

НП «Национальное научное общество инфекционистов»
III Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням
28 марта 2011 г.

ПРОЕКТ

**ПРОТОКОЛЫ ПРОТИВОРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

Лекарственная терапия ВИЧ-инфекции включает в себя базисную терапию (которая определяется стадией заболевания и уровнем CD4-лимфоцитов), а также терапию вторичных и сопутствующих заболеваний. Под базисной терапией понимают терапию, назначение которой определяется стадией и фазой заболевания, а также значением лабораторных маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции (уровень CD4-лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ). Базисная терапия включает в себя противоретровирусную терапию и химиопрофилактику вторичных заболеваний.

В настоящее время основным компонентом лечения больных ВИЧ-инфекции является противоретровирусная терапия, с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания, то есть состояния, при котором, несмотря на невозможность полного излечения, удается остановить прогрессирование болезни, добиться регресса вторичных заболеваний (если они успели развиться) и восстановить трудоспособность пациента.

Противоретровирусная (антиретровирусная, АРВТ) терапия основана на назначении пациенту препаратов, подавляющих размножение ВИЧ. Такие препараты называются противоретровирусными (антиретровирусными).

Основной целью АРВТ является увеличение продолжительности и сохранение качества жизни пациентов.

Дополнительными целями являются снижение:

- Снижение контагиозности пациента и предотвращение распространения им ВИЧ-инфекции, что приводит к снижению риска передачи ВИЧ-инфекции: от инфицированной ВИЧ женщины ребенку во время беременности, родов и в послеродовом периоде; от ВИЧ-инфицированного пациента медицинским работникам при возникновении аварийной ситуации во время оказания пациенту медицинской помощи, при сексуальных контактах.
- Уменьшение финансовых затрат, связанных с госпитализацией пациента, лечением вторичных заболеваний, нетрудоспособностью пациента.

Основной задачей АРВТ, позволяющей добиться этих целей является максимальное подавление размножения ВИЧ, что выражается в снижении вирусной нагрузки до неопределяемого уровня.

Подавление репликации ВИЧ останавливает гибель CD4 клеток, что приводит к восстановлению их популяции (рост числа CD4 клеток среднем на 100 в мкл в год) и функциональной активности. Кроме того, эффективное подавление размножения ВИЧ снижает вероятность развития мутаций, приводящих к возникновению штаммов,

резистентных к терапии. Восстановление иммунитета приводит к предотвращению развития вторичных заболеваний, а если они уже развились их исчезновению. Это, в свою очередь улучшает качество жизни пациента, сохраняет или восстанавливает его трудоспособность. Предотвращает преждевременную смерть.

К принципам антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции можно отнести:

- Добровольность – наличие информированного согласия пациента при назначении АРВТ
- Своевременность – начало АРВТ как можно раньше при появлении показаний к ее началу.
- Адекватность - тщательный выбор лекарственных препаратов на основании существующих рекомендаций
- Непрерывность – постоянный прием антиретровирусных препаратов в соответствии с рекомендациями лечащего врача (за исключением применения АРВТ в периоде «острой» ВИЧ-инфекции и для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку во время беременности и родов)

В соответствии с международной практикой для рекомендаций, используемых в данном протоколе, указывается их сила и степень доказательности.

Сила рекомендаций:

1. Абсолютно рекомендуется.
2. Рекомендация умеренной силы.
3. Рекомендация выбора – можно, как применять, так и не применять
4. Не рекомендуется

Доказательность рекомендаций:

А Данные, полученные при проведении рандомизированных контролируемых исследований с использованием соответствующих конечных точек исследования

В Данные, полученные при проведении хорошо спланированных проспективных наблюдательных исследований с оценкой только клинических результатов

С Данные описания конкретных случаев и/или заключение экспертов

Таким образом, например рекомендации умеренной силы, основанные на данных, полученных при проведении рандомизированных контролируемых исследований с использованием соответствующих конечных точек исследования будут обозначены как А2.

Показания для начала АРВТ у взрослых и подростков

Показания для начала АРВТ основываются на:

- наличии клинической симптоматики вторичных заболеваний, которая свидетельствует о наличии иммунодефицита (стадия и фаза ВИЧ-инфекции по российской классификации ВИЧ-инфекции в версии 2006 г.);
- снижении количества CD4+-лимфоцитов в крови;
- наличии активной репликации ВИЧ, оцениваемой по уровню РНК ВИЧ в плазме крови.

Следует назначить АРВТ:

- при снижении количества CD4⁺-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл вне зависимости от стадии и фазы болезни (А1);
- при наличии стадии ВИЧ-инфекции 4Б в фазе прогрессирования, стадии 4В, независимо от количества CD4⁺-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ (А1);
- при количестве CD4⁺-лимфоцитов 350–500 клеток/мкл: в стадии 4 независимо от фазы, при уровне РНК ВИЧ более 100 000 копий в мл, пациентам старше 50 лет, больным хроническим гепатитом В, если показано его лечение (В2).
- больным с острой ВИЧ-инфекцией (стадия 2) при варианте течения 2А или 2Б — если количество CD4⁺-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл (В2), при варианте течения 2В рекомендуется начинать лечение вне зависимости от количества CD4⁺-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ, если клинические проявления вторичных заболеваний соответствуют стадиям 4Б, 4В), а если они соответствуют стадии 4А, то – при CD4 менее 200 клеток/мкл (В2).

