* 2001; 946:82)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. Развивается нечасто (0,5%); зависимость от количества лимфоцитов CD4 достоверно не установлена. Гистологические изменения такие же, как при первичной легочной гипертензии (*Chest* 1991; 100:1268). Более поздние исследования не выявили снижения заболеваемости (0,5%) в эпоху ВААРТ (*Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:108).

СИМПТОМЫ. Основной симптом – одышка при физической нагрузке. Другие симптомы – боль в груди при физической нагрузке, обморок, кашель, кровохарканье и быстрая утомляемость.

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 методом допплеровской эхокардиографии, 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 (как правило, заболевание прогрессирует, несмотря на лечение)

- **ВААРТ**. По результатам некоторых исследований, на фоне ВААРТ состояние больных резко улучшается (*CID* 2004; 38:1178); однако результаты других исследований это не подтверждают (*CID* 2004; 39:1549).
- **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).
- **Мочегонные**
- **Антикоагулянт (перорально)**
- **Силденафил** 25 мг/сут. Повышать дозу на 25 мг каждые 3–4 дня до 25 мг х4 раза в сутки (*AIDS* 2001; 15:1747; *AIDS* 2002; 16:1568; *NEJM* 2000; 343:1342). Учитывайте лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами.

Инфекционный эндокардит трехстворчатого клапана

(тематический обзор с научно обоснованными рекомендациями по лечению Американской кардиологической ассоциации, Circulation 2005; 111:3167)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. По результатам продольного (лонгитудинального) исследования, включавшего 2529 ПИН, которые наблюдались в течение 16 469 пациенто-лет, инфекционный эндокардит у ВИЧ-инфицированных развивается в 4 раза чаще (13,8/1000 пациенто-лет по сравнению с 3,3/1000 пациенто-лет) (*JID* 2002; 185:1761).

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ. Эндокардит следует заподозрить у ПИН с лихорадкой, возникшей без видимой причины. Только у трети больных эндокардитом выслушивается шум в сердце, а у двух третей больных нет клинических симптомов заболевания сердца (*Rev Infect Dis* 1986; 8:374). Потребление инъекционных наркотиков в наибольшей степени увеличивает риск возникновения рецидивирующего инфекционного эндокардита нативных

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

клапанов (*Rev Infect Dis* 1988; 10:1163). Поражение трехстворчатого клапана происходит в 50–80% случаев (*Cardiol Clin* 2003; 21:167). У 75–85% пациентов с эндокардитом трехстворчатого клапана на рентгенограммах грудной клетки обнаруживаются признаки эмболии (*Medicine* 1983; 62:170). Шум регургитации, усиливающийся на вдохе, выслушивается только примерно у трети больных (*Rev Infect Dis* 1986; 8:374). Примерно у двух третей больных обнаруживаются признаки внеклапанных очагов инфекции (*Cardiol Clin* 2003; 21:167). У 50–80% больных возбудителем эндокардита является *S. aureus,* однако при эндокардитах левых отделов сердца зеленящий стрептококк и золотистый стафилококк высеваются с равной частотой. Частота эндокардитов, вызванных *P. aeruginosa*, не превышает 14% (*Adv Intern Med* 1977; 22:21). Частота излечения при эндокардите правых отделов, вызванном *S. aureus*, достаточно высокая, >85%. Смертность выше среди пациентов с симптоматической ВИЧ-инфекцией (*Circulation* 2005; 111:e394). Анализ 58 случаев инфекционного эндокардита в 2006 году подтвердил снижение частоты возникновения эндокардитов у ВИЧ-инфицированных в эпоху ВААРТ; у большинства пациентов наблюдался выраженный иммунодефицит, и в течение года наблюдения 52% пациента умерли (*JAIDS* 2006; 43:426)

ДИАГНОСТИКА

- Критерии Университета Дьюка:
- ***Точный диагноз***: соответствие либо двум основным критериям, либо одному основному и трем дополнительным критериям, либо пяти дополнительным критериям;
- ***Предположительный диагноз***: соответствие либо одному основному и одному дополнительному критериям, либо трем дополнительным критериям (*Am J Med* 1994; 96:200; *CID* 2000; 30:L33).
- **Основные критерии:** 1) обнаружение возможного возбудителя ИЭ в посевах ≥2 раздельно взятых образцов крови или персистирующая бактериемия и 2) наличие эхокардиографических признаков поражения эндокарда или появление нового шума клапанной регургитации.
- **Дополнительные критерии:** 1) ПИН или наличие других предрасполагающих факторов; 2) температура >38°C; 3) сосудистые проявления; 4) иммунологические нарушения; 5) бактериемия, не соответствующая основным критериям, и 6) изменения на эхокардиограмме, не соответствующие основным критериям (*Am J Med* 1994; 96:200).

ЛЕЧЕНИЕ (рекомендации Американской кардиологической ассоциации, *Circulation* 2005; 111:3167)

- **Чувствительные к оксациллину *S. aureus*:** нафциллин или оксациллин в дозе 12 г/сут в течение 6 недель. К этой терапии можно добавить гентамицин в дозе 3 мг/кг/сут (разделить на 2–3 введения) в течение 3–5 дней. «Короткий курс» лечения эндокардита: оксациллин или нафциллин (в указанной выше суточной дозе) в течение 2 недель. Этот курс рекомендуется назначать больным с эндокардитом правых отделов сердца, у которых нет почечной недостаточности, внелегочных метастатических очагов инфекции, поражения аортального или митрального клапана, менингита и т. д. Эффективность двухнедельного курса лечения доказана результатами многих исследований, в том числе результатами исследования, в котором доля ВИЧ-инфицированных ПИН среди участников составляла более 70% (у большинства из них количество лимфоцитов CD4 превышало 300 мкл$^{-1}$), а также результатами исследования с участием больных с вегетациями более 10 мм в диаметре (*CID* 2001; 33:120; *Ann Intern Med* 1996; 125:969). Примечание: доказательства того, что добавление препарата группы аминогликозидов улучшает результаты короткого или длительного курсов терапии, минимальны (*CID* 2003; 36:615).
- **Резистентные к оксациллину *S. aureus*:** ванкомицин 30 мг/кг/сут (разделить на 2 введения) с последующей коррекцией дозы ванкомицина до достижения минимальной концентрации препарата в плазме крови ≥15 мкг/мл. Рекомендуется длительная терапия, поскольку ванкомицин, по-видимому, менее эффективен в отношении как чувствительных, так и резистентных к оксациллину штаммов золотистого стафилококка (*CID* 2001; 33:120). Меньшая эффективность гликопептидов предположительно объясняется низкой микробицидной активностью, недостаточным проникновением в эндокард клапанов и повышенной скоростью выведения препаратов у ПИН (*Cardiol Clin* 2003; 21:167). Как и в случае с те-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

рапией бета-лактамами, доказательства того, что добавление препарата группы аминогликозидов улучшает результаты лечения эндокардита ванкомицином, минимальны (*CID* 2003; 36:615).

- **Лечение инфекционного эндокардита, вызванного чувствительными к оксациллину *S. aureus*, при аллергии на пенициллин:** возможные схемы лечения:
  - Цефазолин 6 г/сут в течение 6 недель при отсутствии анафилактоидных реакций в анамнезе
  - Ванкомицин по указанной выше схеме, однако следует учитывать, что по эффективности он уступает бета-лактамам
  - Курс десенсибилизации к пенициллину
- **Непереносимость ванкомицина или недостаточный ответ на проводимое лечение:** даптомицин 6 мг/кг/сут в/в
- **Хирургические методы лечения:** протезирование клапанов у ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуется низким операционным риском и хорошим долгосрочным прогнозом при условии успешного наркологического лечения (*Ann Thorac Surg* 2003; 76:478).

БОЛЕЗНИ КОЖИ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ. При анализе 897 историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов, направленных на консультацию к дерматологу (Балтимор, 1996–2002 гг.), было установлено, что наиболее распространенные поражения кожи у ВИЧ-инфицированных включают фолликулит (18%), остроконечные кондиломы (12%), себорею (11%), ксеродермию (10%), дерматофитоз (7%), бородавки (7%), гиперпигментацию (6%) и узелковую почесуху (6%) (*J Am Acad Dermatol* 2006; 54:581). Большинство этих заболеваний наблюдались у пациентов с низким количеством лимфоцитов CD4 (фолликулит, идиопатический кожный зуд, узелковая почесуха, моллюск и себорея). Особенно часто пациенты жаловались на кожный зуд, которому не удавалось найти причину («идиопатический кожный зуд»); предположительно он обусловлен нарушением регуляции иммунной системы и иногда сопровождается эозинофилией (*JID* 1996; 54:266).

Бациллярный ангиоматоз

(*Arch Intern Med* 1994; 154:524; *Dermatology* 2000; 21:326; CID 2005; 40:S154) (см. стр. 354–355)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Папулы, узелки, образования на ножке и бородавки. Сначала появляются красные или пурпурные папулы, которые постепенно превращаются в узелки или в образования на ножке. Это сосудистые образования, которые при травме обильно кровоточат. Как правило, выявляется один или несколько очагов поражения, однако их число может достигать нескольких сотен. Дифференциальный диагноз проводится с саркомой Капоши, старческой ангиомой, гемангиомой, пиогенной гранулемой, дерматофибромой. В биоптате кожи обнаруживается дольчатая пролиферация сосудов с воспалением; окрашивание срезов серебром по методу Вартина-Старри позволяет выявить типичные микроорганизмы в виде мелких скоплений черных палочек. Можно выполнить серологическое обследование (иммунофлюоресцентный анализ и ИФА). Титр антител >1:256, определенный при помощи иммунофлюоресцентного анализа, как правило, свидетельствует об острой инфекции.

Криптококкоз

(*CID* 2000; 30:652) (см. стр. 362–365)

ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ: диссеминированная форма криптококкоза (воротами инфекции обычно служат легкие).

ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ: узелки, папулы, пустулы или изъязвления на коже; могут напоминать контагиозный моллюск. Чаще всего локализуются на лице, шее, волосистой части головы.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ДИАГНОСТИКА. Тест на криптококковый антиген в сыворотке крови обычно положителен. В биоптатах кожи, окрашенных метенамином серебра по Гомори, обнаруживаются типичные инкапсулированные почкующиеся дрожжевые клетки; посевы также положительны. Всем пациентам, у которых был обнаружен криптококковый антиген в сыворотке крови или получен положительный результат посева на *C. neoformans*, показана люмбальная пункция.

ЛЕЧЕНИЕ. При отрицательном результате исследования СМЖ на криптококковый антиген назначают флуконазол 400 мг/сут внутрь в течение 8 недель, затем 200 мг/сут. Тактику лечения при обнаружении антигенов возбудителя в СМЖ см. на стр. 362–363.

Эпидермофитии (дерматомикозы)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: грибковые инфекции кожи, волос и ногтей.

ВОЗБУДИТЕЛИ: *Tinea rubrum, T. mentagrophytes, M. canis, E. floccosum, T. tonsurans, T.verrucosum, T. soudanense* (*Candida* вызывает типичные поражения ногтей и кожи), *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*) вызывает разноцветный лишай. (Примечание: *Candida* и *M. furfur* не относятся к дерматофитам.)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Дерматомикоз стоп (tinea pedis).** Зуд, шелушение, трещины и мацерация кожи межпальцевых промежутков. Часто наблюдается сопутствующие дистрофические изменения ногтевых пластинок. Может развиваться поражение кожи стопы и поражение по типу «мокасин» ± поражение межпальцевых промежутков. У всех пациентов наблюдается покраснение кожи в межпальцевых промежутках, сопровождающееся зудом ± трещины, распространение очагов поражения на прилегающие участки кожи и ногти, типично шелушение («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 выделения возбудителя из материала, полученного при соскобе, на среде Сабуро.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Онихомикоз:** местное лечение, как правило, неэффективно.
  - **Схемы выбора**: тербинафин (*Ламизил*), 250 мг в сутки в течение 8 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 (торговое название — *Споранокс*): 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 сердечную мышцу, 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 от 2 недель (паховый дерматомикоз) до 4 недель (дерматомикоз стоп):
  - Клотримазол* (*Лотримин*), 1% крем или лосьон x2 раза в сутки
  - Эконазол (*Spectazole*** [*Спектазол*]), 1% крем x1–2 раза в сутки

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Кетоконазол (*Низорал*), 2% крем x1 раз в сутки
- Миконазол* (*Monostat-Derm*** [*Моностат-дерм*]), 2% крем x2 раза в сутки
- Бутенафин (*Mentax*** [*Ментакс*]), 1% крем
- Тербинафин* (*Ламизил*), 1% крем или гель x1 или x 2 раза в сутки
- Толнафтат* (*Тинактин*), 1% крем, гель, присыпка, раствор или аэрозоль x2 раза в сутки

* Отпускаются без рецепта.

** Торговые названия, не зарегистрированные в России. — *Прим. пер.*

- **Плохо подающееся терапии, хроническое или обширное поражение:** тербинафин 250 мг x1 раз в сутки в течение 2–4 недель; итраконазол, 100–200 мг x1 раз в сутки в течение 2–4 недель. Гризеофульвин (высокодисперсная форма) 250–500 мг x2 раза в сутки. Гризеофульвин следует применять только в случае неэффективности других схем лечения.

Лекарственная сыпь

*(*см. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:826)

ПАТОГЕНЕЗ. Чаще всего возникает на фоне приема антимикробных препаратов (в особенности сульфаниламидов [ТМП-СМК]), бета-лактамов, противосудорожных препаратов, ННИОТ, а также фосампренавира и дарунавира, в состав молекул которых входит сульфокомпонент.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Наиболее часто наблюдаются кореподобные, эритематозные высыпания, как правило, сопровождающиеся зудом ± субфебрильной температурой; сыпь появляется обычно в первые 2 недели приема препарата, который больной 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: элементы красного цвета, с четким контуром, высыпания сопровождаются сильным зудом.
- 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 (стр. 172) и невирапине (стр. 320).
- 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; смертность – 50% (*NEJM* 1994; 331:1272).

ЛЕЧЕНИЕ. При развитии тяжелой кожной реакции с выраженной симптоматикой следует прекратить прием препарата, вызвавшего данную реакцию (информацию о ТМП-СМК см. на стр. 381–382).

- Зудящие неосложненные лекарственные сыпи: антигистаминные препараты, местно противозудные средства и кортикостероиды.
- Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз: тяжелые формы лечат как ожоги + поддерживающая терапия; кортикостероиды не показаны (*Cutis* 1996; 57:223).
- Любой препарат, вызвавший синдром Стивенса–Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, следует отменить и никогда не возобновлять его прием. При развитии реакции гиперчувствительности на абакавир или невирапин препарат следует также отменить и никогда не возобновлять его прием. Для ТМП-СМК разработан протокол десенсибилизации.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Фолликулит

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. При анализе 897 историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов, направленных на консультацию к дерматологу (Балтимор, 1996–2002 гг.) 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).

ЭТИОЛОГИЯ. 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. Папуло-пустулезные элементы на лице, туловище и конечностях; обычно сопровождаются сильным зудом, что приводит к появлению расчесов; характерны частые обострения и спонтанные ремиссии; обычно развивается при количестве лимфоцитов CD4 50–250 мкл$^{-1}$. При восстановлении иммунитета может наблюдаться обострение фолликулита (*J Dermatol Venereal* 2001; 5:430).

ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина и биопсия: воспалительная реакция в фолликулах ± разрушение фолликулов и формирование абсцессов. Окрашивание биоптата специальными красителями, например, реактивом Шиффа (PAS-реакция) или берлинской лазурью, может помочь обнаружить возбудитель. При эозинофильном фолликулите обнаруживается множество эозинофилов, разрушающих стенки волосяных фолликулов, и эозинофильные абсцессы. Посевы содержимого пустул могут выявить рост *S. aureus*.

ЛЕЧЕНИЕ зависит от этиологии.

- *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 ПУВА-терапия (*NEJM* 1988; 318:1183; *Arch Dermatol* 1995; 131:360).
- Общее: антигистаминные препараты (высокие дозы, препараты разных классов одновременно) для облегчения симптомов.

Фурункулез (см. *Staphylococcus aureus,* стр. 404)

Инфекция вирусом простого герпеса (*CID* 2005; 40:S167) (см. стр. 372)

Опоясывающий лишай (см. стр. 375)

Саркома Капоши (СК) (см. стр. 417)

Узловатая почесуха (*Int J Dermatol* 1999; 37:401)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ: часто наблюдается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$.

ЭТИОЛОГИЯ. Согласно результатам проведенного в Уганде исследования, в ходе которого пациентам выполнялась биопсия кожи, большинство случаев узловатой почесухи было вызвано укусами насекомых; исследователи предложили переименовать данное заболевание, назвав его «почесуха ВИЧ-инфицированных, вызванная укусом насекомого» (*JAMA* 2004; 292:2614).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: «зудящие волдыри»: гиперпигментированные папулы и узелки до 1 см в диаметре с гиперкератозом. 90% элементов располагается выше линии, соединяющей соски. Основным беспокоящим больного симптомом является сильный зуд, приводящий к появлению расчесов. Признаками постоянного кожного зуда, заставляющего больного постоянно расчесывать кожу, служат хроническая лихенификация пораженных участков кожи, очаги гиперпигментации, линейные эрозии, изъязвления и рубцы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ проводится с кондиломами, осложненными формами фолликулитов, глубокими грибковыми инфекциями, перфорирующими дерматозами.

ДИАГНОЗ ставится на основании характерной клинической картины; может потребоваться биопсия. Типичная гистологическая картина: плотные периваскулярные и интерстициальные инфильтраты, содержащие эозинофилы (*JAMA* 2004; 292:2614).