Больным ВИЧ-инфекцией при количестве CD4⁺-лимфоцитов более 500 клеток/мкл назначение АРВТ не показано (С4). Однако при уровне РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл целесообразно определять количество CD4⁺-лимфоцитов каждые 3 месяца (С2).

Если у пациента в стадии 3 выявлен впервые уровень CD4⁺-лимфоцитов от 200 до 350 клеток/мкл, рекомендуется повторное исследование через 4 недели. Если и при повторном исследовании будет получен уровень CD4 менее 350 клеток/мкл, рекомендуется начинать лечение (А1).

Если у пациента с уровнем CD4⁺-лимфоцитов от 350 до 500 клеток/мкл выявлено впервые повышение «вирусной нагрузки» выше 100 000 копий/мл, для решения вопроса о назначении АРВТ рекомендуется повторное обследование через 12 недель, и при сохранении такого уровня вирусной нагрузки рекомендуется начать АРВТ (В2).

Обследование при выявлении показаний к АРВТ.

При выявлении показаний к проведению АРВТ проводится дополнительное обследование больного, в результате которого предполагается решить следующие задачи:

1. Подтвердить необходимость назначения АРВТ.
2. Оценить степень желания и готовности больного лечиться.
3. Выявить возможные противопоказания к тем или иным антиретровирусным препаратам.

На основании полученных данных (клиническое состояние больного, стадия ВИЧ-инфекции и фаза болезни, количество CD4⁺-лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ в крови) принимается окончательное решение о необходимости проведения АРВТ, определяется ее тактика, подбирается схема АРВТ.

Важнейшим компонентом успеха лечения является психологическая подготовка больного, поэтому необходимо проведение консультирования по вопросам приверженности лечению, вопросам предполагаемой эффективности, противопоказаний и осложнений планируемой терапии. Женщинам детородного возраста сообщают о возможном влиянии проводимого лечения на течение беременности и развитие плода. Вся

информация должна быть представлена больному не только в устном, но и в письменном виде.

Лечение проводится на добровольной основе и предполагает активное участие самого больного.

Перед назначением лечения необходимо получение письменного информированного согласия пациента.

Обследование, проводимое с целью выявления возможных противопоказаний к терапии и ее компонентам (так называемые «тесты безопасности»), включает в себя:

- осмотр лечащего врача (включая консультирование, сбор анамнеза, полное физикальное обследование, выявление сопутствующих заболеваний, регистрацию сопутствующей терапии);
- регистрацию вторичных заболеваний и определение динамики их течения;
- определение индекса качества жизни (прилож.1);
- рентгенографию органов грудной клетки (если не проводили в течение последних 6 месяцев);
- УЗИ органов брюшной полости и почек (если не проводили в течение последних 6 месяцев);
- консультацию офтальмолога (осмотр глазного дна);
- консультацию отоларинголога (оценка слуха);
- консультацию невролога;
- у женщин консультацию гинеколога;
- общий анализ крови: гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, эритроциты, лейкоциты и лейкоцитарная формула;
- биохимический анализ крови: общий белок, холестерин, креатинин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, билирубин и его фракции, КФК, амилаза или липаза, глюкоза;
- общий анализ мочи;
- для женщин детородного возраста экспресс-тест на беременность (не менее чем за три дня до начала лечения).

Другие исследования могут проводиться при наличии дополнительных показаний.

Характеристика схем АРВТ:

В настоящее время противоретровирусная терапия проводится по схемам, так называемой, высокоактивной терапии. То есть пациенту одновременно назначают не менее трех противоретровирусных препаратов. При этом лечение проводится пожизненно, за исключением терапии в периоде «острой» ВИЧ-инфекции, а также химиопрофилактики во время беременности и при аварийных ситуациях.

Предпочтительные схемы - схемы с доказанной вирусологической эффективностью, благоприятной переносимостью, экономически обоснованные, назначаемые большинству пациентов.

Альтернативные схемы - схемы с доказанной вирусологической эффективностью, хорошей переносимостью, назначаемые особым категориям пациентов или пациентам при наличии противопоказаний к использованию предпочтительных схем.

Приемлемые схемы - схемы, эффективность которых менее изучена, или нежелательные явления выражены в большей степени по сравнению с предпочтительными или

альтернативными схемами. Однако такие схемы могут применяться при невозможности назначения более оптимальных сочетаний препаратов (например при их непереносимости).

Выделяют схемы АРВТ первого ряда, второго (третьего и т.д) ряда и схемы резерва (схемы спасения).

Под **схемами АРВТ первой линии** понимают схемы, назначаемые пациентам, которые ранее не получали АРВТ.