ЛЕЧЕНИЕ. Необходимо разорвать порочный круг: зуд→царапины → лихенификация → усиление зуда. Применяют 1) сильнодействующие кортикостероидные препараты местно с наложением сверху давящих повязок; 2) гидроксизин 10–25 мг/сут на ночь или доксепин 10–25 мг/сут на ночь; 3) 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)

ВОЗБУДИТЕЛЬ: *Sacroptes scabiei* (клещ).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: 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, размерами 0,4 x 0,3 мм, с 8 лапками. Его можно различить невооруженным глазом, но, поскольку клещи располагаются в чесоточных ходах, необходимо сделать соскоб пораженного участка кожи и поместить материал под покровное стекло; при 10-кратном увеличении прекрасно видны как сами клещи, так и их яйца.

ЛЕЧЕНИЕ. Курс лечения одновременно с больным должны пройти все члены семьи, проживающие с больным, и лица, вступавшие с ним в контакт.

- **Перметрин (5% крем)** (*Элимит*) 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 члены семьи, проживающие с больным, даже если у них нет симптомов чесотки. Для обработки взрослого человека обычно достаточно одного тюбика крема «*Элимит*» (30 г).
- **Линдан (1%)** (*Kwell* [*Квелл*]): 30 мл лосьона или 30 г крема наносится тонким слоем на все тело, начиная с шеи; через 8 часов препарат смывают. Линдан дешевле *«Элимита»*, но к нему в редких случаях наблюдается резистентность, а также у него больше побочных эффектов.
- **Ивермектин** (*Стромектол*) 200 мкг/кг внутрь, повторить через 2 недели (*NEJM* 1995; 333:26). Не является препаратом выбора для лечения неосложненных случаев.
- **Высыпания и зуд** могут сохраняться в течение 2 недель после лечения. Об этом следует предупреждать пациентов.
- **Одежда и постельное белье**, которые использовались в последнее время, должны подвергнуться обеззараживанию путем машинной стирки в горячей воде и сушки горячим воздухом или химчистки.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Для уменьшения зуда:** гидроксизин (*Атаракс*) или дифенгидрамин (*Бенадрил*, димедрол).
- **Крустозная чесотка (корковая или норвежская чесотка).** Больной 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

ВОЗБУДИТЕЛЬ: обычно в очагах поражения обнаруживается дрожжевой грибок *Pityrosporum*, но при себорее у ВИЧ-инфицированных он может не играть основной роли (*J Am Acad Dermatol* 1992; 27:37).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: эритематозные бляшки без четких границ, покрытые жирными корочками, располагающиеся на волосистой части головы, на лице, за ушными раковинами, в области грудины, в подмышечных областях и, иногда, в паховых областях.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ проводят с псориазом и дерматомикозами.

ДИАГНОЗ ставится на основании типичных клинических проявлений.

ЛЕЧЕНИЕ

- **ВААРТ**: течение ухудшается при снижении количества лимфоцитов CD4 и улучшается на фоне ВААРТ.
- **Кортикостероиды местно:** используются препараты умеренного (триамцинолон 0,1%) или слабого действия (дезонид 0,05%); для лечения дерматита на лице применяется гидрокортизон 2,5% ± 2% крем кетоконазола. Препараты наносятся дважды в день до исчезновения эритемы.
- **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*), которые применяются ежедневно, или шампуни с кетоконазолом, которые применяются 2 раза в неделю. Намылить, подержать пену в течение 5 минут, затем смыть.

БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Потеря аппетита, тошнота, рвота

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ: побочные действия лекарственных препаратов (особенно АРВ препаратов, антибиотиков, опиатов и НПВС), депрессия, патология ЦНС, заболевания ЖКТ, гипогонадизм, беременность, лактацидоз, острый гастроэнтерит.

ВААРТ. 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 зидовудина.

ОБСЛЕДОВАНИЕ: при отсутствии очевидной связи с приемом лекарственных препаратов диагностическое обследование может включать определение уровня лактата; определение уровня тестостерона натощак утром; обследование ЖКТ (ФГДС, КТ) и ЦНС (КТ или МРТ головы). Может потребоваться временное прекращение АРТ или замена одного препарата в составе схемы АРТ.

ЛЕЧЕНИЕ зависит от причины, вызвавшей эти симптомы.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Анорексия**
  - Мегестрола ацетат (*Мегейс*) 400–800 мг 1 раз в сутки. При его применении прибавка в весе происходит в основном за счет отложения жира. Может снижать уровень тестостерона (иногда мегестрола ацетат приходится назначать в комбинации с тестостероном). На фоне приема мегестрола может повышаться уровень глюкозы в крови.
  - Дронабинол (*Маринол*) 2,5 мг x2 раза в сутки; производное каннабинола, содержащегося в марихуане. При его применении прибавка в весе происходит в основном за счет отложения жира.
- **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 x2 раза в сутки внутрь или в/м; дронабинол 2,5–5 мг внутрь x2 раза в сутки; ондансетрон (*Зофран*) 0,2 мг/кг в/в или в/м.
  - Необходимо отметить, что производные фенотиазина (*Компазин, Галдол, Тиган* и *Реглан*) могут вызывать дистонию. Эффективность *Зофрана* доказана только при лечении побочных эффектов химиотерапии онкозаболеваний; его стоимость составляет 16,64 долл. за 4 мг. Метоклопрамид предпочтительнее дименгидрината, оксазепама и ондансетрона.
  - Чрескожная эндоскопическая гастростомия (ЧЭГ): может потребоваться ЧЭГ для введения питательных веществ и лекарственных препаратов, в том числе АРВ препаратов, входящих в схему ВААРТ.

Афтозный стоматит

ЭТИОЛОГИЯ неизвестна.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ: герпетическая инфекция (ВПГ); ЦМВ-инфекция; изъязвления слизистой, обусловленные побочными эффектами лекарственных препаратов; при незаживающих язвах рекомендуется выполнить биопсию.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Легкой степени:** язвы <1 см в диаметре, обычно заживают самостоятельно в течение 10–14 дней.
- **Тяжелой степени:** язвы >1 см в диаметре, глубокие, заживают долго, болезненны и могут мешать больному принимать пищу и препараты (*AIDS* 1992; 6:963; *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1996; 81:141).

ЛЕЧЕНИЕ

- **ВААРТ:** на фоне ВААРТ возможно резкое улучшение течения афтозного стоматита (*Int J Infect Dis* 2006; 11:278).
- **Местно (нанесение препарата на очаги поражения) x2–4 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/сут внутрь в течение 1–2 недель, затем постепенно снижать дозу (*Am J Clin Dermatol* 2003; 4:669)
  - Колхицин 1,5 мг/сут (*J Am Acad Dermatol* 1994; 31:459)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Дапсон 100 мг/сут
- Пентоксифиллин (*Трентал*) 400 мг внутрь х3 раза в сутки во время еды
- Талидомид, 200 мг/сут 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. 369. Применение талидомида строго ограничено, но он характеризуется высокой эффективностью (*NEJM* 1997; 337:1086; *CID* 1995; 20:250; *JID* 1999; 180:61; *Arch Derm* 1990; 126: 923; *Spec Care Dentist* 2005; 25:236).

Кандидозный стоматит и фарингит (см. стр. 355)

Острая диарея

(Диагноз острой диареи ставится, если у больного неоформленный или жидкий 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 учреждениях 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, а количество бактериальных возбудителей кишечных инфекций составляет 1115 (*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 нелфинавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир и диданозин (лекарственная форма, содержащая 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 х2 раза в сутки; псиллиум 1 чайная ложка х1–2 раза в сутки или 2 брикетика х1–2 раза в сутки; овсяные отруби 1500 мг х2 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: МАК-инфекция, *Salmonella.*
  - Посев кала на *Salmonella, Shigella, C. jejuni, Vibrio, Yersinia, E. coli* 0157.
  - Анализ кала на токсины А и В *C. difficile* или на цитотоксины.
  - 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**
  - Обычная и контрастная рентгенография, как правило, бесполезны.
  - КТ более информативна при колите, особенно при псевдомембранозном колите. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с колитом, вызванным *C. difficile*, ЦМВ-колитом и лимфомой.
- **Эндоскопия** наиболее информативна при ЦМВ-инфекции, саркоме Капоши и лимфоме.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

CAMPYLOBACTER JEJUNI

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: обнаруживается у 4–8% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей; по данным некоторых исследователей, 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 ПРОЯВЛЕНИЯ: частый жидкий стул, может быть с примесью крови, лихорадка, количество лейкоцитов в кале может быть разным; встречается 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 x2 раза в сутки или азитромицин 500 мг внутрь x1 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. 359)

Вирусный энтерит

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: диагностируется у 15–30% ВИЧ-инфицированных с острой диареей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: острая диарея (жидкий стул), в одной трети случаев переходит в хроническую; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОСТИКА. Наиболее часто вирусный энтерит вызывают норовирусы, аденовирусы, астровирусы, пикорнавирусы, калицивирусы (*NEJM* 1993; 329:14); клинические лаборатории не располагают оборудованием для выявления этих вирусов. Норовирусная инфекция («зимняя рвотная болезнь», «зимний кишечный грипп» или «зимний вирусный гастроэнтерит») встречается наиболее часто как у ВИЧ-инфицированных, так и у лиц, не инфицированных ВИЧ.

ЛЕЧЕНИЕ. Поддерживающая терапия: регидратация; назначение препаратов, тормозящих перистальтику.

Идиопатическая диарея

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: обнаруживается у 25–40% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей.

ЭТИОЛОГИЯ: различные неинфекционные факторы; необходимо исключить побочные эффекты лекарственных препаратов (в том числе лактацидоз), погрешности в диете, синдром раздраженной кишки.

ДИАГНОЗ ставится при отрицательных результатах обследования, включая посевы кала, исследования кала на паразиты и яйца глистов и анализ кала на токсины *C. difficile*.

ЭМПИРИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ОСТРОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ДИАРЕИ

- Ципрофлоксацин 500 мг внутрь x2 раза в сутки.
- Офлоксацин 200–300 мг внутрь x2 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Хроническая диарея

(Критерием стадии СПИДа служит развитие хронической диареи — более двух эпизодов неоформленного или жидкого стула в сутки в течение 30 и более суток.)

CRYPTOSPORIDIA (см. стр. 365)

CYTOMEGALOVIRUS (см. стр. 367)

ENTAMOEBA HISTOLYTICA

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: 1–3% случаев хронической диареи у больных СПИДом, однако, вероятно, ВИЧ-инфекция не увеличивает риск амебиаза (*Am J Trop Med Hyg* 2008; 75:565).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: колит; кровавый понос; спастические боли в животе; лейкоциты в анализе кала не определяются (в кале примесь крови); часты случаи бессимптомного носительства; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОСТИКА: исследование кала на паразиты и яйца глистов. Провести дифференциальную диагностику с непатогенной *E. dispar*. В большинстве случаев положительный результат лабораторного исследования кала на *Entamoeba* spp. обусловлен обнаружением *E. dispar* (*J Clin Microbiol* 2003; 41:5041; *Lancet* 2003; 361:1025).

ЛЕЧЕНИЕ: метронидазол, 500–750 мг внутрь или в/в х3 раза в сутки в течение 7–10 дней или тинидазол 2 г/сут внутрь в течение 3 дней, затем йодохинол, 650 мг внутрь х3 раза в сутки в течение 21 дня, или паромомицин, 500 мг внутрь х4 раза в сутки в течение 7 дней.

GIARDIA LAMBLIA

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: 1–3% случаев хронической диареи у больных СПИДом (ВИЧ-инфицированные — не единственная категория лиц, восприимчивых к этой инфекции) (*Braz JID* 2008; 12:115).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: энтерит; частый жидкий стул ± синдром мальабсорбции, вздутие живота; метеоризм; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОСТИКА: обнаружение антигенов лямблий в кале.

ЛЕЧЕНИЕ: метронидазол 250 мг внутрь х3 раза в сутки в течение 5 дней или тинидазол 2 г однократно.

ISOSPORA BELLI (см. стр. 378)

MICROSPORIDIA: ENTEROCYTOZOON BIENEUSI или ENTEROCYTOZOON (SEPTATA) INTESTINALIS (см. стр. 381)

MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX (МАК-инфекция) (см. стр. 382)

Идиопатическая хроническая диарея (непатогенная)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: диагностируется у 20–30% больных СПИДом, страдающих хронической диареей и прошедших полное диагностическое обследование, включающее колоноскопию.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: обычно частый жидкий стул небольшими порциями. Диарея либо проходит самостоятельно, либо поддается лечению препаратами, тормозящими перистальтику кишечника (*Gut* 1995; 36:283). Обычно не сопровождается значительной потерей веса и часто проходит самостоятельно.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ДИАГНОСТИКА. В биоптатах обнаруживается атрофия ворсин и гиперплазия крипт; эндоскопическое обследование ЖКТ с биопсией и с последующим исследованием биоптата, в том числе методом электронной микроскопии на микроспоридий, не обнаруживает какого-либо инфекционного возбудителя диареи (*CID* 1992; 15:726). Данными гистологическими изменениями нельзя объяснить возникновение диареи, поскольку они обнаруживаются и у ВИЧ-инфицированных, у которых нет симптомов со стороны ЖКТ (*Lancet* 1996; 348:379). Если у пациента персистирующая диарея с большим количеством каловых масс и не удается выявить возбудителя, следует исключить саркому Капоши или лимфому.

ЛЕЧЕНИЕ: поддерживающая терапия (частый прием пищи небольшими порциями, щадящая диета, из рациона необходимо исключить кофеин и лактозу); атропин/дифеноксилат (*Ломотил*), лоперамид (*Имодиум*); пищевые добавки. Рекомендуется безглютеновая диета.

Эзофагит: см. табл.7.1

Таблица 7.1. Поражение пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов

	Кандидоз	ЦМВ-эзофагит	Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ	Афтозные язвы
См. также	Стр. 355	Стр. 370	Стр. 372	Стр. 420
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 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 ▪ Гистологическое исследование биоптата + выделение культуры вируса позволяет поставить точный диагноз. 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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), другие 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 альтернативными противогрибковыми препаратами.

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 герпетическое поражение (вирусом простого герпеса), и совсем редко поражение пищевода может быть вызвано туберкулезом, *M. avium*, гистоплазмозом, *P. jiroveci*, криптоспоридиозом, саркомой Капоши или лимфомой.

БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Дифференциальный диагноз при патологических измененных ПФП у ВИЧ-инфицированных (*JAMA* 2004; 292:243)

ГЕПАТИТ

- **Вирусный гепатит А:** острая инфекция (*CID* 2001; 32:297)
- **Обострение вирусного гепатита В** (у носителей HBsAg): (см. стр. 428)
  1. Отмена TDF, 3TC, FTC (*J Hepatol* 1998; 29:306; *JID* 2002; 186:23).
  2. Возникновение резистентности вируса гепатита В к FTC или 3TC, реже к TDF
  3. Восстановление иммунной системы.
- **Вирусный гепатит С** (см. стр. 432).

ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ ИЛИ ДРУГИМИ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ (*JAIDS* 2001; 27:4426).

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ НЕВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ: алкогольный и неалкогольный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит, гемохроматоз, саркоидоз.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ацетаминофена (*CID* 2004; 38:565), антиретровирусных препаратов (см. стр. 133, а также далее), изониазида, статинов и т. д.

РЕАКЦИЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ: фенитоин, абакавир, ТМП-СМК, невирапин.

ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ, ВКЛЮЧАЯ МАК-ИНФЕКЦИЮ И ЦМВ-ИНФЕКЦИЮ (*Am J Gastroenterol* 1988; 83:1)

- **ВААРТ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГЕПАТИТ**
- Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (*JAIDS* 2001; 27:426; *CID* 2004; 38:S65) (см. стр. 444).
- Лекарственный гепатит на фоне приема невирапина (см. стр. 289).
- 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; у ВИЧ-инфицированных носителей вируса гепатита С риск в 2 раза выше (*CID* 2002; 34:831; *JAMA* 2000; 283:74; *Hepatology* 2002; 35:182). Факторами риска развития ле-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

карственного гепатита также являются почечная недостаточность и тромбоцитопения (*JAIDS* 2006; 43:320).

- Жировая дистрофия печени (стеатоз): чаще всего развивается на фоне приема d4T, реже на фоне приема AZT и ddI; обычно сочетается с лактацидозом (см. стр. 125).

Коррекция доз антиретровирусных препаратов: см. табл. 7.2

Таблица 7.2. Коррекция доз антиретровирусных препаратов у пациентов с печеночной недостаточностью

Класс антиретровирусных препаратов	Коррекция доз АРВ препаратов*
НИОТ	ABC — ШЧП 5–6: 200 мг x2 раза в сутки: ШЧП >7: противопоказан
ННИОТ	EFV — применять с осторожностью; NVP — нет данных, однако не назначать при среднетяжелой и тяжелой печеночной недостаточности; ETR — стандартная доза при ШЧП <10; при ШЧП 10 нет данных
ИП	ATV — ШЧП 7–9: 300 мг x1 раз в сутки; ШЧП 10 противопоказан; DRV – противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности; FPV — ШЧП 5–8: 700 мг x2 раза в сутки; >9: противопоказан; IDV – 600 мг каждые 8 часов при легкой и среднетяжелой почечной недостаточности; LPV/r, NFV, RTV и SQV: рекомендации по коррекции доз отсутствуют, при печеночной недостаточности применять с осторожностью
Ингибиторы слияния	ENF — рекомендации по коррекции дозы отсутствуют
Антагонисты рецепторов CCR5	MVC — рекомендации по коррекции дозы отсутствуют; при печеночной недостаточности концентрация препарата в крови повышается
Ингибиторы интегразы	RAL — коррекция дозы не требуется

* На основании аннотаций, вкладываемых в упаковку препаратов; ШЧП = шкала Чайлда-Пью (см. стр. 154)

Холангиопатия у больных СПИДом (*Dig Dis* 1998; 16:205)

ЭТИОЛОГИЯ. Если удается выявить возбудителя, то наиболее часто обнаруживается *Cryptosporidium* (см. стр. 408). Также холангиопатию могут вызывать микроспоридии, ЦМВ и *Cyclospor*a. 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 ВААРТ. Лечение также зависит от причины заболевания. Если обнаружен возбудитель — необходимо лечить соответствующую инфекцию (ЦМВ, *Cyclospor*a). Обычно выполняется механическое расширение суженных желчных протоков и/или папиллотомия.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Вирусные гепатиты

Таблица 7.3. Вирусные гепатиты

Тип	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 А есть у 40–50% населения в целом ▪ Острое течение: 50% случаев	15–50 дней	▪ Острая инфекция: IgM к вирусу гепатита А ▪ О перенесенном гепатите А или проведенной вакцинации против гепатита А свидетельствует факт наличия антител к вирусу гепатита А (IgG)	▪ Фульминантный гепатит (молниеносная форма) с летальным исходом в 0,6% случаев; у больных сочетанной инфекцией вирусами гепатитов А и С 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 В менее 10 лет назад; 3–14% населения в целом; 60–80% ПИН; 35–80% МСМ ▪ Доля лиц, у которых обнаруживается HBsAg (хронический гепатит В): 0,1–0,2% населения в целом; 6–17% МСМ; 7–10% ПИН; 13% иммигрантов из регионов с высокой распространенностью гепатита В; 6–14% 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 ▪ Хронический гепатит: 6% случаев среди населения в целом и 10–15% случаев среди больных СПИДом
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 С 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 С практически не влияет (или оказывает незначительное влияние) на величину риска прогрессирования ВИЧ-инфекции

* Среди взрослого населения США.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Гепатит B (*Hepatology* 2007; 45:507)

ДИАГНОСТИКА. Если HBsAg обнаруживается в крови пациента в течение ≥26 недель, это означает, что гепатит перешел в хроническую форму.

Таблица 7.4. Диагностика гепатита B

Статус	HBsAg	Антитела к HBsAg	Антитела к HBcAg	HBeAg	Антитела к HBeAg	Вирусная нагрузка
Инкубационный период	+	–	–	+/–	–	Низкая
Острый гепатит B	+	–	+	+	–	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

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА B. Вирус гепатита B передается так же, как ВИЧ — через кровь, половым и перинатальным путем. Первичная инфекция вирусом гепатита B 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 B (Африка, Юго-Восточная Азия и Восточная Европа). Доля носителей HBsAg среди ВИЧ-инфицированных в США и Европе составляет 6–14% (*JAIDS* 1991; 4:416; *JID* 1991; 163:1138; *Topics HIV Med* 2007; 15:163). В некоторых странах, эндемичных по гепатиту B, показатели частоты сочетанной инфекции ВИЧ и ВГВ намного выше (*AF J Med Sci* 2006; 35:337).

Течение нелеченого хронического гепатита B 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 гепатоцеллюлярного 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 B 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 B развиваются относительно редко и включают гломерулонефрит, узелковый полиартериит и васкулит.

- **ВИЧ-инфекция оказывает существенное влияние на течение гепатита B:**
  - У ВИЧ-инфицированных значительно выше риск перехода гепатита B в хроническую форму после острой инфекции (10–15%).
  - У ВИЧ-инфицированных выше уровни ДНК ВГВ и частота обнаружения HBeAg, которые являются факторами риска тяжелого повреждения печени и развития гепатоцеллюлярного 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Лечение обеих инфекций осложняется наличием у препаратов перекрестной активности и риска формирования резистентности к нуклеозидным аналогам — 3TC, FTC, TDF и ETV (энтекавиру).

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

- **Скрининговое обследование по гепатиту В:** HBsAg, антитела к HBsAg и HBcAg (см. табл 7.7).
- **Начальное обследование** (при наличии в крови HBsAg):
  - Репликация ВГВ: HBeAg, антитела к HBeAg и ДНК ВГВ
  - Показатели функции печени: АЛТ, альбумин, билирубин, протромбиновое время, клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов
  - Наличие сопутствующей инфекции: антитела к ВГС и антитела к ВГА
- **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 гепатоцеллюлярного 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 2008 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков» (http://AIDSinfo.nih.gov) таких рекомендаций нет.

ТЕРМИНОЛОГИЯ (см. табл. 7.4)

- 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 гепатоцеллюлярного рака (*J Med Virol* 2005; 77:173; *Semin Liver Dis* 2005; 25:143).
- Сероревeрсия по HBeAg: исчезновение HBeAg и появление антител к HBeAg. При моноинфекции сероревeрсия происходит с частотой примерно 10% в год; данных по сероревeрсии у ВИЧ-инфицированных с гепатитом В нет; предположительно, у таких пациентов сероревeрсия 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. табл. 7.5–7.8)

- **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. 68). В отношении пациентов, у которых обнаруживаются только антитела к HBcAg, мнения расходятся, однако некоторые специалисты рекомендуют таким пациентам вакцинацию против гепатита В (*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 ВИч-инфекцию 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Лечение гепатита В:** при наличии показаний к лечению гепатита В (см. «Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков» (http://AIDSinfo.nih.gov)) (см. ниже).
- **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. 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 2008 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков» (http://AIDSinfo.nih.gov)):
  1. HBeAg (+) + ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ
  2. HBeAg (-) + ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ
  3. Некоторые специалисты 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.

Таблица 7.5. Лечение гепатита В у ВИЧ-инфицированных (Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 года)

Категория ВИЧ-инфицированных	Лечение гепатита В
Получающие ВААРТ	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 ВААРТ 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 ВААРТ + 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 и 7.7. Рекомендации Нью-Йоркского Института по изучению СПИДа по лечению гепатита В у ВИЧ-инфицированных (июнь 2008 г.; www.hivguidelines.org)

Таблица 7.6. Показания к лечению

Рассматривать возможность лечения гепатита В при определяемой вирусной нагрузке ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл у пациентов с повышенным уровнем активности АЛТ и признаками фиброза или воспаления в биоптате печени.

Таблица 7.7. Лечение

1. Назначить ВААРТ независимо от количества лимфоцитов CD4; схема ВААРТ должна включать два препарата, обладающих активностью против вируса гепатита В.
2. 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 антиретровирусных препаратов: 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$^{-1}$. Рассмотреть возможность добавления к терапии адефовира, однако данная рекомендация спорна

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Гепатоцеллюлярный рак: при повышенном риске развития гепатоцеллюлярного 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 гепатоцеллюлярного рака
Биопсия печени	В случае откладывания начала лечения гепатита В и при сочетанной инфекции ВИЧ/ВГВ/ВГС

Таблица 7.8. Лечение гепатита В

(приведено с изменениями из *Lancet Infect Dis* 2005; 5:374; *CID* 2006; 43:904; *Gastro Hepatol* 2008; 23:699)

Препарат	ВИЧ	ВГВ	Дополнительные сведения
Интерферон* 5 МЕ/сут или 10 МЕ 3 раза в неделю в течение 16–48 недель	+	+	Ограниченный опыт применения при сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита В. У ВИЧ-инфицированных меньше частота ответа на лечение; предпочтительнее применять пегилированный интерферон (*J Virol Hepat* 2003; 10:298).
Пегинтерферон альфа 2а: 180 мкг подкожно 1 раз в неделю в течение 48 недель	+	+++	Наиболее эффективен у пациентов с HBeAg (+), АЛТ >2х ВГН и ДНК ВГВ <20 000 МЕ/мл. Возможные преимущества: возможно полное излечение от гепатита В, отсутствие риска формирования резистентности у ВИЧ или ВГВ, конечная продолжительность лечения (*NEJM* 2005; 352:2682). Недостатки: токсическое действие и индуцированное интерфероном снижение количества лимфоцитов CD4 (*Nat Med* 2008; 82:1870). Применять с осторожностью (*AIDS* 2004; 18:F21).
Энтекавир* Не получавшим ранее 3TC: 0,5 мг/сут внутрь Получавшим ранее 3TC: 1,0 мг/сут внутрь	+	++	Назначать высокую дозу (1,0 мг) получавшим или получающим 3TC пациентам и пациентам с установленной резистентностью вируса к 3TC. Для возникновения резистентности к энтекавиру необходимы три мутации: rt180M, rt204V и rt184 G/S (или rt202I, или rt250 V)) (*Antimicrob Ag Chemother* 2004; 48:3498). Эти мутации также обеспечивают резистентность к 3TC, по этой причине рекомендуется назначать более высокую дозу энтекавира пациентам, принимавшим или принимающим 3TC или FTC. Энтекавир обладает активностью против ВИЧ, способен приводить к селекции мутации M184V и не должен применяться в качестве монотерапии гепатита В у пациентов, у которых не достигнута полная супрессия репликации ВИЧ (*NEJM* 2007; 356:2614).
Адефовир* 10 мг/сут внутрь	±	++	Активен против ВИЧ, но не в применяющихся дозах. Мутации резистентности — rt236T и rt181V (*Gastroenterology* 2006; 131:1743). Эти мутации обеспечивают частичную перекрестную резистентность к TDF и 3TC. Вероятность возникновения этих мутаций существенно уменьшается, если адефовир применяется в комбинации с 3TC (*Gastroenterology* 2007; 133:1445).
Ламивудин* 300 мг/сут внутрь	++	++	YMDD-штаммы с резистентностью к 3TC/FTC возникают с частотой 21% через год от начала лечения, 30% через 2 года от начала лечения и 94% через 4 года от начала лечения (*AIDS* 2006; 20:863; *CID* 2003; 37:1678). Возникновение резистентности часто сопровождается обострением гепатита. Пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ из-за риска формирования резистентности вируса 3TC или FTC следует всегда назначать в комбинации с TDF.
Эмтрицитабин 200 мг/сут внутрь	++	++	Не одобрен FDA для лечения гепатита В. Предполагается, что FTC по активности и частоте возникновения вирусной резистентности аналогичен 3TC.
Тенофовир* 300 мг/сут внутрь	+	++	Обладает хорошей противовирусной активностью in vitro и in vivo (*NEJM* 2003; 348:177). TDF превосходит адефовир по активности против вируса гепатита В (неопределяемая вирусная нагрузка ДНК ВГВ через 48 недель лечения у 91% пациента против 56% пациентов) (*Hepatology* 2007; 46 Suppl 4:80A). Сейчас этот препарат одобрен FDA для лечения гепатита В.
Телбивудин* 600 мг/сут внутрь	—	+	Превосходит ламивудин, адефовир и энтекавир по активности против ВГВ. К сожалению, у телбивудина и ламивудина есть общие мутации резистентности, поэтому результаты применения комбинации этих препаратов в клиническом исследовании были неудовлетворительными (*Gastroenterology* 2005; 129:528). Этот препарат не обладает активностью против ВИЧ in vitro, однако клинический опыт его применения ограничен и есть опасения в отношении риска формирования резистентности (*Gastro Hepatol* 2008; 23: 699).

* Одобрен FDA для лечения гепатита В.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **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).

Гепатит С (см. *Am J Gastroenterol 2008;* 103:1283)

ДИАГНОСТИКА. Стандартным лабораторным тестом на гепатит С служит иммуноферментный анализ на антитела к вирусу гепатита С, положительные результаты которого подтверждаются обнаружением РНК ВГС; при отрицательном результате исследования на РНК ВГС его следует повторить через 6 месяцев, поскольку виремия может быть непостоянной. Ложноотрицательные результаты серологического обследования при применении тест-систем третьего поколения крайне редки; если врач подозревает гепатит С на основании повышенной активности трансаминазы, но антитела к ВГС не обнаруживаются, следует выполнить анализ на РНК ВГС (*Clin Liver Dis* 2003; 7:179). Ложноотрицательные результаты скринингового теста на антитела к ВГС наиболее часто наблюдаются при количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$. В отличие от ВИЧ, уровень вирусной нагрузки ВГС не коррелирует с темпом прогрессирования гепатита.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Самое последнее эпидемиологическое исследование распространенности вирусного гепатита С национального масштаба в США (NHANES) было проведено в 1999–2002 годах (*Ann Intern Med* 2006; 144:705). Тогда было обнаружено, 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. 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 гг., у 35% ПИН в крови обнаруживаются антитела 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, начиная со второго года употребления. Общая распространенность вирусного гепатита С составляет 3% или 170 миллионов человек. 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 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 гепатоцеллюлярного рака — 1–7% в год

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

(*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 трехкратное повышение риска развития цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярного 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 ВААРТ (*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 ВААРТ 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).

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ, ВХОДЯЩИХ В СХЕМЫ ВААРТ: см. стр. 133. 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 ВААРТ, и у пациентов, не получавших ВААРТ, 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, или 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). Пациентам с заболеваниями печени следует назначать с осторожностью TPV/r и DRV/r.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ОСНОВЫВАЕТСЯ НА СЛЕДУЮЩИХ ПОЛОЖЕНИЯХ: не установлено, способствует ли ВААРТ замедлению прогрессирования гепатита С, и также не установлено, способствует ли лечение гепатита С замедлению прогрессирования ВИЧ-инфекции (клинические стандарты DHHS 2008 г. и руководство NIH/CDC/DSA по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков) (http://AIDSinfo.nih.gov).

- 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 ВААРТ независимо от количества лимфоцитов CD4 (в рекомендациях IAS-USA по началу АРТ наличие гепатита С является относительным показанием к началу АРТ у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 > 350 мкл$^{-1}$)(*JAMA* 2008; 300:555); и 7) по возможности обследовать на гепатоцеллюлярный рак каждые 6–12 месяцев, либо выполняя ультразвуковое исследование, либо определяя уровень альфа-фетопротеина (АФП) (хотя следует отметить, что польза от измерений уровня АФП для скрининга на гепатоцеллюлярный рак не доказана).
- **Оценка тяжести вирусного гепатита С**
  - Количественное определение уровня РНК ВГС методами ОТ-ПЦР или рДНК: по результатам этого анализа нельзя сделать прогноз о развитии 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.
  - 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 гепатоцеллюлярного рака.
  - Оценка морфологических изменений паренхимы печени (стадии фиброза) включает биопсию печени (инвазивная процедура, возможны ошибки при заборе образца ткани), эластография при помощи аппарата *FibroScan* (новая методика, не везде доступна) и оценку по балльным шкалам исходя из результатов 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).
- **Показания к лечению гепатита С** (при отсутствии противопоказаний к лечению пегинтерфероном и (или) рибавирином):
  - Генотип ВГС 2 или 3
  - Генотип ВГС 1 при низком уровне РНК ВГС (<800 000 МЕ/мл)
  - Выраженный фиброз печени (мостовидный фиброз или цирроз)
  - Стабильное течение ВИЧ-инфекции без показаний к АРТ
  - Острый гепатит С (продолжительность <6 месяцев)
  - Криоглобулинемический васкулит
  - Криоглобулинемический мембранопролиферативный гломерулонефрит
  - Устойчивая мотивация к лечению гепатита С
- **Противопоказания к лечению гепатита С:**
  - Беременность или нежелание способной к зачатию женщины пользоваться надежными

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

методами предохранения от беременности
  - Обусловленный ВИЧ-инфекцией выраженный иммунодефицит без улучшения на фоне АРТ
  - Декомпенсированная печеночная недостаточность (например, коагулопатия, гипербилирубинемия, энцефалопатия, асцит), поскольку в этом случае методом выбора служит пересадка печени (при наличии соответствующих возможностей).
  - Тяжелые, неконтролируемые сопутствующие заболевания (например, рак или сердечно-сосудистая патология).
  - Тяжелая депрессия в активной фазе с суицидальными мыслями; тем не менее, после успешного психиатрического лечения таким пациентам можно проводить терапию гепатита С.
  - Выраженные отклонения показателей клинического анализа крови (например, гемоглобин <105 г/л, общее количество нейтрофилов <1000 мкл$^{-1}$, количество тромбоцитов <50 000 мкл$^{-1}$); однако после коррекции этих отклонений (например, лечения вызвавшего эти отклонения заболевания и (или) лечения гемопоэтическими факторами роста) возможно проведение терапии гепатита С.
  - Почечная недостаточность (креатинин >1,5 или клиренс креатинина <50 мл/мин), хотя у таких пациентов следует рассмотреть возможность монотерапии пегинтерфероном.
- **Цели терапии:**
  - Элиминация вируса гепатита С (не достигается в большинстве случаев).
  - Предотвращение прогрессирования фиброза печени.
- **Данные клинических исследований** показывают, что устойчивый вирусологический ответ следует диагностировать при отсутствии определяемого уровня РНК ВГС через 24 недели после окончания лечения, поскольку, по-видимому, это указывает на полную элиминацию вируса гепатита С. Это достигается в 44–73% при генотипах вируса 2 и 3 и в 14–36% случаях при генотипе 1 (см. табл. 7.9).
- **Последовательность назначения схем терапии ВИЧ-инфекции и гепатита С.** Пациентам, у которых количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$, сначала следует начать ВААРТ. Если гепатотоксические свойства препаратов ограничивают назначение ВААРТ или уровни активности АЛТ постоянно превышают удвоенное значение ВГН, то следует рассмотреть возможность проведения лечения гепатита С независимо от количества лимфоцитов CD4. При одновременном лечении обоих заболеваний не следует начинать обе схемы лечения одновременно по причине токсичности препаратов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ

- **Комплексное обследование до начала лечения**
  - Лабораторные показатели: клинический анализ крови, активность АЛТ и АСТ, креатинин.
  - 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 ВААРТ – 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.9. Лечение вирусного гепатита С

Клиническое испытание	Схема Продолжительность: 48 нед	Число испытуемых	Устойчивый вирусологический ответ* в зависимости от генотипа	
			Генотип 1	Генотипы 2 и 3
ACTG A5071 (*NEJM* 2004; 352:451)	Пегилированный интерферон альфа-2a 180 мкг подкожно 1 раз в неделю + рибавирин 600–1000 мг/сутки	66	14%	73%
APRICOT (*NEJM* 2004; 351:438)	Пегилированный интерферон (как указано выше) + рибавирин 800 мг/сутки	289	29%	62%
RIBAVIC (*JAMA* 2004; 292:2839)	Как указано выше	205	17%	44%
PRESCO (*AIDS Res Human Retroviruses* 2007; 23:972)	Пегилированный интерферон (как указано выше) + рибавирин 800–1200 мг/сутки	389	36%	72%

* Устойчивый вирусологический ответ — отрицательный результат исследования на РНК вируса гепатита С через 72 недели от начала лечения или через 24 недели после завершения курса лечения.