Под **схемами второй линии** подразумевают режимы АРВТ, применяемые в случае неэффективности терапевтической схемы первой линии. Этим они отличаются от альтернативных схем, которые назначают особым категориям больных или при непереносимости предпочтительной схемы. Соответственно схемы третьего ряда назначаются при неэффективности схем второго ряда.

Схемы резерва (схемы спасения) – не стандартные схемы, которые применяются при неэффективности схем второго и последующих рядов. Обычно они включают в себя препараты разных групп, подбор которых осуществляется индивидуально исходя из анализа результатов исследования резистентности возбудителя и ранее проводимой терапии.

Антиретровирусные препараты

Антиретровирусные (противоретровирусные) препараты нацелены на уязвимые этапы жизненного цикла ВИЧ-1. Создано множество препаратов, подавляющих жизненный цикл вируса. Основной их недостаток заключается в том, что они подавляют репродукцию вируса лишь частично и на относительно небольшое время, тогда как вирусная нагрузка и скорость размножения вируса высоки. Проводимые в настоящее время экспериментальные исследования и клинические испытания должны расширить арсенал антиретровирусных средств, способных нарушить жизненный цикл вируса. В мировой клинической практике применяются следующие группы противоретровирусных препаратов:

1. Препараты, блокирующие процесс обратной транскрипции (синтез вирусной ДНК на матрице вирусной РНК). Это – нуклеозидные и нуклеотидные аналоги – измененные молекулы нуклеотидов или нуклеозидов, встраивающиеся в синтезируемую цепочку ДНК и прекращающие ее дальнейшую сборку (НИОТ), и ненуклеозидные ингибиторы, блокирующие необходимый для осуществления обратной транскрипции вирусный фермент – обратную транскриптазу ВИЧ (ННИОТ).
2. Препараты, блокирующие процесс формирования полноценных белков ВИЧ и, в конечном итоге, сборку новых вирусов - ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП).
3. Препараты, воздействующие на рецепторы, используемые вирусом для проникновения ВИЧ в клетку хозяина (ингибиторы фузии или слияния и ингибиторы хемокиновых рецепторов –CCR5).
4. Препараты, блокирующие процесс встраивания провирусной ДНК в ДНК человека с помощью фермента ВИЧ – интегразы – ингибиторы интегразы ВИЧ (ИИ).

В России, разрешено к применению 19 антиретровирусных препаратов, в том числе - 7 ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ из группы НИОТ (абакавир, диданозин,

зидовудин, ламивудин, ставудин, тенофовир, фосфазид), 3 ННИОТ (невирапин, этравирин, эфавиренз), 7 препаратов из группы ИП ВИЧ (атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, фосампренавир), 1 – ингибитор слияния (энфувиртид) и 1 – ингибитор интегразы (ралтегравир).

Предпочтительная схема АРВТ первой линии:

2 НИОТ (Зидовудин по 0,3 г.(табл.) x 2 раза или по 0,2 г. (капс.) x 3 раза в сутки или Тенофовир 0,3 г. x 1 раз в сутки + Ламивудин по 0,15 г. x 2 раза в сутки или 0,3 г. x 1 раз в сутки) + **1 ННИОТ** (Эфавиренз по 0,6 г. (1 табл. 0,6 г. или 3 капс. по 0,2 г.) x 1 раз в сутки) (А1)

При использовании сочетания Зидовудин + Ламивудин рекомендуется назначать комбинированную форму препаратов (0,3+0,15 г) x 2 раза в сутки (препарат Комбивир).

Альтернативные схемы АРВТ первой линии:

Альтернативные схемы являются предпочтительными для так называемых «особых категорий пациентов»

К таким особым категориям относят:

1. Пациентов с анемией или гранулоцитопенией.
2. Женщин детородного возраста, не исключающих рождение ребенка на фоне АРВТ
3. Беременных
4. Пациентов с низким уровнем CD4 клеток
5. Пациентов старшего возраста (старше 55 лет) или имеющих нарушения липидного и углеводного обмена.
6. Пациентов, страдающих хроническими вирусными гепатитами или имеющих повышенный уровень аминотрансфераз.
7. Пациентов с туберкулезом.
8. Пациентов с очень низким числом CD4 лимфоцитов (менее 50 клеток/мкл).

1. Пациенты с анемией и гранулоцитопенией

Наличие анемии и/или гранулоцитопении является ограничением для назначения зидовудина. У этих пациентов вместо зидовудина следует заменить назначить тенофовир или фосфазид, а при уровне гемоглобина менее 80 г/л – абакавир или тенофовир. Вторым препаратом в нуклеозидной основе схемы АРВТ остается ламивудин.

При использовании в качестве нуклеозидной основы сочетания Абакавир + Ламивудин рекомендуется назначать комбинированную форму препаратов (0,6+0,3 г) x 1 раз в сутки. Перед назначением абакавира и содержащих его препаратов следует провести тест на наличие HLA B5701. При получении положительного результата теста назначение абакавира противопоказано (А4)

Приоритетным третьим препаратом является эфавиренз, который заменяется на другой препарат при наличии противопоказаний к его назначению или непереносимости.