1. Длительность всех курсов лечения гепатита С составила 48 недель, включая лечение гепатита, вызванного вирусами генотипов 2 и 3.
2. При сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита С генотипа 1, который обнаруживается в 70% случаев, частота достижения устойчивого вирусологического ответа была значительно ниже 45–55%, т. е. частоты, которая была установлена для больных гепатитом С, не инфицированных ВИЧ (*NEJM* 2002; 347:975; Lancet 2001; 358:958). Частота устойчивого вирусологического ответа при сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита С генотипа 2 или 3 была высокой и сравнимой с частотой ответа при моноинфекции вирусом гепатита С, однако следует заметить, что продолжительность лечения при сочетанной инфекции составила 48 недель, а не 24 недели, как обычно рекомендуется для лечения пациентов с моноинфекцией вирусом гепатита С.
3. Во всех трех клинических испытаниях медианное значение количества лимфоцитов CD4 составляло 400–500 мкл$^{-1}$. Данных о пациентах с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С, у которых количество лимфоцитов CD4 было <200 мкл$^{-1}$, было недостаточно для того, чтобы сделать каких-либо определенные выводы. Проведенный в рамках клинического исследования APRICOT анализ данных подгруппы из 17 пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$ выявил хороший вирусологический ответ на терапию. Это позволило исследователям сделать вывод о том, что низкое количество лимфоцитов CD4, возможно, не является противопоказанием к началу лечения вирусного гепатита С.
4. В этих клинических испытаниях рибавирин назначался в более низких дозах (800 мг/сут), чем обычно рекомендуется (1000–1200 мг/сут). Более высокая частота вирусологического ответа в исследовании PRESCO (Peginterferon Ribavirina Espana Coinfeccion) связана с применением более высоких доз рибавирина, которые рассчитывались на основании массы тела пациентов. Результаты этого исследования послужили основой для включения в действующие клинические стандарты рекомендации о применении более высоких доз рибавирина для лечения гепатита С.
5. В трех первых клинических испытаниях, указанных выше, отсутствие снижения концентрации РНК ВГС до неопределяемой или <2 $\log_{10}$ МЕ/мл через 12 недель терапии служило прогностическим фактором неэффективности лечения; только у троих из 300 таких пациентов был достигнут устойчивый вирусологический ответ на терапию.
6. К числу препаратов, вступающих в лекарственные взаимодействия с рибавирином, относятся диданозин (лактацидоз) и зидовудин (высокий риск развития анемии).
7. Установлено, что интерферон обладает активностью против ВИЧ; на фоне терапии интерфероном у пациентов с исходно высокими уровнями вирусной нагрузки (ВИЧ) наблюдалось снижение вирусной нагрузки в среднем на 0,9 $\log_{10}$.

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С

- **Острый гепатит С:** рекомендуется монотерапия пегилированным интерфероном, поскольку она характеризуется высокой частотой устойчивого вирусологического ответа и хорошей переносимостью. Добавление к схеме терапии рибавирина не улучшает результаты лечения (*Hepatology* 2004; 39:1721; *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1283).
- **Хронический гепатит С:**

Таблица 7.10. Рекомендации по лечению вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных

Генотип	Продолжительность лечения	Пегилированный интерферон	Рибавирин
1, 4, 5, 6	48 недель	альфа-2a: 180 мкг/нед подкожно альфа-2b: 1,5 мкг/кг/нед подкожно	>75 кг: 600 мг x2 р/сут внутрь <75 кг: 400–600 мг/сут внутрь
2, 3	48 недель	См. выше	См. выше

НАБЛЮДЕНИЕ

- 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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

Гемоглобин <100 г/л — рассмотреть возможность назначения эритропоэтина или снизить дозу рибавирина на 200 мг/сут;

Гемоглобин <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 $\log_{10}$ (при инфекции вирусом генотипа 1), 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

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Примерно 10–13% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях, прекращали лечение досрочно по причине непереносимости или токсичности применяемых препаратов. Побочные эффекты терапии интерфероном включают гриппоподобные симптомы, алопецию, неврологические и психические расстройства, нарушение функции щитовидной железы, лейкопению и тромбоцитопению. Рибавирин вызывает анемию и пороки развития плода. Что касается взаимодействия с антиретровирусными препаратами, рибавирин повышает токсичность диданозина (*Gut* 2000; 47:694; *AIDS* 2000; 14:1857). Сообщалось о случае развития лактацидоза с летальным исходом, и в настоящее время применять эти препараты одновременно настоятельно не рекомендуется (*Lancet* 2001; 357:280; *AAC* 1987; 31:1613). По возможности зидовудин не следует применять одновременно с рибавирином, поскольку зидовудин увеличивает тяжесть анемии, вызываемой рибавирином.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Опыт: В 2008 году были опубликованы результаты анализа данных 11 ВИЧ-инфицированных пациентов, перенесших трансплантацию печени (*Am J Transplantation* 2008; 8:355). Из них у 6 пациентов был гепатит С, а у 5 пациентов был гепатит В. Трехлетний период наблюдения пережили 64% пациентов; выживаемость трансплантата также составила 64%. Эти данные были расценены как сопоставимые с исходами трансплантации печени у пациентов более старшего возраста, не инфицированных ВИЧ. У этих пациентов показатели количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки были стабильными. Рецидив вирусного гепатита С возник у 4 из 6 пациентов с гепатитом С. Рецидивов гепатита В среди 5 пациентов с гепатитом В не наблюдалось.

Показания к трансплантации печени в 20 научных медицинских центрах, финансируемых NIH: 1) количество лимфоцитов CD4 ≥100 мкл$^{-1}$ при отсутствии оппортунистических заболеваний, включенных в диагностические критерии СПИДа или >200 мкл$^{-1}$ при наличии заболевания, включенного в диагностические критерии СПИДа), 2) вирусная нагрузка <50 копий/мл и 3) постоянный прием одной и той же схемы ВААРТ. Противопоказаниями к трансплантации служат прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, криптоспоридиоз >1 месяца и лимфома ЦНС в анамнезе.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Панкреатит (*Am J Med* 1999; 107:78)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ: Согласно результатам анализа данных EuroSIDA, полученных с 2001 по 2006 гг., 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). Такое различие в результатах, возможно, объясняется различными применявшимися диагностическими критериями панкреатита (в анализе данных Kaiser панкреатит определялся как повышение активности липазы до уровня >4x ВГН, а в исследовании EuroSIDA анализировалась каждая медицинская карта в отдельности) (*AIDS* 2008; 22:997).

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ

- **Лекарственные препараты:** особенно часто развивается при применении диданозина и комбинации ddI + d4T ± гидроксимочевина. Может быть осложнением лактацидоза (как проявления митохондриальной дисфункции, обусловленной 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), RTV, изониазида, рифампина, LPV/r, ТМП-СМК, пентамидина, кортикостероидов, 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. Чувствительность метода колеблется от 85 до 100% (*Am J Gastroenterol* 1990; 85:356).
- **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)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

БОЛЕЗНИ КРОВИ

Анемия (см. табл. 7.11)

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. Между выраженностью анемии и продолжительностью жизни при ВИЧ-инфекции наблюдается стойкая зависимость (*JAIDS* 1998; 19:29; *CID* 2002; 34:260; *JAIDS* 2004; 37:1245). Симптомы острой кровопотери аналогичны симптомам гиповолемии: постуральное головокружение, сонливость, постуральная гипотензия, шок.

Таблица 7.11. Диагностические критерии анемии

		Мужчины	Женщины
В норме	Гематокрит %	46,0 ± 4,0	40,0 ± 4,0
	Гемоглобин (г/л)	157 ± 17	138 ± 15
	Ретикулоциты	1,6 ± 0,5	1,4 ± 0,5
	Средний объем эритроцита	88,0 ± 8,0	88,0 ± 8,0
Анемия	Гематокрит (%)	<41%	<36%
	Гемоглобин (г/л)	135	120

ЭТИОЛОГИЯ

- **ВИЧ-инфекция.** 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, страдающих оппортунистическими инфекциями, включенными в определение СПИДа (*Blood* 1998; 91:301). Наличие анемии у ВИЧ-инфицированного является прогностически неблагоприятным признаком 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; 37:1245).
  - Результаты обследования: нормоцитарная, нормохромная анемия с низким количеством ретикулоцитов и низким уровнем эритропоэтина (ЭПО).
  - Факторы, повышающие риск развития анемии: количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$, высокая вирусная нагрузка, принадлежность к женскому полу, прием зидовудина, низкий индекс массы тела и принадлежность к негроидной расе (*CID* 2004; 38:1454; *JAIDS* 2004; 37:1245).
  - Лечение: ВААРТ. При восстановлении иммунитета, по результатам ранних исследований, 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. схему 7.1). Следует отметить, что стоимость лечения эритропоэтином исходя из средней оптовой цены на препарат составляет 550 долл. в неделю.
- **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.
  - Лечение: необходимо устранить причину анемии.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

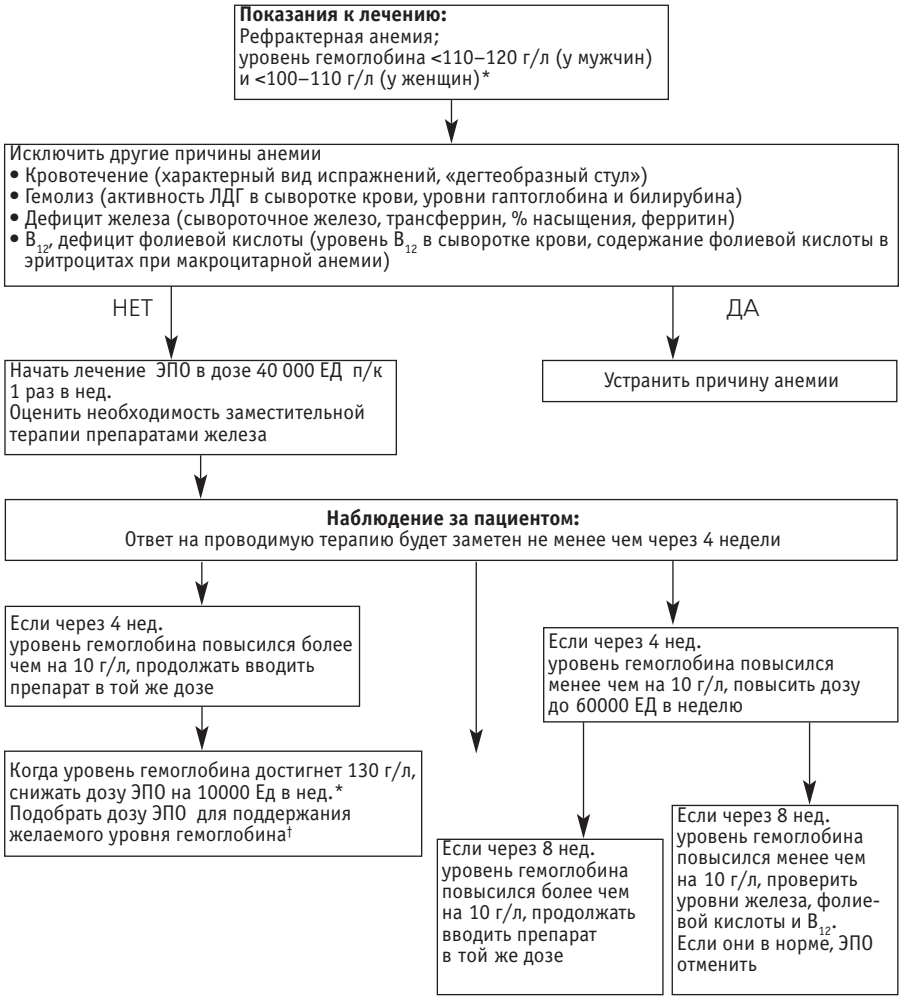
- **Парвовирус B19** поражает клетки-предшественники эритроцитов; появление симптомов свидетельствует об истощении резервов эритропоэза (например, при серповидно-клеточной анемии и т. д.) и неспособности иммунной системы уничтожить вирус вследствие иммунодефицита.
  - Результаты обследования: нормоцитарная, 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 ВААРТ (*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: мегалобластическая 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 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: по результатам 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 x3 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.
- **Лекарственная гемолитическая анемия** наиболее часто вызывается дапсоном, примахином и рибавирином. Гемолитическая анемия также может быть проявлением тромболитической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Риск развития гемолитической анемии

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Схема 7.1. Рекомендации по применению эритропоэтина для лечения анемии у ВИЧ-инфицированных

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ:

- Устранить анемию: добиться повышения гемоглобина до уровня ≥110–120 г/л (у мужчин) и ≥100–110 г/л (у женщин)*
- Добиться прибавления сил, повышения работоспособности и улучшения качества жизни в целом, а также увеличения продолжительности жизни
- Снизить потребность в гемотрансфузиях



* Приведенные пороговые значения уровня гемоглобина являются стандартными при лечении эритропоэтином анемии у пациентов с почечной недостаточностью. Наблюдаются выраженные индивидуальные различия в чувствительности пациентов к низким уровням гемоглобина. Некоторым пациентам требуется более высокий уровень гемоглобина (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1454).

† Во время подбора поддерживающей дозы ЭПО уровень гемоглобина необходимо измерять каждые 2–4 нед. Оценивать ответ на изменение дозы препарата следует не ранее чем через 4 недели.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

на фоне терапии дапсоном и примахином зависит от дозы препарата; наиболее часто гемолитическая анемия развивается при дефиците Г-6-ФД.

- 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.

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.aidsetc.org/aetc?page=cm-40__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 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, которые применяются у ВИЧ-инфицированных пациентов и способны вызывать тромбоцитопению, относятся рифампин, амфотерицин, ванкомицин, этамбутол, сульфизоксазол и соли лития (утверждение «первой степени научной обоснованности»).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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. табл. 7.12)

- **ВААРТ:** 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 было отмечено наличие обратной зависимости между количеством тромбоцитов и уровнем вирусной нагрузки ВИЧ (*AIDS Res Human Retroviruses* 2007; 23:256).
- **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 7.12. Лечение ИТП в зависимости от тяжести клинических проявлений

Клиническая картина	Лечение
Бессимптомное течение	▪ ВААРТ ▪ 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 при необходимости 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Нейтропения, обусловленная ВИЧ-инфекцией.** ВААРТ: общее количество нейтрофилов повышается при восстановлении иммунитета; 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. 248).
- **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. 248).
- **Г-КСФ или ГМ-КСФ** (см. стр. 248)**:** 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 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.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (ВСВИС) (*CID* 2004; 38:1159; *AIDS Reader* 2006; 16:199)

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ: атипичные воспалительные заболевания, связанные с восстановлением иммунитета.

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, в том числе преимущественно против микобактерий, грибов и вирусов: микобактерии туберкулеза, комплекса *M. avium* (МАК), цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, вирусов гепатита В и С, а также *C. albicans* (*Science* 1997; 277:112; *CID* 2000; 30:882; *AIDS* 2002; 616:2129; *JID* 2002; 185:1813; *Drugs* 2008; 68:191). ВСВИС может развиться в отношении живых или разрушенных возбудителей инфекций, собственных антигенов (с развитием аутоиммунного заболевания) или опухолевых антигенов. Кроме того, установлена связь между развитием ВСВИС и тяжестью ВИЧ-инфекции или антигенной нагрузкой вслед-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ствие ОИ на момент начала ВААРТ (*Thorax* 2004; 59:704; *CID* 2005; 40:1049). Наиболее часто ВСВИС проявляется возникновением или обострением туберкулеза, диссеминированной МАК-инфекции или криптококкового менингита. По результатам одного ретроспективного анализа 180 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 17–23% (*CID* 2006; 42:418; *HIV Med* 2005; 6:140).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. ВСВИС, возможно, отражает восстановление иммунной системы и возрастание интенсивности иммунного ответа против какого-либо микробного возбудителя с обострением соответствующей инфекции или, реже, проявляется аутоиммунными реакциями, например, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, тиреоидитом и т. д. Наиболее часто развивается микобактериальная инфекция. В странах с ограниченными ресурсами это туберкулез. В США треть случаев ВСВИС составляют случаи обострения МАК-инфекции. В 60% ВСВИС возникает в первые 60 дней от начала ВААРТ (зарегистрированный диапазон возникновения ВСВИС составляет от 3 до 658 дней от начала ВААРТ) (*Curr Opinion Infact Dis* 2006; 19:20). Факторы риска обострения ОИ: количество лимфоцитов CD4 <50–100 мкл$^{-1}$ на момент начала ВААРТ, высокая вирусная нагрузка на момент начала ВААРТ, быстрое снижение вирусной нагрузки, начало лечения ОИ до начала ВААРТ и короткий промежуток времени между началом ВААРТ и 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) ВААРТ начинают на фоне лечения ОИ, после чего наблюдается парадоксальное ухудшение течения ОИ несмотря на проводимое лечение, и 2) ВААРТ начинают клинически стабильному пациенту, после чего у него наблюдается обострение либо ранее диагностированного латентного заболевания, либо 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 ЛЕЧЕНИЯ. Профилактика возникновения ВСВИС состоит в эффективном подавлении оппортунистических инфекций, которые с большой вероятностью способны обостриться при одновременном лечении ОИ и ВСВИС.

- **Когда начинать АРТ:** в клинических стандартах DHHS 2008 г. 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). Показатели смертности и прогрессирования АРТ, а также показатели времени достижения количества лимфоцитов CD4 >50 мкл$^{-1}$ указывали на преимущество немедленного начала АРТ; 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 были сопоставимыми (Zolopa A., 15-я конференция CROI, Бостон, февраль 2008 г., тезисы 142). Медианное значение отсрочки ВААРТ в группе «немедленного начала АРТ» составляло 12 дней. На основании этих данных рекомендуется откладывать начало ВААРТ 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

3. Туберкулез: для этой сопутствующей инфекции существуют отдельные рекомендации, поскольку туберкулез у ВИЧ-инфицированных представляет собой наиболее сложную проблему вследствие высокой частоты ВСВИС, повышенного риска смерти 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, 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).

- **Лечение ВСВИС**, как правило, заключается в продолжении лечения ОИ и ВААРТ, с добавлением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и/или кортикостероидов для симптоматического лечения ВСВИС. Контролируемых исследований эффективности НПВС или стероидов 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 стероидов. В этом случае назначают преднизон в дозе 60–80 мг/сут с постепенным снижением дозы в зависимости от симптомов. В некоторых случаях возникает необходимость в длительных курсах стероидных препаратов, хирургической резекции очагов воспаления или дренирования абсцессов, отмены ВААРТ 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 ВААРТ, однако откладывание начала ВААРТ существенно увеличивает риск смерти пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$ (*JAIDS* 2007; 44:229). Наиболее частые клинические симптомы включают лихорадку, лимфаденопатию, увеличение инфильтрации 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 ВААРТ; внелегочный туберкулез 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).
- **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 ВААРТ, самое позднее возникновение МАК-лимфаденита зарегистрировано на 84-й день от начала ВААРТ (*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).
- **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). Стандартное лечение — внутриглазное введение кортикостероидов (*Retina* 2003; 23:495; *Br J Ophth* 1999; 83:540).
- **Криптококковый менингит как проявление ВСВИС.** Менингит, вызванный *C. neoformans*, как проявление ВСВИС, не отличается от криптококкового менингита, развивающегося на стадии СПИДа (*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).
- **Смешанные формы**:

Таблица 7.13. ВСВИС: инфекционные заболевания

Таблица 7.14. ВСВИС: неинфекционные заболевания

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.13. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы: клинические проявления инфекционных заболеваний

Возбудитель	Клинические проявления
Аспергиллез	Заболевание легких с поражением слизистых оболочек дыхательных путей
Бартонеллез	Лимфангит, воспалительный процесс в селезенке
Chlamydia trachomatis	Синдром Рейтера
Криптококкоз	Менингит (впервые возникший или обострение); некротическая пневмония с узелковыми инфильтратами и медиастинитом; кожный абсцесс; инфекция спинного мозга
ЦМВ-ретинит	Увеит, витреит, ретинит, катаракта, макулярный отек, эпиретинальная мембрана
Герпетическая инфекция (ВПГ)	Эрозивные поражения
Гепатит В	Обострение гепатита
Гепатит С	Обострение гепатита; криоглобулинемия
Гистоплазмоз	Поражение легких, лимфаденит, поражение кожи
Герпесвирус человека 8-го типа	Ухудшение течения саркомы Капоши; болезнь Кастлемана
Вирус папилломы человека	Кондиломы
Вирус JC	Воспалительная ПМЛ с МР-сигналом повышенной интенсивности от белого вещества
Лейшманиоз	Прогрессирование поражения кожи, поражение внутренних органов, увеит
Контагиозный моллюск	Прогрессирование поражения кожи
Комплекс *M. avium*	Лимфаденит (лимфоузлов шеи, грудной и брюшной полостей); пневмонит, эндобронхиальное поражение; остеомиелит; гнойный артрит; околопозвоночный абсцесс; болезнь Аддисона; поражение кожи; перитонит, илеит, колит; гепатоспленомегалия; гиперкальциемия
M. tuberculosis	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	Прогрессирующая пневмония; респираторный дистресс-синдром; гранулематозная пневмония
Парвовирус B19	Энцефалит
Strongyloides stercoralis	Диссеминированный стронгилоидоз
Токсоплазмоз	Энцефалит
Генитальные кондиломы	Рост и распространение кондилом

Таблица 7.14. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы: клинические проявления неинфекционных заболеваний

Заболевание	Клинические проявления
Аутоиммунные заболевания	Гипертиреоз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Грейвса
Злокачественные опухоли	Саркома Капоши с воспалительным поражением кожи и слизистых оболочек, пневмонит, лимфаденопатия Рецидив неходжкинской лимфомы
Смешанные формы	Синдром Гийена-Барре, воспалительная реакция на чернила для татуировок, интерстициальный лимфоидный пневмонит и саркоидоз, увеличение околоушных слюнных желез

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

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; риск развития неходжкинской лимфомы выше в 24,6 раза; лимфогранулематоза — в 13,1 раза; рака прямой кишки — 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 ВААРТ частота возникновения опухолей, характерных для стадии СПИДа, уменьшилась на 75% (*JAIDS* 2008; 48:485). Результаты анализа базы данных клиники Мура (Moore Clinic) показали, что ВААРТ уменьшает заболеваемость опухолями, ассоциированными со стадией СПИДа, 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).

Таблица 7.15. Риск развития основных ВИЧ-ассоциированных опухолей в зависимости от количества лимфоцитов CD4

Вид опухоли	Относительный риск по сравнению с риском для населения в целом			
	n	Всего	CD4 >200 мкл$^{-1}$	CD4 <50 мкл$^{-1}$
Саркома Капоши	1937	258	140	309
Неходжкинская лимфома	1158	78	44	111
Лимфобластная лимфома	201	134	40	109
Лимфома ЦНС	320	175	27	330
Рак шейки матки	26	9	10	8

Анализ данных онкологических реестров и реестров случаев СПИДа из 11 регионов США за 1990–1996 гг. (*JAIDS* 2003; 32:527)

Рак прямой кишки

Одним из причинных факторов развития этой опухоли служит вирус папилломы человека (ВПЧ), преимущественно 16-го и 18-го типов. МСМ болеют раком прямой кишки примерно в 42 раза чаще, чем население в целом (35 против 0,8 на 100 000 человек; *Lancet* 1994; 343:636). Заболеваемость раком прямой кишки среди ВИЧ-инфицированных женщин также повышена (*JAMA* 2001; 285:1736) (см. стр. 56).

ДИАГНОСТИКА. Факторы риска: для МСМ — аногенитальный кондиломатоз в анамнезе; для женщин — патологические изменения в цитологическом мазке с шейки матки или рак шейки матки. В большинстве случаев рак прямой кишки протекает бессимптомно или сопровождается кровотечениями из прямой кишки. При врачебных осмотрах следует обязательно осматривать область ануса и проводить мануальное ректальное исследование; при обнаружении патологических изменений необходимо провести цитологическое исследование и аноскопию высокого разрешения. В настоящее время большинство специалистов не рекомендуют выполнять анальные мазки по Папаниколау и аноскопию высокого разрешения всем МСМ, однако это входит в практику все большего количества медицинских учреждений (см. стр. 56).

ЛЕЧЕНИЕ: брюшно-промежностная резекция прямой кишки или комбинация лучевой терапии и химиотерапии.

Рак шейки матки (см. «Мазок по Папаниколау», стр. 55)

Риск развития рака шейки матки, по-видимому, достаточно мал; при наблюдении за 1950 ВИЧ-инфицированным женщинами в течение 10 лет в ходе исследования WIHS (Women's Interagency HIV Study — «Исследование ВИЧ-инфекции у женщин с участием нескольких медицинских учреждений»), был зарегистрирован только один случай развития рака шейки матки,

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

при этом повышения риска развития рака шейки матки по сравнению с контрольной группой выявлено не было (*JAIDS* 2004; 36:978).

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).

ЧАСТОТА. Среди ВИЧ-инфицированных саркома Капоши встречается примерно в 20 000 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 не инфицированной ВИЧ женщины, принадлежащей к той же расе и возрастной группе (*JAIDS* 2004; 36:978). Полагают, что в основе механизма развития саркомы Капоши лежит повышение чувствительности к цитокинам, регулирующим процессы ангиогенеза и лимфангиогенеза, обусловленное действием ВИЧ (*Lancet* 2004; 364:740). Частота выявления саркомы Капоши в эпоху ВААРТ снизилась (*JAMA* 2002; 287:221), в одном исследовании было установлено уменьшение заболеваемости саркомой Капоши примерно в 100 раз.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: твердые на ощупь, безболезненные, 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). ВААРТ 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.

Таблица 7.16. Заболеваемость, 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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*).

* По определению ACTG к «B»-симптомам относятся лихорадка неясной этиологии, ночные поты, немотивированная потеря веса >10% от исходного, диарея, продолжающаяся более 2 недель. — *Прим. пер.*

ДИАГНОСТИКА (рекомендации Института по изучению СПИДа штата Нью-Йорк (NYS AIDS Institute), февраль 2007 г.; www.hivguidelines.org/GuidelineDocuments/a-neop.pdf)

- **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: рентгенография или томография для выявления плеврального выпота, узелков или инфильтратов. 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 ВААРТ** 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); длительный прием фоскарнета или ганцикловира снижает риск возникновения саркомы Капоши (*NEJM* 1999; 340:1063), а валганцикловир уменьшает концентрацию ВПГ 8-го типа в слюне (*JID* 2008; 198:6 и 23). Тем не менее, лечение этими препаратами не приводит к регрессии уже имеющихся элементов опухоли (*JAIDS* 1999; 20:34).
- **Лечение** (рекомендации Института по изучению СПИДа штата Нью-Йорк (NYS AIDS Institute), февраль 2007 г.)

  Местное лечение: инъекции винбластина, местные аппликации геля 9-цис-ретиноевой кислоты (*Панретин*), 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 ВААРТ 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 ВААРТ происходит регрессия элементов опухоли. В настоящее время не установлен положительный

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

эффект от применения противовирусных препаратов, обладающих активностью против герпесвируса человека 8-го типа (*JAIDS* 1999; 20:34).

- **Местное лечение:** у большинства пациентов инъекции винбластина в элементы опухоли приводят к уменьшению размеров опухоли, но не к ее исчезновению (*Cancer* 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.
- **Обострение саркомы Капоши на фоне восстановления иммунной системы.** Из 150 ранее не получавших АРТ пациентов с саркомой Капоши, начавших получать ВААРТ, у 10 (6,6%) пациентов на фоне ВААРТ 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).

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. Среди проанализированных 6 788 случаев 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 ВААРТ (*Blood* 2006; 108:3786).

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).

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*) 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).

* По определению ACTG к «В»-симптомам относятся лихорадка неясной этиологии, ночные поты, немотивированная потеря веса >10% от исходного, диарея, продолжающаяся более 2 недель. — *Прим. пер.*

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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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) МРТ головного мозга с контрастным веществом; 4) люмбальная пункция для определения цитоза, содержания белка и концентрации ДНК вируса Эпштейна-Барр.

ЛЕЧЕНИЕ

ВААРТ: пациенты, получающие ВААРТ, должны продолжать прием ВААРТ на фоне химиотерапии. При отмене ННИОТ-содержащей схемы ВААРТ следует помнить о длительном периоде полувыведения EFV или NVP. 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)

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 можно рассмотреть 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). При проведении ВААРТ прогноз значительно улучшается; есть сообщение, что при проведении ВААРТ в сочетании с химиотерапией 84% пациентов прожили более года (*AIDS* 2001; 15:1483). В эпоху ВААРТ прогноз у ВИЧ-инфицированных с лимфомой значительно хуже, чем у не инфицированных ВИЧ больных лимфомой, однако 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, принимающих ВААРТ, 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)

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин) или Стэнфордская схема ABVD (*JAIDS* 2000; 24:444; *AIDS* 2000; 14:1457)

Первичная лимфома ЦНС (см. стр. 463)

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).

ДИАГНОСТИКА: экссудат серозный, содержит большое количество лимфоцитов с признаками высокой степени злокачественности и герпесвирус человека 8-го типа.

ЛЕЧЕНИЕ:

- **ВААРТ в сочетании с CHOP** (*J Clin Oncol* 2003; 21:3948)
- **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. Если после двух курсов CHOP улучшения нет, то продолжать их не имеет смысла; в таком случае рекомендуется назначить липосомальный доксорубицин или липосомальный даунорубицин. Концентрация герпесвируса человека 8-го типа повышается во время обострения и не снижается на фоне противовирусной терапии (*J Med Virol* 2003; 71:399). Наиболее важным прогностическим фактором прогрессирования заболевания служит количество лимфоцитов CD4 (*CID* 2005; 40:1022). Сообщалось о полной регрессии ПЭЛ на фоне ВААРТ (*AIDS* 2008; 22:1236).

БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

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. Был проведен анализ данных 69 «возможных» случаев развития данного синдрома, которые были зарегистрированы FDA в ходе работы AERS (системы регистрации побочных эффектов препаратов). Из них 27 случаев были расценены как «наиболее вероятный» и 19 случаев как «предположительный» синдром нервно-мышечной слабости (*AIDS* 2004; 18:1403). Медиана уровня лактата составила 4,9 ммоль/л. Из 69 пациентов, у которых, «возможно», развился данный синдром, 61 (88%) пациент принимал d4T, однако следует отметить, что 25 (36%) пациентов прекратили принимать d4T до начала развития симптомов. Медиана продолжительности приема d4T составила 10,5 месяцев. Из 27 пациен-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

тов, у которых этот синдром был наиболее вероятен, у 14 (52%) наблюдались острые симптомы (<2 недель). При гистологических исследованиях и электромиографии (ЭМГ) выявлялись признаки поражения периферических нервов и/или мышц. Среди клинических проявлений наблюдались восходящий паралич, арефлексия и нейропатии черепных нервов. Активность креатинфосфокиназы часто была выше нормы.

ДИАГНОСТИКА (ACTG, 2002)

- Появление слабости в конечностях ± нарушения чувствительности; симптомы могут развиться остро (в течение 1–2 недель) или подостро (>2 недель); может наблюдаться поражение только нижних конечностей или нижних и верхних конечностей.
- Отсутствие других заболеваний, которые могут вызывать подобные симптомы: синдрома Гийена-Барре, генерализованной миастении (myasthenia gravis), миелопатии, гипокалиемии, нарушения мозгового кровообращения.

ЛЕЧЕНИЕ. Отменить прием ставудина и/или других НИОТ, способных вызвать этот синдром. Симптоматическая терапия. Наблюдение за пациентами, упомянутыми выше, показало, что только у 16 из 44 пациентов (36%) наблюдалось улучшение состояния.

Цитомегаловирусный радикулит (см. стр. 371)

Воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

ПАТОГЕНЕЗ неизвестен; 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 полинейропатий—прогрессирующий восходящий паралич, сопровождающийся незначительным нарушением чувствительности. В СМЖ определяется 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.
  - Альтернативный метод: 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).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.17. 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. ▪ Часто 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 ± 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.
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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.17. Проведение дифференциального диагноза при наличии симптомов со стороны нижних конечностей у ВИЧ-инфицированных пациентов (*продолжение*)

Синдром	Симптоматика	Клиническая картина	Вспомогательные методы исследования / Лечение
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, также применяют метионин в дозе 3 г x2 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 ВААРТ
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.

Сенсорные нейропатии (см. схему 7.2)

Дистальная сенсорная нейропатия (ДСН) и антиретровирусная токсическая нейропатия (АТН) (см. *AIDS* 2002; 16:2105)

ЭТИОЛОГИЯ. Непосредственное действие ВИЧ (чаще всего при количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$) и/или побочный эффект НИОТ (дидезоксинуклеозидов) – ddI и d4T (*AIDS* 2000; 14:273). ДСН и АТН характеризуются одинаковыми клиническими проявлениями и гистологическими изменениями в биоптатах.

ЧАСТОТА. На фоне приема ddI или d4T частота и тяжесть ДСН, по-видимому, зависит от дозы и продолжительности приема препарата (*Adv Ther* 2002; 19:1; *JID* 1993; 167:21; *NEJM* 2003; 349:2293). В богатых ресурсами странах актуальность этой проблемы невелика, предположительно вследствие уменьшения частоты применения d4T и ddI, однако в странах с ограниченными ресурсами нейропатии остаются важной проблемой из-за широкого применения d4T и ddI по причине низкой стоимости этих препаратов (*Expert Opin* 2007; 8:679). ВОЗ рекомендовала уменьшить стандартную дозу d4T до 30 мг x2 раза в сутки для снижения частоты возникновения периферической нейропатии и лактацидоза. ACTG провела обследование 101 пациента с развернутой стадией ВИЧ-инфекции (количество лимфоцитов CD4 <300 мкл$^{-1}$) в эпоху ВААРТ в США. Обследование включало множество диагностических тестов, в том числе врачебные осмотры, исследования проведения импульса по нервным волокнам, количественные тесты на сенсорное восприятие и биопсии кожи. Врачебный осмотр характеризовался низкой чувствительностью (35%) но высокой специфичностью (90%). Количество лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка и прием дидезоксинуклеозидных антиретровирусных

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

препаратов в прошлом не обладали прогностической ценностью. Частота ДСН была выше в 2001 году, чем в 1993 году ($p = 0{,}0001$); в периоде с 2001 по 2006 год частота ДСН не менялась несмотря на уменьшение применения нейротоксических препаратов (*Neurology* 2006; 66:1679; *HIV Med* 2007; 8:367).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с токсическими лекарственными нейропатиями (метронидазол, передозировка B_6, дапсон, изониазид, талидомид, винкристин), диабетической нейропатией, туннельными нейропатиями, дефицитом B_{12}, алкоголизмом, уремией, воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и острым нейромышечным синдромом.