2. Женщины детородного возраста, не исключающих рождение ребенка на фоне АРВТ

В качестве нуклеозидной основы рекомендуется ZDV/3ТС. При наличии анемии или гранулоцитопении, проводится ее коррекция, как это описано для группы «Пациенты с анемией и гранулоцитопенией».

Применение EFV не рекомендуется, так как он обладает токсическим действием на плод.

В качестве третьего компонента схемы АРВТ предпочтительными являются:

- Невирапин (NVP) по 200 мг 2 раза в сутки (первые 2 недели по 200 мг 1 раз в сутки) - для женщин с уровнем CD4 от 50 до 250 клеток в мкл и нормальном уровне АЛТ и АСТ.
- LPV/г или ATV/г. при уровне CD4 менее 50 и более 250 клеток/мкл и повышенном уровне АЛТ и АСТ

При непереносимости LPV/г и ATV/г можно назначать SQV/г, а при непереносимости и этого препарата не бустированный ATV.

3. Беременные

В качестве нуклеозидной основы рекомендуется ZDV/ЗТС (А1). При наличии анемии или гранулоцитопении, проводится ее коррекция, как это описано для группы «Пациенты с анемией и гранулоцитопенией». Также не рекомендуется применять при беременности сочетание d4Т с ddI (высокий риск развития лактоацидоза) (А4).

Применение EFV не рекомендуется, особенно в первый триместр беременности, так как он обладает токсическим действием на плод (А4).

В качестве третьего компонента схемы АРВТ предпочтительными является LPV/г в таблетках (400/100 мг 2 раза в сутки, а в 3 триместре – 650/150 мг 2 раза в сутки) (А1).

При непереносимости LPV/г можно использовать SQV/г (В2), а при непереносимости и этого препарата NVP (при CD4 менее 250 в мкл и нормальном уровне АЛТ и АСТ) (В2), возможно назначение ATV/г (В2).

4. Больные с исходно низким количеством CD4+лимфоцитов (<50 клеток/мкл)

При использовании в схемах АРВТ «усиленных» ритонавиром ИП отмечено более значительное (по сравнению со схемой, включающей ННИОТ) увеличение числа CD4+лимфоцитов, также более быстрое восстановление CD4 происходит при применении АВС в сравнении с ZDV (В2).

Схема 2НИОТ (Абакавир/Ламивудин) + 1 бустированный ИП (Лопинавир/ритонавир 0,4/0,1 г. по 2 таблетки или 3 капс. х 2 раза в день или Атазанавир/Ритонавир 0,3/0,1 г х 1 раз/сутки), при очень низком количестве CD4-лимфоцитов (менее 25 клеток/мкл) - Дарунавир/Ритонавир 0,8/0,1 г. х 1 раз/сутки.

Вместо Абакавира с Ламивудином можно использовать комбинацию Тенофовира и Ламивудина в стандартных дозировках.

Перед назначением абакавира и содержащих его препаратов следует провести тест на наличие HLA B5701. При получении положительного результата теста назначение абакавира противопоказано (А4)

5. Больные старше 55 лет; наличие заболеваний сердечнососудистой системы и/или с нарушениями липидного, углеводного обмена

Схема 2НИОТ (Тенофовир или Абакавир + Ламивудин в стандартных дозировках) + **1ННИОТ** (Эфавиренз или Невирапин* в стандартных дозах) **или 1ИП** (Атазанавир 0,4 г. х 1 раз/сутки или Атазанавир/Ритонавир или Дарунавир/Ритонавир или

Саквинавир/ритонавир в стандартных дозах) **или 1 ИИ** (Ралтегравир 0,4 г. х 2 раза в сутки) (В1).

*- Назначать женщинам при количестве CD4+лимфоцитов <250 клеток/мкл и мужчинам - <400 клеток/мкл.

6. Больные сочетанной инфекцией

ВИЧ-инфекция и хронический гепатит В, В+D, D

Препараты Тенофовир и Ламивудин эффективно подавляют репликацию как ВИЧ, так и вируса гепатита В.

Схема 2НИОТ (Тенофовир + Ламивудин в стандартных дозировках) + **1ННИОТ** (Эфавиренз в стандартных дозах) **или 1ИП*** (Лопинавир/ритонавир или Атазанавир/Ритонавир или Дарунавир/Ритонавир или Саквинавир/ритонавир в стандартных дозах) **или 1 ИИ*** (Ралтегравир в стандартной дозировке) (В1).

*- при уровне АлАТ и/или АсАТ > 2,5 раза выше верхней границы нормальных значений (ВГН) использовать предпочтительно

При развитии резистентности ВГВ к ламивудину в схему АРВТ необходимо включить тенофовир. В качестве альтернативы возможно назначение энтекавира в дозе 1 мг/сутки как 4-го препарата, дополнительно к АРВТ. Кроме того, у больных сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и ХГВ) при развитии почечной патологии возможна замена тенофовира другим препаратов из группы НИОТ и добавление энтекавира в дозе 1 мг/сутки для лечения ХГВ (В2).