ДИАГНОСТИКА: дизестезии и контактная гиперестезия в области стоп со снижением или отсутствием лодыжечных рефлексов. Можно подтвердить диагноз с помощью инвазивных нейродиагностических тестов, но, как правило, в этом нет необходимости. Эти тесты могут выполняться при атипичных клинических симптомах, например, асимметричности болевых ощущений или сопутствующей мышечной слабости. При биопсии кожи обнаруживается денервация эпидермиса. При проведении ЭМГ/СПИ обнаруживаются признаки нейропатии с преимущественным поражением аксонов. Количественные тесты на тактильную и температурную чувствительность выявляют повышение порогов чувствительности (*Neurology* 2006; 66:1679). В исследовании A5117, проведенном ACTG, также было установлено, что плотность волокон кожных нервов в биоптатах кожи бедра или голени хорошо коррелирует с результатами клинических и электрофизиологических исследований при ДСН (*Neurology* 2007; 68:2113) (см. табл. 7.17).

ЛЕЧЕНИЕ

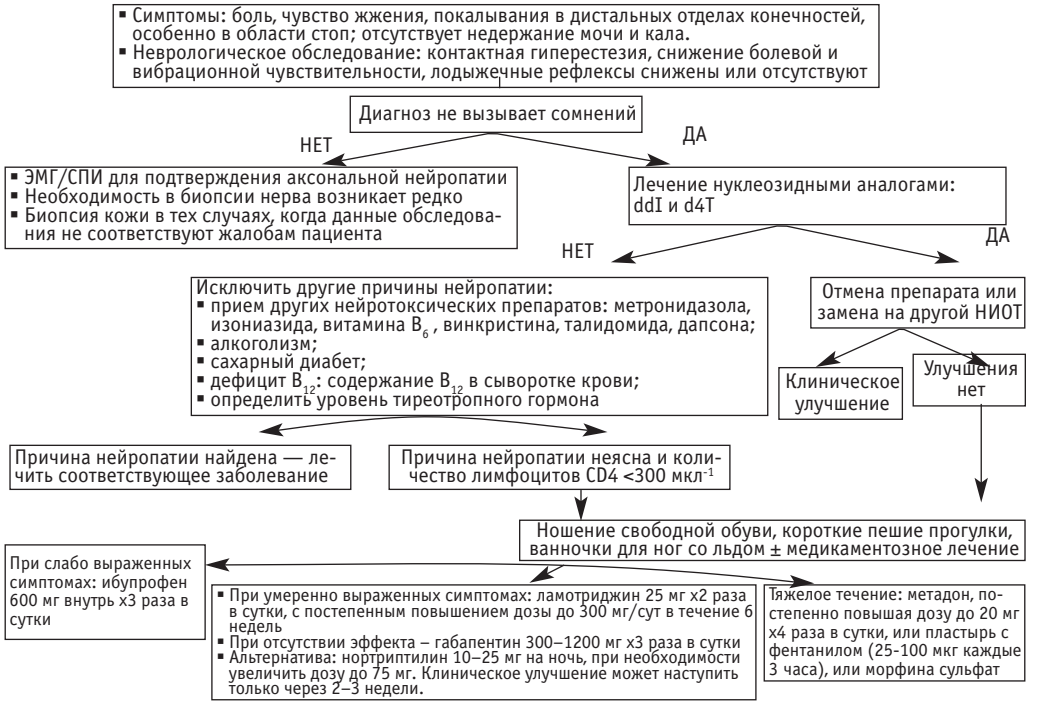
- **АТН:** не назначать d4T и ddI; из класса НИОТ можно назначить AZT, 3TC, FTC, ABC и TDF.
- **ДСН:** возможно улучшение после начала ВААРТ (*Lancet* 1998; 352:1906).
- **Симптоматическое лечение**
  - Габапентин (*Нейронтин*), 300–1200 мг внутрь x3 раза в сутки. В одном плацебо-контролируемом исследовании была выявлена умеренная эффективность этого препарата (*J Neurol* 2004; 251:1260).
  - Ламотриджин (*Ламиктал*), 25 мг x2 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 результаты исследований несопоставимы друг с другом, 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 АРВ 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). Результаты систематического обзора материалов библиотеки Кокрановского сотрудничества (*Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006044), в который вошли 16 исследований, позволили заключить, что «эффективность ламотриджина при лечении нейропатического болевого синдрома маловероятна». Ламотриджин не относится к препаратам выбора, поскольку часто вызывает сыпь.
  - 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 x3 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).
  - Ибупрофен 600–800 мг x3 раза в сутки.
  - Местно — мази с капсаицином (*Зострикс* и др.); часто плохо переносятся.
  - Местно — мази, содержащие 20–30% лидокаина (по результатам контролируемого исследования, гель, содержащий 5% лидокаина, неэффективен [*JAIDS* 2004; 37:1584])

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- 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)
- При сильных болях—метадон до 20 мг x4 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 немедленно прекращен, лучше всего 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). Кроме отмены НИОТ, проводится симптоматическое лечение. Результаты плацебо-контролируемых исследований показали, что эффект от терапии амитриптилином, мексилетином, капсаицином местно, и акупунктурными методами незначителен или отсутствует (*JAMA* 1998; 280:1590; *Neurology* 1998; 51:1682; *JAIDS* 1998; 19:367; *J Pain Symptom Manage* 2000; 19:45). Многие специалисты применяют габапентин. Наилучшие результаты в плацебо-контролируемых исследованиях был получены при применении ламотриджина, как было изложено выше, однако размер выборки был очень мал и результаты Кокрановского обзора указывают на сомнительную пользу от применения этого препарата (*Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006044).

Схема 7.2. Сенсорная нейропатия у больных СПИДом



2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Центральная нервная система

Таблица 7.18. Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных

Распространенность заболевания (среди больных СПИДом)	Клиническая картина	Данные КТ и МРТ	СМЖ*	Результаты других диагностических исследований
Токсоплазмоз (2–4%)	▪ 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 ▪ Через 7 дней от начала эмпирического лечения клиническое улучшение наблюдается у >85% пациентов (*NEJM* 1993; 329:995) ▪ МРТ повторить через 2 недели ▪ Точный диагноз: биопсия мозга
Первичная лимфома ЦНС (2%)	▪ 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%)	▪ 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 конт-растирование 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
ЦМВ (>0,5%)	▪ Лихорадка ± делирий, сонливость, дезориентация, головная боль, ригидность затылочных мышц, фотофобия, нарушение функции черепно-мозговых 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 (полиморфноядерный) ▪ 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Распространенность заболевания (среди больных СПИДом)	Клиническая картина	Данные КТ и МРТ	СМЖ*	Результаты других диагностических исследований
ВИЧ-деменция (7%)	▪ 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
Нейросифилис (0,5%)	▪ Течение может быть бессимптомным; менингеальные знаки: головная боль, лихорадка, фотофобия, симптомы менингизма ± припадки, очаговые неврологические симптомы, параличи черепно-мозговых нервов ▪ Спинная сухотка: острые боли, парестезии, снижение глубоких рефлексов, вялая реакция зрачков на свет ▪ Прогрессивный паралич: потеря памяти, деменция, 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
ПМЛ (1–2%)	▪ Отсутствие лихорадки и головных болей, расстройства речи, нарушения зрения, расстройства двигательной сферы, нарушение функции черепно-мозговых нервов ▪ На поздних стадиях: снижение когнитивной функции ▪ 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%)	▪ 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) ▪ Уровень глюкозы: 0–4 мг/мл ▪ 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 мононуклеаров 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 мононуклеаров в 1 мл); частота обнаружения плеоцитоза снижается по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Цитомегаловирусный энцефалит (см. стр. 371)

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.

ЛЕЧЕНИЕ: ганцикловир, фоскарнет 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).

Деменция (ВИЧ-деменция, ВИЧ-энцефалопатия)

ПАТОГЕНЕЗ. Хронический энцефалит с прогрессирующим или стабильным течением энцефалопатии вследствие поражения ЦНС вирусом иммунодефицита человека с выраженной ответной воспалительной реакцией. Результаты недавних исследований позволяют предположить, что при ВИЧ-деменции происходит 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. До применения ВААРТ ВИЧ-деменция развивалась у 7% больных СПИДом; в настоящее время заболевают 2–3% больных СПИДом (*Neurology* 2001; 56:257). Несмотря на снижение заболеваемости, показатели распространенности растут по мере увеличения продолжительности жизни больных СПИДом (*AIDS* 2003; 17:1539).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Поздняя стадия ВИЧ-инфекции (количество лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$) и субкортикальная деменция. См. табл. 7.18. 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 припадки, которые обычно легко поддаются медикаментозной терапии. 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 гиперрефлексия. На поздних стадиях заболевания появляются тремор, клонусы и рефлексы орального автоматизма (последние свидетельствуют о нарушении корково-подкорковых связей в лобных долях).

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Таблица 7.19. 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.20. Стадии ВИЧ-деменции

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 наиболее сложных операций.
Стадия 2.0	Умеренно выраженная: больной не способен работать или справляться со сколько-нибудь сложными повседневными домашними делами, однако пока может самостоятельно обслужить 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.

ДИАГНОСТИКА основывается на данных анамнеза, физикального осмотра и скринингового обследования с использованием Диагностической шкалы ВИЧ-деменции (см. выше). 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. 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. табл. 7.19) можно проводить для оценки эффективности ВААРТ. ВААРТ снижает риск развития ВИЧ-деменции, но пока получено очень мало данных об улучшении состояния пациентов с установленным диагнозом ВИЧ-деменции на фоне ВААРТ (*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). Проникновение антиретровирусных препаратов через ГЭБ изучалось в исследовании CHARTER, в рамках которого проводился 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. табл. 7.21) (*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).

Таблица 7.21. Проникновение антиретровирусных препаратов в ЦНС
(Letendre B., 13-я конференция CROI, Денвер; тезисы #75; *Topics HIV Medicine* 2008; 16:94)

Класс АРВ препаратов	Высокая концентрация в СМЖ	Умеренная концентрация в СМЖ	Низкая концентрация в СМЖ или не проникают в СМЖ
НИОТ	AZT, ABC, FTC	3TC, d4T	ddI, TDF
ННИОТ	NVP	EFV	
ИП	IDV/r, LPV/r	FPV, IDV	ATV, NFV, SQV/r, TPV, RTV
Ингибитор слияния			ENF
Антагонист рецепторов CCR5	MVC*		

* Добавлен автором

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У пациентов, получающих ВААРТ, наблюдается статистически значимое увеличение показателей продолжительности жизни (*AIDS* 2003; 17:1539) и снижение показателей заболеваемости ВИЧ-деменцией, однако лечебный эффект ВААРТ в отношении ВИЧ-деменции не определен (*Brain Pathol* 2003; 13:104). До сих пор сообщается о случаях тяжелой прогрессирующей деменции, которая была характерна для эпохи до начала ВААРТ. Чаще наблюдается «хроническая активная деменция» при неэффективной антиретровирусной терапии. На фоне хорошего вирусологического ответа заболевание обычно не прогрессирует или характеризуется как «хроническая неактивная деменция» или «обратимая деменция». Прогрессирование ВИЧ-деменции на фоне восстановления иммунной системы нетипично, тем не менее, такие случаи были описаны (*Neurology* 2006; 67:383; *Int J STD AIDS* 2006; 17:205).

Первичная лимфома ЦНС

ВОЗБУДИТЕЛЬ. Как правило, вызывается вирусом Эпштейна-Барр (*Lancet* 1991; 337:805).

ЧАСТОТА: до применения ВААРТ — 2–6%, т. е. в 1000 раз чаще, чем среди населения в целом (*Lancet* 1991; 338:969). После начала применения ВААРТ заболеваемость снизилась, но не настолько, как частота возникновения других осложнений ВИЧ-инфекции (*JAIDS* 2000; 25:451).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: очаговые или общемозговые симптомы, в том числе спутанность сознания, головная боль, потеря памяти, афазия, гемипарезы и/или припадки при отсутствии повышения температуры в течение последних 3 месяцев. Количество лимфоцитов CD4 у таких пациентов 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, иногда они располагаются в форме кольца (*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) (*Neurology* 1997; 48:687). Диагноз устанавливается на основании результатов биопсии головного мозга, положительного результата цитологического исследования СМЖ и, возможно, обнаружения ДНК вируса Эпштейна-Барр в СМЖ (см. ниже). Необходимо провести дифференциальный диагноз прежде всего с токсоплазмозом.
В пользу лимфомы ЦНС служат: 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)
- **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 вре-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

мени, 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). 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).

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (см. стр. 379)

ПАТОГЕНЕЗ: активация JC вируса (который относится к персистирующим) у пациентов с иммунодефицитом.

ЧАСТОТА: 1–2% больных СПИДом (*JID* 1999; 180:261).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: нарушение мышления, дефицит полей зрения, гемипарезы, нарушение речи, нарушение координации движений при *отсутствии* лихорадки. Количество лимфоцитов CD4 обычно в пределах 35–100 мкл$^{-1}$, но у 7–25% пациентов количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$ (*CID* 2002; 34:103).

ДИАГНОСТИКА:

- МРТ—неконтрастируемые очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга без признаков перифокального отека.
- Исследование СМЖ методом ПЦР на JC вирус характеризуется 80% чувствительностью и 95% специфичностью (*CID* 2005; 40:738).

ЛЕЧЕНИЕ. Эффективное лечение пока не найдено. На фоне ВААРТ может наблюдаться и улучшение, и стабилизация, и прогрессирование заболевания. Опубликовано несколько сообщений о случаях прогрессирования очагов ПМЛ (при выполнении МРТ с контрастом) на фоне применения ВААРТ, возможно, свидетельствующих о развитии воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (*AIDS* 1999; 13:1426). Об эффективности цидофовира получены противоречивые данные (*AIDS* 2002; 16:1791; *J Neurovirol* 2001; 7:364; *J Neurovirol* 2001; 7:374). Тем не менее, ретроспективный анализ 370 случаев не выявил пользы от применения этого препарата (*J Neurol* 2008; 255:526). Получены предварительные данные о возможной эффективности лечения малыми интерферирующими РНК (siRNA) (*Curr Treat Options Neurol* 2008; 10:178) или миртазипином (*Ремероном*) (*JID* 2007; 196:709)

ПРОГНОЗ. Медиана продолжительности жизни после появления первых симптомов составляет 1–6 месяцев. Иногда отмечается улучшение состояния после начала ВААРТ, но у некоторых пациентов ПМЛ развивается на фоне ВААРТ (*CID* 2002; 34:103). Самым важным прогностическим критерием продолжительности жизни является количество лимфоцитов CD4. ВСВИС развивается в 20–25% случаев и проявляется прогрессирующими неврологическими нарушениями после начала ВААРТ часто с накапливающими контраст очагами на МРТ (*Neurology* 2006; 67:383; *JAIDS* 2008; 49:26).

Токсоплазмоз (см. стр. 407)

БОЛЕЗНИ ГЛАЗ

ЦМВ-ретинит (см. стр. 367)

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 ВААРТ.

МИКРОСПОРИДИОЗНЫЙ КЕРАТОКОНЪЮНКТИВИТ. Возбудителем чаще всего служит *Encephalitozoon hellem*; диагностируется офтальмологом по результатам осмотра при помощи

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

щелевой лампы в сочетании с результатами исследования соскобов с конъюнктивы или биоптата конъюнктивы. Лечение включает терапию фумагиллином и ВААРТ.

ХОРИОПАТИЯ, ВЫЗЫВАЕМАЯ *Pneumocystis jiroveci*. Диагностика: желтые или оранжевые преципитаты на задней поверхности сетчатки; лечение: стандартная схема терапии пневмоцистной пневмонии.

ТОКСОПЛАЗМОЗНЫЙ 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 токсоплазмозного ретинита у пациентов без иммунодефицита). Применяются схемы лечения токсоплазмоза ЦНС.

СИФИЛИС: см. стр. 457. 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. 458).

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. 420.

БОЛЕЗНИ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА

Афтозный стоматит (см. стр. 420)

Кандидоз (см. стр. 355)

Гингивит

ВОЗБУДИТЕЛИ: анаэробные бактерии.

СТАДИИ: краевая гингивальная эритема → некротический гингивит → некротический периодонтит → некротический стоматит

Таблица 7.22. Стадии гингивита

Стадии	Локализация	Клиническая картина
Краевая гингивальная эритема	Десна	Безболезненная, ярко красная полоса по краю десны
Некротический гингивит	Десна	Десны болезненные, красные, с изъязвлениями
Некротический периодонтит	Десна и кость	Десны болезненные, красные; зубы расшатываются
Некротический стоматит	Десна, кость и мягкие ткани	Десны болезненные, красные; зубы выпадают

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. 372)

Саркома Капоши (см. стр. 417)

Волосатая лейкоплакия полости рта (ВЛПР) (*CID* 1997; 25:1392)

ПАТОГЕНЕЗ: интенсивная репликация вируса Эпштейна-Барр (*CID* 1997; 25:1392).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: плотно прилегающий белый или серый налет на боковых поверх-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ностях языка (с одной или с обеих сторон), реже на дорзальной или вентральной поверхностях языка. Поверхность налета шероховатая, «гофрированная».

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.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ: встречается практически исключительно у ВИЧ-инфицированных, указывает на низкое количество лимфоцитов CD4, служит предвестником наступления стадии СПИДа и исчезает на фоне ВААРТ.

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. К методам лечения данной патологии можно отнести:

ВААРТ (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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ следует проводить со следующими заболеваниями, не относящимися к психическим расстройствам:

- ВИЧ-ассоциированной деменцией;
- нейросифилисом;
- 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 условий: 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.

ЛЕЧЕНИЕ:

- **Мания, развивающаяся на стадии СПИДа: ВААРТ (неотложная помощь)**
  - Вальпроевая кислота (*Депакот*, *Депакин*)
  - Габапентин (*Нейронтин*)
  - Кветиапин (*Сероквель*)
  - Арипипразол (*Абилифай*)
  - Зипрасидон (*Геодон*)
  - Рисперидон (*Риспердал*)
- Для подавления симптомов предпочтение отдается следующим препаратам: вальпроевая кислота, габапентин и другие противосудорожные препараты
- **Лечение проводится 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ДИАГНОСТИКА: Состояние гнетущей тоски, грусти, безнадежности, часто провоцируемое жизненными обстоятельствами. Таким пациентам часто ошибочно ставят диагноз депрессии. Однако они 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.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с деменцией, делирием, психастенией, интоксикацией или синдромом отмены наркотических препаратов, различными неврологическими заболеваниями.

Опросник для оценки состояния здоровья пациента: PH Q–9 (www.aidsetc.org)

Скрининговая методика

Таблица 7.23. Опросник для пациентов PH Q-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: бессонница или чрезмерная 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___».

- Возникали ли у вас ощущения подавленности, грусти, безнадежности?
- Теряли ли вы интерес к занятиям, которые вам обычно нравятся, или отмечали ли вы, что они приносят вам меньше удовольствия?

При утвердительном ответе на оба вопроса: рекомендуется применить опросник PHQ-9 «Нет» = 0, «несколько дней» = 1, «большинство дней» = 2, «почти каждый день» = 3.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Кол-во баллов 20	1) Направить к психиатру (при суицидальных попытках, эпизодах насилия или при наличии психических расстройств в анамнезе) или2) 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 обучить

Таблица 7.24. 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; препарат является 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 повышают концентрацию трициклических антидепрессантов в сыворотке крови. ▪ При передозировке развиваются нарушения сердечного ритма, рефрактерные к терапии.

ЛЕЧЕНИЕ: антидепрессанты (см. табл. 7.24 и 7.25); 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 (*Аддералл*)

Таблица 7.25. 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; обладает длительным периодом 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.26. 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.

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 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.hivguidelines.org/GuidelineDocuments/s-treat.pdf

- **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 x1 раз в сутки, максимальная доза составляет 32 мг/сут.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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.

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Пневмония

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) 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 населением в целом (*Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1523). Впоследствии было проведено похожее исследование, в ходе которого были обработаны данные наблюдения за период с 1993 по 2000 год за 885 ВИЧ-инфицированными женщинами, включенными в когортное эпидемиологическое исследование HERS (HIV Epidemiologic Research Study). Заболеваемость бактериальной пневмонией среди этих женщин составила 8,5 случаев на 100 пациенто-лет, что в 10 раз выше, чем в подобранной по возрасту контрольной группе (*CID* 2006; 43:90). Среди женщин с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл$^{-1}$, частота случаев бактериальной пневмонии составила 17,9 на 100 пациенто-лет. Заболеваемость пневмониями была значительно ниже среди женщин с высокими количествами лимфоцитов CD4, женщин, получавших профилактику ТМП-СМК. Всего было зарегистрировано 195 случаев пневмонии; смертность от пневмонии составила 8%. Наиболее частыми возбудителями пневмонии были *S. pneumoniae* (43 случая) и *S. aureus* (22 случая). При обследовании ВИЧ-инфицированного пациента по поводу пневмонии крайне важно учитывать следующие обстоятельства:

- **Стадию ВИЧ-инфекции,** на основании количества лимфоцитов CD4 (см. табл. 7.28).
- **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:** отсутствие изменений на рентгенограмме легких обычно позволяет исключить диагноз пневмонии, однако у 10–20% больных пневмоцистной пневмонией на обычной рентгенограмме грудной клетки патологические изменения не обнаруживаются (*J Aquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:39), в этих случаях инфильтраты можно выявить только с помощью КТ высокого разрешения (*Am J Radiol* 1997; 169:967). Реже отсутствие изменений на рентгенограммах наблюдается при туберкулезе, других микобактериальных инфекциях и криптококкозе (см. табл. 7.27). Увеличение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное на рентгенограмме грудной клетки или на снимках КТ, может быть признаком туберкулеза, лимфомы, саркомы Капоши или атипичной микобактериальной инфекции (*JAIDS* 2002; 31:318).
- **Потребление инъекционных наркотиков:** у ПИН чаще развиваются пневмококковая пневмония, стафилококковый эндокардит (вызванный *S. aureus*) с септической эмболией сосудов легких, туберкулез и аспирационная пневмония.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Профилактика:** ТМП-СМК (см. схему 7.3 на стр. 536) 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). Вакцинация *Пневмоваксом* дает разные результаты (*BMJ* 2002; 325:292). Химиопрофилактика изониазидом существенно снижает риск развития туберкулеза (*JAMA* 2005; 293:2719).
- **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. 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).
- **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).

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; ПЦР дает положительный результат в 75–85% случаев (*Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164:2020).
- **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).
- **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. Что касается других возбудителей бактериальных пневмоний, исследование бронхоальвеолярных смывов не имеет преимуществ перед исследованием спонтанно отделяемой мокроты, за исключением возможности количественной оценки микробной обсемененности.
- **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.
- **Лечение бактериальных пневмоний:** рекомендации IDSA/ATS 2007 года по лечению бактериальных пневмоний у пациентов с сохраненным иммунитетом (*CID* 2007; 44 Suppl 2:S).

ЭМПИРИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- **Амбулаторно:** доксициклин или макролид (азитромицин или кларитромицин).

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- **Наличие сопутствующих заболеваний или лечение антибиотиками в течение предшествующих 90 дней:** фторхинолон для лечения инфекций дыхательных путей (левофлоксацин или моксифлоксацин).
- **Лечение в стационаре:** фторхинолон для лечения инфекций дыхательных путей (моксифлоксацин или левофлоксацин) или комбинация беталактама (цефотаксима или цефтриаксона или ампициллин-сульбактама) с макролидом (как правило, азитромицином).
- **Госпитализация в блок интенсивной терапии:** либо комбинация беталактама с макролидом, либо комбинация беталактама с фторхинолоном для лечения инфекций дыхательных путей.
- **Предполагаемый диагноз пневмоцистной пневмонии:** добавить ТМП-СМК или другую схему лечения пневмоцистной пневмонии. Необходимо отметить, что ТМП 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 7.27. Предположения об этиологии пневмонии по характеру изменений на рентгенограмме легких

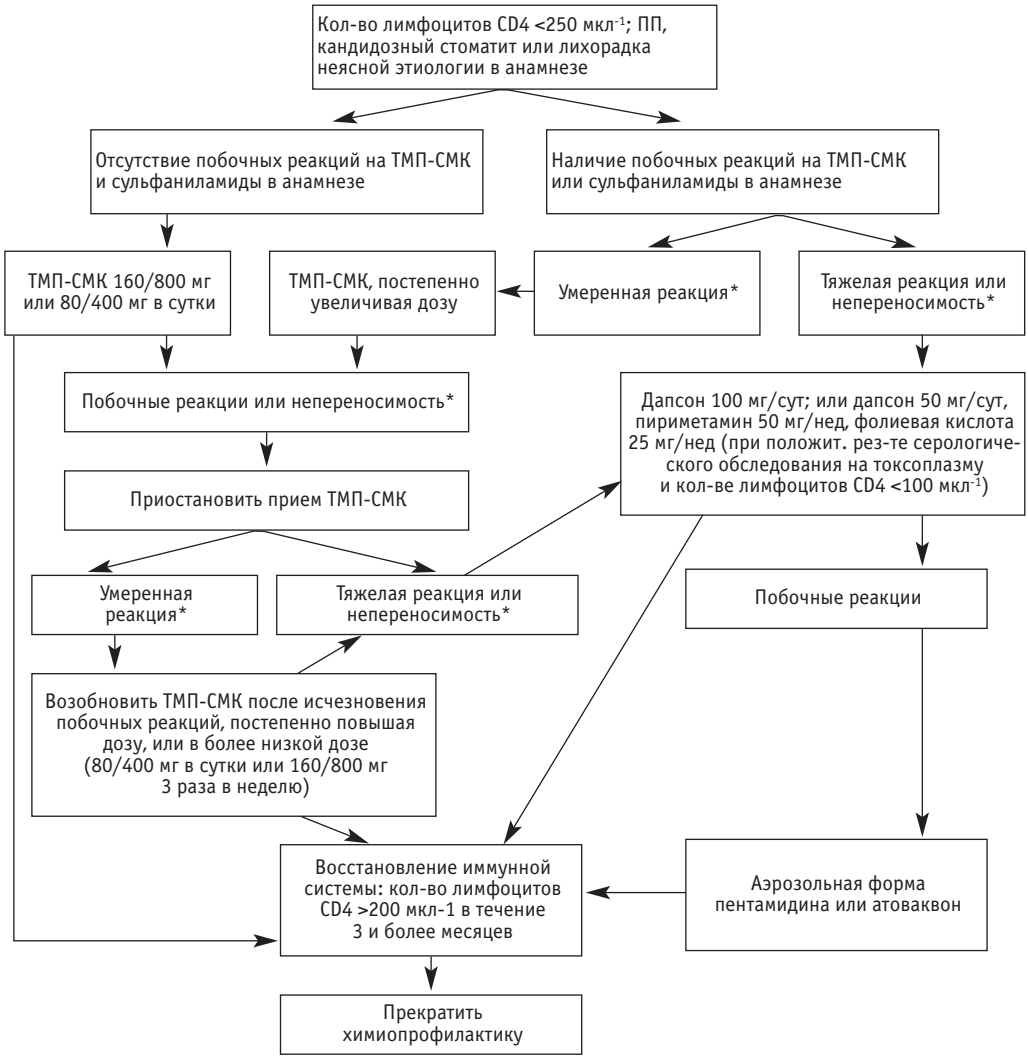
Изменения	Характерно для	Не характерно для
Затенения	пиогенных бактерий, саркомы Капоши, криптококкоза	*Nocardia, M. tuberculosis, M. kansasii, Legionella, B. bronchiseptica*
Ретикулонодулярные инфильтраты	*P. jiroveci, M. tuberculosis*, гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза	саркомы Капоши, токсоплазмоза, ЦМВ, лейшманиоза, лимфоидного интерстициального пневмонита
Узелки	*M. tuberculosis*, криптококкоза	саркомы Капоши, *Nocardia*
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

Таблица 7.28. Наиболее часто встречающиеся этиологические варианты пневмоний в зависимости от количества 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Схема 7.3. 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.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Курение: рекомендации по избавлению от никотиновой зависимости

(Приведено с изменениями из руководства Института по изучению СПИДа штата Нью-Йорк «Избавление от никотиновой зависимости ВИЧ-инфицированных пациентов», июнь 2005 г., www.hivguidelines.org/GuidelineDocuments/s-smoking.pdf).

По оценкам, более 50% ВИЧ-инфицированных и более 75% наркозависимых являются курильщиками (*JAIDS* 1996; 13:374–383; *CID* 2000; 31:808–812; *J Subst Abuse Treat* 1993; 10:181–187). Болезни, связанные с табакокурением, служат ведущей причиной смертности пациентов, в прошлом лечившихся от алкоголизма или от другой зависимости (не к никотину) (*JAMA* 1996; 275:1097–1103), и представляют опасность для ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых, в частности, повышается риск возникновения ВИЧ-ассоциированных легочных инфекций, поражения слизистой рта и глотки (*Addict Biol* 2003; 8:39–43; *JAIDS* 1999; 21:236–242), а также повышается заболеваемость злокачественными опухолями, входящими и не входящими в диагностические критерии СПИДа, в том числе раком легких (*J Nat Cancer Inst* 2008; 100:1199; *Ann Intern Med* 2008; 148:728; *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1406–1414). Курение также является фактором риска атеросклероза и повышает вероятность возникновения острых сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получающих ИП (*Clin Cardiol* 2001; 24:690–694). Поэтому отказ от курения приносит огромную пользу любому человеку, но особенно ВИЧ-инфицированному.

Таблица 7.29. Отказ от курения (из Руководства по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным, составленного Институтом по изучению СПИДа штата Нью-Йорк, с изменениями)

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 подобрать себе индивидуальную 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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Таблица 7.29. Отказ от курения (*продолжение*)

Препарат	Схема приема	Продолжительность	Побочные эффекты	Дополнительные сведения
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

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

(см. *Ann Intern Med* 2003; 139:214; клинические стандарты IDSA/CDC, *CID* 2005; 40:1559; *CID* 2006; 42:1488)

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ: мембранозная нефропатия, мембранопролиферативный гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, гипертензивная нефропатия и IgA-нефропатия.

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 и выполнять анализ мочи всем пациентам каждые 3–6 месяцев (клинические стандарты DHHS 2008 года) или ежегодно (рекомендации IDSA) (*CID* 2004; 40:1559). Важность скрининговых обследований возрастает, если пациент принадлежит к группе риска по развитию ВИЧ-АН или другого заболевания почек.
  - Общий анализ мочи и вычисление показателя функции почек.
  - Ежегодное скрининговое обследование проводят 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.

Таблица 7.23. Стадии хронического заболевания почек (классификация Национального нефрологического фонда)

Стадия	Описание	СКФ
1	Нормальная СКФ (мл/мин/м2)	>90
2	Небольшое снижение СКФ (мл/мин/м2)	60–89
3	Умеренное снижение СКФ (мл/мин/м2)	30–59
4	Выраженное снижение СКФ (мл/мин/м2)	15–29
5	Почечная недостаточность (мл/мин/м2)	<15

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

- Формулы Кокрофта-Голта для вычисления клиренса креатинина (существуют онлайн калькуляторы):

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

$$\text{Женщины} = \frac{\text{Масса (кг)} \times (140 - \text{возраст в годах})}{72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}} \times 0{,}85$$

- 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.

- **Диализ:** прогноз для получающих ВААРТ пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе такой же, как и для не инфицированных ВИЧ пациентов (*J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1889; *Am J Kidney Dis* 2000; 36:574).
- **Трансплантация почки.** Результаты трансплантации почек, проведенных до эпохи ВААРТ, были мало обнадеживающими. При сравнении результатов трансплантации у 32 ВИЧ-инфицированных и 63 210 не инфицированных ВИЧ пациентов результаты трансплантации были лучше в последней группе: выживаемость пациентов составила 83% и 88% соответственно, а доли пациентов с функционирующими трансплантатами через 3 года после трансплантации составили 53% и 73% соответственно (*Transpl Infect Dis* 2002; 4:144). В эпоху ВААРТ результаты трансплантации намного улучшились: было проведено сравнение данных 38 ВИЧ-инфицированных пациентов и 38 не инфицированных ВИЧ пациентов, которым была проведена трансплантация почки. Данные были получены из регистра Объединенной сети донорства органов (United Network for Organ Sharing) за 1997–2004 гг. При сравнении данных было обнаружено, что в группе ВИЧ-инфицированных была выше доля пациентов с функционирующими трансплантатами через 5 лет после трансплантации (76% против 65%) и выше показатель пятилетней выживаемости (91% против 87%; *Transplantation* 2006; 81:1658). Согласно результатам недавно проведенного анализа результатов 18 случаев трансплантаций почек, выполненных ВИЧ-инфицированным пациентам в 2000–2003 годах, трехлетняя выживаемость пациентов, доля пациентов с функционирующими трансплантатами через 3 года после трансплантации и общая частота случаев отторжения трансплантата составили 94%, 83% и 73% соответственно (*Transplantation* 2008; 85:359). Если говорить о течении ВИЧ-инфекции после трансплантации, то вирусная нагрузка ВИЧ оставалась <50 копий/мл, количество лимфоцитов CD4 оставалось стабильным, и только у одного из 26 пациентов развилась оппортунистическая инфекция, включенная в диагностические критерии СПИДа — кандидозный эзофагит (*Transplantation* 2003; 75:425). Основная проблема заключается в повышенной частоте отторжения трансплантата у ВИЧ-инфицированных и в применении препаратов для лечения отторжения трансплантата (см. *AIDS Reader* 2007; 17:172 (обзорная статья); *Am J Transplant* 2007; 7:2816). Применяются разные критерии отбора кандидатов на трансплантацию почки из числа ВИЧ-инфицированных пациентов; далее приводятся требования сети из 20 сотрудничающих медицинских центров: вирусная нагрузка <50 копий/мл, количество лимфоцитов CD4 >200 мкл$^{-1}$ в течение 16 недель перед трансплантацией и постоянный прием одной и той же схемы ВААРТ. Критерии исключения: наличие в анамнезе ПМЛ, криптоспоридиоза >1 месяца или лимфомы ЦНС (*Transplantation* 2007; 84:563). Самую свежую информацию о клинических исследованиях, посвященных трансплантации печени и почек в 20 медицинских центрах США см. на сайте www.hivtransplant.com.
- **Острая почечная недостаточность (ОПН).** По данным литературы, заболеваемость ОПН

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 повышают диабет, хроническое заболевание почек или печени и гепатит (*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 ВААРТ >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). Информацию о препаратах см. на стр. 328.