При развитии резистентности ВИЧ к ламивудину, но сохранении к нему чувствительности ВГВ необходимо учитывать высокую вероятность обострения ВГВ при замене ламивудина другим НИОТ. В этой ситуации следует заменить ламивудин тенофовиром, либо (альтернативные варианты):

- подобрать препараты в схему АРВТ на основе исследования резистентности ВИЧ, при этом, в качестве 4 препарата оставить ламивудин, к которому сохранена чувствительность ВГВ;

- в качестве 4 препарата вместо ламивудина назначить телбивудин или энтекавир (В3).

ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С

Больному показана терапия ХГС препаратами ПЭГ-интерфероном и рибавирином.

Схема 2НИОТ (Тенофовир + Ламивудин в стандартных дозировках) + **1ННИОТ** (Эфавиренз в стандартных дозах) **или 1ИП*** (Лопинавир/ритонавир или Атазанавир/Ритонавир или Дарунавир/Ритонавир или Саквинавир/ритонавир в стандартных дозах) **или 1 ИИ*** (Ралтегравир в стандартной дозировке) (В1).

*- при уровне АлАТ и/или АсАТ > 2,5 раза выше верхней границы нормальных значений (ВГН) использовать предпочтительно

При невозможности использования Тенофовира в схему АРВТ можно включить Фосфазид (при отсутствии анемии) или Абакавир (при суточной дозе Рибавирина > 13,6 мг/кг) (В2).

Не рекомендуется сочетание рибавирина и диданозина (увеличение вероятности декомпенсации заболевания печени) или зидовудина (увеличение частоты развития

анемии) (B4), а также рибавирин и ставудин (повышение вероятности развития стеатоза печени)(C4).

ВИЧ-инфекция и цирроз печени

При декомпенсированном циррозе метаболизм АРВ-препаратов (ИП, ННИОТ), как и большинства других препаратов, метаболизм которых осуществляется в печени, ухудшается, поэтому, во избежание риска накопления препаратов, необходимо снижать дозы ИП, ННИОТ, зидовудина и абакавира.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции доз АРВ-препаратов у пациентов с ТСЗП			
АРВ-препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при ТСЗП	Рекомендации
НИОТ			
Зидовудин	80% конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; <5% выводится почками в неизменном виде	Накопление препарата и повышенный риск гематологических нарушений	Возможно, требуется коррекция дозы, но конкретных рекомендаций нет. Необходимо наблюдение; в случае непереносимости (анемия) снижение суточной дозы.
Ламивудин	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекция дозы не требуется
Эмтрицитабин	80% выводится почками	Данных нет	Коррекция дозы не требуется
Ставудин	80% выводится почками	Не изменяется	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени.
Диданозин	50% выводится почками	Данных нет	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени и панкреатита.
Тенофовир	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекция дозы не требуется
Абакавир	Конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; <5% выводится почками в неизменном виде	Накопление препарата	Избегать назначения При индексе 5-6 баллов по Чайлд-Пью – 200 мг 2 раза в сутки (использовать сироп) При индексе > 6 баллов - противопоказан
ННИОТ			

Таблица 1. Рекомендации по коррекции доз АРВ-препаратов препаратов у пациентов с ТСЗП			
АРВ-препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при ТСЗП	Рекомендации
Невирапин	Печень (изоферменты СYP)	Выведение замедляется	Избегать назначения из-за риска развития тяжелой гепатотоксичности (степень 3 или 4). Противопоказан при циррозе печени, класс Чайлда-Пью В или С.
Эфавиренз	Печень (изоферменты СYP)	Выведение замедляется Данных мало	При повышении аминотрансфераз тщательное наблюдение для выявления побочного действия на ЦНС. По возможности следить за сывороточной концентрацией препарата.
Этравирин	Печень (изоферменты СYP)	Данных мало	При циррозе печени класс А или В по Чайлд-Пью – изменение дозы не требуется При циррозе печени класс С – нет данных по изменению дозы
ИП			
Индинавир	Печень (изоферменты СYP)	Данных мало	Следить за сывороточной концентрацией препарата. Если это невозможно, дозу следует снизить по крайней мере до: - 600 мг 3 раза в сутки без ритонавира или - 600 мг индинавира + 100 мг ритонавира 2 раза в сутки.
Саквинавир	Печень (изоферменты СYP)	Данных нет	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Лопинавир/ритонавир	Печень (изоферменты СYP)	Изменяется	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Атазанавир	Печень (изоферменты СYP)	Изменяется	Снизить дозу на 50% При инднесе 7-9 баллов по Чайлд-Пью – 300 мг 1 раз в сутки (использовать сироп) При индексе > 9 баллов – не рекомендуется Не рекомендуется использование ATV, усиленного RTV, при инднесе ≥ 7 баллов по Чайлд-Пью

Таблица 1. Рекомендации по коррекции доз АРВ-препаратов у пациентов с ТСЗП			
АРВ-препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при ТСЗП	Рекомендации
Фосампренавир	Печень (изоферменты СYP)	Изменяется	Индекс Чайлда-Пью и дозы: Ранее не получали ИП: 5–9 - 700 мг 2 р/д 10–15 – 350 мг 2 р/д Ранее получали или не получали ИП: 5–6 – 700 мг 2 р/д + RTV 100 мг 1 р/д 7–8 - 450 мг 2 р/д + RTV 100 мг 1 р/д 10–15 – 300 мг 2р/д + RTV 100 мг 1 р/д
Дарунавир	Печень (изоферменты СYP)	Изменяется	При легком и умеренно выраженном поражении печени суточная доза не изменяется При тяжелом поражении печени - противопоказан
Типранавир	Печень (изоферменты СYP)	Изменяется	При циррозе печени класс А или В по Чайлд-Пью – применять с осторожностью При циррозе печени класс С – противопоказан
Ингибиторы слияния			
Энфувирт ид	Система цитохрома не участвует в метаболизме	Не изменяется	Нет рекомендаций по изменению дозы
Ингибиторы CCR5 рецепторов			
Маравирок	25% метаболизируется изоферментом 3A4 цитохрома P450	Влияние не большое	Нет рекомендаций по изменению дозы. При наличии поражения печени концентрация препарата в крови может быть несколько выше.
Ингибиторы интегразы			
Ралтегравир	Система цитохрома не участвует в метаболизме	Не изменяется	При легком и умеренно выраженном поражении печени суточная доза не изменяется При тяжелом поражении печени – рекомендации отсутствуют
Источник: Wyles & Gerber, 2005; Salmon & Taburet, 2005; DHHS, 10 January 2011			

ВИЧ-инфекция и заболевания почек

У пациентов с патологией почек можно использовать предпочтительные схемы АРВТ. Препараты из групп ИП (кроме индинавира) и ННИОТ практически полностью выводятся печенью, поэтому при наличии почечной недостаточности у пациента необходимо корректировать суточную дозу только препаратов группы НИОТ.

Таблица 2. Дозы антиретровирусных препаратов при почечной недостаточности

Фармакологическая группа	Стандартная доза	Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза при почечной недостаточности
AZT (Ретровир®)	250 мг 2 раза в сутки	>10 <10	250 мг 2 раза в сутки 300–400 мг
ЗТС (Эпивир®)	300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сутки	> 50 30–49 <30 <5	Стандартная доза 150 мг 1 раз в сутки 150 мг (15 мл) в 1-й день; 100 мг (10 мл) в последующие дни 50 мг (5 мл) в 1-й день; 25 мг (2,5 мл) в последующие дни
AZT+ЗТС (Комбивир®)	1 табл. 2 раза в сутки	>50 <50	Стандартная доза Не рекомендуется
АВС (Зиаген®)	300 мг 2 раза в сутки	>50 <50	Стандартная доза Противопоказан
AZT+ЗТС+АВС (Тризивир®)	1 таблетка 2 раза в сутки	>50 <50	Стандартная доза Не рекомендуется
d4Т (Зерит®)	40 мг 2 раза в сутки (>60 кг) 30 мг 2 раза в сутки (<60 кг)	>50 30–49 <30	Стандартная доза Половина стандартной дозы Четверть стандартной дозы
ddI (Видекс®)	400 мг 1 раз в сутки (>60 кг) 250 мг 1 раз в сутки (<60 кг) (в комбинации с TDF не превышать 250 мг 1 раз в сутки)	>60 30–59 10–29 <10	Стандартная доза Половина стандартной дозы 150 или 100 мг 1 раз в сутки 100 или 75 мг 1 раз в сутки
TDF (Вирид®) (тенофовир дизопроксила фумарат)	300 мг 1 раз в сутки	>50 30–49 10–29 ГД	Стандартная доза 300 мг каждые 2 дня 300 мг каждые 72–96 часов 300 мг каждые 7 дней после ГД
FTC (Эмтрива®)	200 мг 1 раз в сутки	>50 30–49 15–29 <15 (вкл. ГД)	Стандартная доза 200 мг каждые 2 дня 200 мг каждые 72 часа 200 мг каждые 96 часов
TDF + FTC (Трувада)	1 таблетка 1 раз в сутки	>50	Стандартная доза каждые 24 часа

		30–49 <30 и ГД	1 таблетка каждые 48 часов Не рекомендуется
ГД = гемодиализ Источник: Ф.Хоффман, Ю.Роксторох, 2009.			

Больные ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

Показания к назначению АРВТ и основные ее принципы у больных сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез) практически не отличаются от рекомендаций для больных только ВИЧ-инфекцией. У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с низким числом CD4-лимфоцитов (менее 100 клеток/мкл) задержка с началом АРВТ может привести к возникновению новых осложнений ВИЧ-инфекции и даже к смерти, поэтому таким пациентам рекомендуется не откладывать начало АРВТ более чем на 2-3 недели после начала противотуберкулезной терапии (Таб.3).