- **Нефротоксические препараты:** см. стр. 480.
- **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 даным одного исследования, заболеваемость составляет 11 случаев/1000 пациенто-лет (*JID* 2008; 197:1548). Тем не менее, после развития хронической почечной недостаточности риск ее прогрессирования до терминальной стадии намного выше у афроамериканцев (отношение шансов равно 17,7), при этом скорость падения СКФ у афроамериканцев выше в 6 раз (*JID* 2008; 197:1548). Данное расовое различие, по-видимому, не зависит от этиологии заболевания, 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 по делам 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).

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)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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 случай на 1000 пациенто-лет (*JID* 2008; 197:1548); по результатам ретроспективного анализа, проведенного в Великобритании, заболеваемость терминальной почечной недостаточностью вреди 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 исследования был сделан вывод о том, что ВААРТ предупреждает развитие ВИЧ-АН, поскольку на фоне ВААРТ 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 ВААРТ способствует увеличению продолжительности жизни, но не влияет на прогрессирование заболевания почек (*CID* 2008; 46:1282) (см. ниже).

ДИАГНОСТИКА. Обнаружение протеинурии при первичном обследовании служит 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), посвя-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

щенном 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).

ЛЕЧЕНИЕ

- **ВААРТ:** Все пациенты должны получать ВААРТ 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 ВААРТ, и у 26% афроамериканцев на стадии СПИДа, которые не получали ВААРТ (*AIDS* 2004; 18:541). Предварительные данные, основанные на результатах биопсии почек, свидетельствуют об эффективности ВААРТ (*Lancet* 1998; 352:783; *Clin Nephrol* 2002; 57:335; *NEJM* 2001; 344:1979). Результаты некоторых исследований показывают резкое улучшение функции почек на фоне ВААРТ (*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 ВААРТ 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 ВААРТ (*Kidney Int* 2003; 64:1462; *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1140; *Am J Kidney Dis* 1996; 28:202).
- **Кортикостероиды:** 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: ВААРТ, ингибиторы АПФ и (или) кортикостероиды (*Clin Nephrol* 2003; 60:187; *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2796).

Нефротоксические препараты

- К часто применяющимся нефротоксическим препаратам относятся аминогликозиды, амфотерицин B, цидофовир, фоскарнет, пентамидин, ТМП-СМК, ацикловир (в/в в высоких дозах), НПВС.
- Кристаллурия: индинавир способен вызывать интерстициальный нефрит, нефролитиаз и лекарственную нефропатию (почечную недостаточность вследствие кристаллурии) (*JAIDS* 2003; 32:135). В анализе мочи обнаруживается стерильная пиурия. Кроме того, кристаллу-

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

рию и образование камней вызывают ацикловир, сульфадиазин и атазанавир (*Curr Drug Saf* 2007; 2:147).

- Тенофовир по структуре близок к адефовиру и цидофовиру, которые обладают нефротоксичностью и способны вызывать в том числе острую почечную недостаточность и синдром Фанкони. В опытах на животных TDF оказывает дозозависимый нефротоксический эффект, механизм которого неизвестен. С другой стороны, по результатам когортных и клинических исследований, нефротоксическое действие тенофовира оказалось не столь выражено, как ожидалось. По данным программ расширенного доступа и постмаркетинговых исследований, охвативших 455 000 пациенто-лет применения, серьезные побочные эффекты со стороны почек развивались с частотой 0,5% или 15 случаев на 1000 пациенто-лет; в 76% случаях отмечалось повышение уровня креатинина, соответствующее побочному эффекту 1-й степени тяжести. Медианный промежуток времени до повышения уровня креатинина составил 282 дня, медианный промежуток времени до возвращения уровня креатинина к норме составил 86 дней (*AIDS* 2008; 21:1273). В когортном исследовании, в котором участвовало 948 пациентов, было обнаружено небольшое, но статистически значимое снижение клиренса креатинина у получавших TDF пациентов. Среднее значение разницы составило 4,3 мл/мин; кроме того, было зарегистрировано 2 случая почечной недостаточности, связанной с приемом TDF (*HIV Med* 2006; 7:105). В ходе проведенного CDC анализа данных 9535 получавших АРТ пациентов и 17 357 пациенто-лет наблюдения было обнаружено, что на фоне приема TDF-содержащих схем повышается риск снижения СКФ по сравнению с приемом не содержащих TDF схем АРТ (относительный риск 1,6) (*Topics HIV Med* 2007; 14:164). Эти данные указывают на наличие небольшой, но статистически значимой вероятности развития умеренного лекарственного поражения почек при длительном приеме TDF.

  Кроме того, сообщалось о случаях развития острой почечной недостаточности и синдрома Фанкони на фоне приема TDF. Для синдрома Фанкони характерны глюкозурия, гипофосфатемия, гипокалиемия и метаболический ацидоз. При анализе 27 случаев почечной недостаточности, связанной с приемом TDF, было обнаружено, что уровни креатинина возвратились к норме у 22 пациентов (81%) после отмены препарата (*CID* 2006; 42:283). В другой публикации сообщалось о повышении уровней тенофовира у каждого из трех пациентов с вызванным тенофовиром нарушением функции почек, однако в данном случае трудно разграничить причину и следствие, поскольку тенофовир выводится почками (*JAIDS* 2004; 35:269).

  Тактика ведения пациентов. получающих тенофовир: 1) регулярно определять клиренс креатинина у пациентов, получающих АРТ; это легко выполнимо, поскольку всем пациентам, получающим АРТ, проводится биохимический анализ крови с интервалом в 3–4 месяца; 2) не следует применять TDF при клиренсе креатинина <50 мл/мин, за исключением терминальной стадии почечной недостаточности (см. стр. 328); 3) безопасность применения TDF у пациентов с почечной недостаточностью, вызванной другими причинами, не установлена, однако при прогрессировании заболевания почек предпочтительнее назначать другие препараты; исключение составляют пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, которым можно назначать TDF один раз в неделю; 4) IDSA рекомендует выполнять анализ мочи (на содержание белка и глюкозы) и определять уровень фосфора в сыворотке крови (чувствительный маркер синдрома Фанкони) получающим TDF пациентам каждые 6 месяцев (*CID* 2005; 40:1559).

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. стр. 442)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

СОКРАЩЕНИЯ НАЗВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

/r — ритонавир <400 мг/сут
3TC — ламивудин (*Эпивир*)
ABC — абакавир (*Зиаген*)
ABC/3TC — Эпзиком
ADV — адефовир (*Гепсера*)
APV — ампренавир (*Агенераза*)
ATV — атазанавир (*Реатаз*)
AZT, ZDV — зидовудин (*Ретровир* и непатентованные препараты)
AZT/3TC — *Комбивир*
AZT/3TC/ABC — *Тризивир*
d4T — ставудин (*Зерит*)
ddC — зальцитабин (*Хивид*)
ddI — диданозин (*Видекс* и непатентованные препараты)
DLV — делавирдин (*Рескриптор*)
DRV — дарунавир (*Презиста*)
EFV — эфавиренз (*Сустива*)
EMB — этамбутол (*Миамбутол* и непатентованные препараты)
ENF, T-20 — энфувиртид (*Фузеон*)
ETR — этравирин (*Интеленс*)
ETV — энтекавир (*Бараклюд*)
FPV — фосампренавир (*Лексива*)
FTC — эмтрицитабин (*Эмтрива*)
IDV — индинавир (*Криксиван*)
INH — изониазид (непатентованные препараты)
INV — *Инвираза* (саквинавир в твердых желатиновых капсулах)
LPV/r — лопинавир/ритонавир (Калетра)
MVC — маравирок (*Селзентри*)
NFV — нелфинавир (*Вирасепт*)
NVP — невирапин (*Вирамун*)
PZA — пиразинамид (непатентованные препараты)
RAL — ралтегравир (*Исентресс*)
RBT — рифабутин (*Микобутин*)
RBV — рибавирин (*Ребетол, Рибетрон, Копегус*)
RIF — рифампин
RTV — ритонавир (*Норвир*)
SQV — саквинавир (*Инвираза*)
TDF — тенофовир (*Виреад*)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

TDF/FTC – *Трувада*
TPV – типранавир (*Аптивус*)
Г-КСФ – филграстим (*Нейпоген*)
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 (*Прокрит*)

2009 © 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	—Agence Nationale de Recherche sur le Sida (French hospital database on HIV)	—Французская больничная база данных по ВИЧ-инфекции
ASCUS	—Atypical squamous cells of undetermined significance	—Атипичные клетки плоского эпителия неопределенной значимости
AUC	—Area under the curve	—Площадь под кривой «концентрация-время»
BHIVA	—British HIV Association	—Британская ассоциация по борьбе с ВИЧ
CDC	—Center(s) for Disease Control and Prevention (U.S.)	—Центр(ы) контроля и профилактики заболеваний (США)
CROI	—Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections	—Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям
DART	—Development of Antiretroviral Therapy in Africa	—Программа развития антиретровирусной терапии в Африке
DHHS	—Department of Health and Human Services (United States))	—Министерство здравоохранения и социальных служб (США)
DOT	—Directly observed therapy	—Терапия под медицинским контролем
EACS	—European AIDS Clinical Society	—Европейское клиническое общество по борьбе со СПИДом
EC	—Enteric Coated	—Кишечнорастворимая оболочка
ER	—Extended release	—Замедленное высвобождение активного вещества
EuroSIDA	—Pan-European observational database (includes Argentina and Israel)	—Общеевропейская база данных наблюдений за ВИЧ-инфицированными (включает данные из Аргентины и Израиля)
FDA	—Food and Drug Administration (U.S.)	—Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США)
FTA-ABS	—Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption	—Реакция абсорбции флюоресцирующих антител к трепонемам
HBIG	—Hepatitis B immune globulin	—Иммуноглобулин, обогащенный антителами к вирусу гепатита B
HCFA	—Health Care Financing Administration (U.S.)	—Управление по финансированию здравоохранения (США)
HPTN:	—HIV Prevention Network	—Объединенный проект по клиническим исследованиям в области профилактики ВИЧ-инфекции
HSIL	—High-grade squamous intraepithelial lesion	—Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени тяжести

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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
IC50	—Inhibitory concentration 50%	—Концентрация препарата, которая подавляет репликацию вируса на 50%
IDSA	—Infectious Diseases Society of America	—Американское общество инфекционистов
IOM	—Institute of Medicine (U.S.)	—Институт медицины (США)
ICAAC	—Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy	—Междисциплинарная конференция по антимикробным препаратам и химиотерапии
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»
MDRTB	—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*
N A - A C - CORD	—North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design	—Североамериканское объединение по разработке и проведению когортных исследований в области СПИДа
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)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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
NYSDOH	— New York State Department of Health	—Департамент здравоохранения штата Нью-Йорк
PACTG	—Pediatric AIDS Clinical Trial Group (U.S.)	—Группа, проводящая клинические исследования в области лечения СПИДа у беременных и детей (США)
PEPFAR	—President's Emergency Plan For AIDS Relief	—Президентский чрезвычайный план по борьбе со СПИДом
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)
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
UNAIDS	—Joint United Nations Programme on HIV/AIDS	—Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС)
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*
XDRTB	—Extensively drug-resistant tuberculosis	—Чрезвычайно устойчивый туберкулез
XR	—Extended release	—Замедленное высвобождение; препараты пролонгированного действия

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

$A\text{-}aDO_2$	–	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
CCR5	–	хемокиновый рецептор 5
CCR5-D32	–	мутация дельта-32 в гене, кодирующем рецептор CCR5, приводящая к нарушению функции рецептора CCR5
Cl-	–	ионы хлора
HBcAg	–	антиген нуклеокапсида вируса гепатита B
HBeAg	–	антиген, отражающий активность ДНК-полимеразы ви-
руса		
HBsAg	–	поверхностный антиген вируса гепатита B
IgA	–	иммуноглобулины класса A
IgE	–	иммуноглобулины класса E
IgG	–	иммуноглобулины класса G
IgM	–	иммуноглобулины класса M
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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

АД – артериальное давление
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
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
БЦЖ – туберкулезная вакцина (бацилла Кальметта–Герена)
в/в – внутривенный, внутривенно
в/м – внутримышечный, внутримышечно
ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия
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
ВЧД – внутричерепное давление
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
ДИ – доверительный интервал
дл – децилитр
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСН – дистальная сенсорная нейропатия
ДЭРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

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
кг	—	килограмм
КТ	—	компьютерная томография
КУБ	—	кислотоустойчивые бациллы
КФК	—	креатинфосфокиназа
л	—	литр
ЛГ	—	лютеинизирующий гормон
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
ЛЖ	—	левый желудочек
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
МРАН	—	мутации резистентности к нуклеотидным и нуклеозидным аналогам
МРАТ	—	мутации резистентности к аналогам тимидина
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ОПН	–	острая почечная недостаточность
ОТ-ПЦР	–	полимеразная цепная реакция с использованием обратной транс-крипции
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
ПГЛ	–	персистирующая генерализованная лимфаденопатия
ПИН	–	потребители инъекционных наркотиков
ПКП	–	постконтактная профилактика
ПМК	–	псевдомембранозный колит
ПМЛ	–	прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
ПМР	–	передача ВИЧ от матери ребенку
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 расти-тельного происхождения – псораленов (П) и спектра ультрафиолетового излучения с длиной волны 320–400 нм (УВА)
ПФП	–	показатели функции печени
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РНК	–	рибонуклеиновая кислота
р-р	–	раствор
СК	–	саркома Капоши
СМЖ	–	спинномозговая жидкость
СОЦ	–	средняя оптовая цена
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
СПИ	–	скорость проведения (нервного) импульса
СПИД	–	синдром приобретенного иммунодефицита
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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФБС	–	фибробронхоскопия
ФГДС	–	фиброгастродуоденоскопия
ФНО-альфа	–	фактор некроза опухоли альфа
ФСГ	–	фолликулостимулирующий гормон
ХВДП	–	хроническая воспалительная демиелинизирующая поли-нейропатия
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

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

ИНФОРМАЦИОННЫЕ РЕСУРСЫ

AETC

www.aids-ed.org/aidsetc?page=cm-00-00
Клиническое руководство по лечению ВИЧ-инфицированных взрослых

AETC

www.aids-ed.org
Учебные материалы, наборы слайдов, материалы для самостоятельного обучения и т. д.

AIDSInfo

www.aidsinfo.nih.gov
Клинические стандарты DHHS по проведению АРТ у взрослых, детей и беременных

Centers for Disease Control

www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ rr5514a1.htm?s_cid=rr5514a1_e
Рекомендации CDC по лечению ВИЧ-инфекции

Clinical Care Options

www.clinicaloptions.com
Обзорные статьи, материалы для повышения квалификации с получением CME («кредитов»), обзоры конференций.

HIV InSite

www.hivinsite.org
База данных, лекарственные взаимодействия, эпидемиологические данные по странам и т.д.

HIV Web Study

depts.washington.edu/hivaids
Предоставленные Вашингтонским университетом описания клинических случаев с таблицами и изображениями

Hyperlipidemia

www.journals.uchicago.edu/doi/full/10.1086/378131
Рекомендации Медицинской ассоциации по ВИЧ-инфекции (HIVMA) при Американском обществе инфекционистов (IDSA) и рекомендации ACTG

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

International AIDS Society-USA

www.iasusa.org
Материалы для повышения квалификации с получением CME («кредитов»), таблицы мутаций резистентности, описания клинических случаев

International Training and Education Center on HIV

www.go2itech.org
Учебные материалы, предоставленные Международным Центром просвещения и обучения по вопросам СПИДа (AETC)

Johns Hopkins HIV Guide

www.hopkins-hivguide.org
Клинические базы данных, карманные справочники по ВИч-инфекции, форум вопросов и ответов

Medscape HIV/AIDS

www.medscape.com/hiv
Новости, сведения о конференциях, обзоры, материалы для повышения квалификации с получением CME («кредитов») и т. д.

Mental Health

www.hivguidelines.org/Content.aspx?pageID=261
Институт по изучению СПИДа при Департаменте здравоохранения штата Нью-Йорк

National HIV/AIDS Clinicians' Consultation Center

www.ucsf.edu/hivcntr
Клинический информационный ресурс Центра просвещения и обучения по вопросам СПИДа, горячая консультативная линия и горячая линия по вопросам постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции

New York State AIDS Institute

www.health.state.ny.us/diseases/aids/standards
Руководства по АРТ, лечению соматических заболеваний

Stanford University HIV Drug Resistance Database

hivdb.stanford.edu/
Мутации резистентности и интерпретация результатов генотипирования

STD Guidelines [MMWR 2006; 55 (No, RR-11)]

www.cdc.gov/std/treatment/
Руководство CDC по ЗППП (2006 г.)

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

VA National HIV/AIDS Program

www.hiv.va.gov
Информация для врачей и пациентов

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.

Клинические аспекты ВИЧ-инфекции

2009–2010

Компьютерная верстка выполнена издательством «Р.Валент»

Подписано в печать 10.03.2010.
Формат 70x100 1/16. Печать офсетная. Бумага офсетная.
Гарнитура «Newton». Объем 31,0 у.п.л. Тираж 1000 Заказ №

ООО «Р.Валент», 105063, Москва, Подсосенский пер., д. 23.
Тел./факс: (495) 916 67 03.
www.rvalent.ru

Отпечатано в ООО «Чебоксарская типография №1»
428019, г. Чебоксары, пр. И.Яковлева, 15.

2009 © Джон Бартлетт. Все права сохраняются.