Таблица 3. АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

Количество CD4-клеток	Рекомендации
<100 кл/мкл	Начинают лечение туберкулеза. После того как оно будет хорошо переноситься, как можно раньше (в течение 2-3 недель) присоединяют АРВТ.
От 100 до 350 кл/мкл	Начинают лечение туберкулеза. АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых 2 месяцев). При наличии нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты (ПТП), существенных лекарственных взаимодействий между АРВП и ПТП, низкой приверженности пациента АРВТ присоединяют после окончания интенсивной фазы терапии туберкулеза. При снижении количества CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл в процессе лечения туберкулеза АРВТ назначают незамедлительно.
>350 кл/мкл	Начинают лечение туберкулеза, и проводят контроль числа CD4 клеток. АРВТ назначают, если на фоне лечения туберкулеза количество CD4 клеток становится ниже 350 кл/мкл.

При назначении лечения следует учитывать, что **при использовании рифампицина** в схемах противотуберкулезной терапии рекомендуется **предпочтительная схема АРВТ первой линии** для лечения ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом схема - зидовудин (или тенофовир) + эпивир + эфавиренз (в стандартных суточных дозировках). При массе тела больного 60 кг и более суточную дозу эфавиренза следует увеличить до 800 мг/сутки.

Альтернативные схемы:

При исходном уровне РНК ВИЧ < 100000 копий/мл возможно применение схемы АРВТ, включающей ЗНИОТ.

1. Зидовудин + Ламивудин + Абакавир в стандартных дозах (предпочтительно использовать препарат Тризивир – ZDV/3ТС/ABC – 1 табл. x 2 раза в день). У больных с

уровнем РНК ВИЧ > 100000 копий/мл эта схема менее эффективна, чем схема – 2НИОТ+ННИОТ (ZDV/3ТС + EFV).

2. *Невирапин 0,2 г. (1 табл.) х 1 раз в день в течение 14 дней, далее по 0,2 г. х 2 раза в день + 2 НИОТ (Зидовудин и Ламивудин в стандартных дозах).

*Назначать женщинам при количестве CD4+лимфоцитов менее 250 клеток в 1 мкл и мужчинам - <400 клеток в 1 мкл. В сочетании с рифампицином уровень невирапина в крови может быть ниже терапевтического, также возможно усиление гепатотоксичности препаратов.

3. Ралтегравир 0,8 г. (2 табл.) х 2 раза в день + Тенофовир (Зидовудин) + Ламивудин (в стандартных дозах).

Противотуберкулезный препарат **рифабутин** можно использовать совместно со всеми ИП, со всеми ННИОТ, если периодически корректировать его дозу, а также с ингибитором интегразы ВИЧ и препаратом, блокирующим присоединение ВИЧ к клетке. Рекомендации для совместного назначения этих препаратов даны в таблице 4.

Таблица 4. Взаимодействие рифабутин и антиретровирусных препаратов.

Препарат	AUC для		Коррекция режима дозирования
	АРВ препарата	Рифабутин	
Нуклеозидные ингибиторы	Не меняется	Не меняется	Применяют стандартные дозы [†]
Фосампренавир (FPV)	↓ на 15%	↑ на 193%	FPV — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
Эфавиренз (EFV)	Не меняется	↓ на 35%	EFV — в стандартной дозе; рифабутин — 450 мг/сут или 600 мг 3 раза в неделю
Индинавир (IDV)	↓ на 32%	↑ в 2 раза	IDV — 1000 мг каждые 8 часов; рифабутин — 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
Невирапин (NVP)	Не меняется	Не меняется	NVP — 200 мг 2 раза в сутки; рифабутин — 300 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
Ритонавир (RTV)	Не меняется	↑ в 4 раза	RTV — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю
Саквинавир (Инвираза (SQV))	↓ на 40%		Не рекомендуется без усиления ритонавиром
Лопинавир/ Ритонавир (LPV/r)	Не меняется	↑ в 3 раза	LPV/r — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю
Атазанавир (ATV)	Не меняется	↑ в 2,5 раза	ATV — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю

Схемы ИП с усилением ритонавиром (SQV, ATV, IDV, APV, FPV, DRV)	—	—	ИП — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю
Этравирин (ETR)	↓ на 37%	↓ на 17%	Если ETR не применяется вместе с усиленным ИП, то доза рифабутина – 300 мг/сутки Если ETR применяется вместе с DRV/г или SQV/г и необходимо использовать рифабутин, то следует искать замену ETR Если ETR применяется вместе с LPV/г, то доза рифабутина 150 мг/сутки или 3 раза в неделю
Ралтегравир (RAL)	Не меняется	Не меняется	Стандартные дозы обоих препаратов
Энфувиртид (Т-20)	Не меняется	Не меняется	Стандартные дозы обоих препаратов

Приемлемые схемы АРВТ первой линии

1. Диданозин 0,4 г. в сутки (0,25 г/сутки при массе тела менее 60 кг) + Ламивудин + Эфавиренз или «усиленный» ритонавиром ИП или Ралтегравир в стандартных дозах (С2).
2. Ставудин 0,3 г. в сутки (вне зависимости от массы тела) + Ламивудин + Эфавиренз или «усиленный» ритонавиром ИП или Ралтегравир в стандартных дозах (С1).
3. Тенофовир (в стандартной дозе) + Диданозин (0,25 г./сутки вне зависимости от массы тела) + Эфавиренз или «усиленный» ритонавиром ИП или Ралтегравир в стандартных дозах (С3). При сочетании Тенофовира и Диданозина возможен недостаточный иммунологический ответ при наличии полного подавления репликации ВИЧ.
4. У больных туберкулезом, получающих лечение рифампицином, возможно использование 2 препаратов НИОТ (в стандартных дозах) + ИП – Лопинавир/ритонавир (0,4/0,1 г) + ритонавир (0,3 г.) x 2 раза в сутки или Саквинавир (0,5 г.) + ритонавир (0,4 г.) x 2 раза в сутки (С3).
5. У больных туберкулезом с исходно низким количеством CD4+лимфоцитов (< 100 клеток/мкл) в качестве 4-го препарата к схеме АРВТ (2НИОТ + ННИОТ или ИП) может быть добавлен Энфувиртид 90 мкг x 2 раза в день п/кожно (в течение 6 месяцев) (С3).
6. ННИОТ + ИП – Эфавиренз + Лопинавир/ритонавир (В2).

Не рекомендуемые антиретровирусные препараты и их сочетания (А4)

1. Монотерапия препаратами из группы НИОТ (зидовудин) из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности. Исключение составляют беременные с уровнем РНК ВИЧ < 1000 копий/мл, которым зидовудин в виде монотерапии может быть назначен для профилактики вертикальной передачи ВИЧ.
2. Битерапия препаратами из группы НИОТ из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности.
3. Тритерапия препаратами из группы НИОТ из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности, за исключением комбинации зидовудин + ламивудин + абакавир, применяемой, в качестве альтернативной схемы, у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, при исходном уровне РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл. Также возможно использование комбинации зидовудин + ламивудин + тенофовир (СЗ).
4. Зидовудин + Ставудин или Фосфазид (все препараты аналоги тимидина)
5. Ставудин + Диданозин – повышение токсичности, в особенности во время беременности.
6. Эфавиренз + Невирапин или Этравирин (повышение токсичности)
7. Эфавиренц беременным в первом триместре беременности (возможен тератогенный эффект)
8. Невирапин – женщинам при количестве CD4+лимфоцитов > 250 клеток/мкл, мужчинам - >400 клеток/мкл (повышенная вероятность развития гепатотоксичности, как проявление реакции гиперчувствительности)
9. Этравирин + «неусиленные» ритонавиром ИП (ETR снижает концентрации ИП)
10. Этравирин + «усиленные» ритонавиром ИП (атазанавир, фосампренавир - ETR снижает их концентрации)
11. Индинавир±ритонавир + Атазанавир (повышение токсичности)
12. Саквинавир и Дарунавир без «усиления» ритонавиром (из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности)

Диспансерное наблюдение при проведении АРВТ.

Проведение лечения и оценка его эффективности проводится врачом-инфекционистом Центра СПИД. На отдаленных территориях оно может осуществляться участковым врачом, инфекционистом, а также медицинскими работниками учреждений ФСИН, прошедшими подготовку для работы с больными ВИЧ-инфекцией, под руководством специалиста из Центра СПИД.

Задачи клинико-лабораторного обследования, проводимого на фоне противоретровирусной терапии:

- Оценка течения ВИЧ-инфекции
- Оценка эффективности проводимой терапии
- Оценка безопасности проводимой терапии
- Оценка полноты проведения терапии
- Выявление сопутствующих заболеваний

На основании этих обследований принимается решение об эффективности и безопасности проводимой терапии, о дальнейшей тактике ведения больного. Определяются дополнительные обследования и лечебные мероприятия, призванные улучшить переносимость терапии.

Пациентам, находящимся на противоретровирусной терапии, продолжают проводиться те же исследования, что проводились им при диспансерном наблюдении до ее начала, однако частота проведения некоторых исследований увеличивается.

Диспансерный прием врача инфекциониста с предшествующим сестринским приемом проводится специалистом, прошедшим обучение для работы с больными ВИЧ-инфекцией, под наблюдением которого проходит лечение больной.

Цель приема – оценка эффективности и безопасности проводимой терапии, течения ВИЧ-инфекции, вторичных и сопутствующих заболеваний, психологическая поддержка пациента, находящегося на антиретровирусной терапии.

Кратность планового обследования: Через 4 и 12 недель от начала лечения, затем каждые 12 недель.

Прием врача невролога

Цель – выявление и лечение вторичных и сопутствующих заболеваний центральной и периферической нервной системы, а также выявление и лечение побочных эффектов лекарственных препаратов. Особое внимание должно быть уделено выявлению патологии периферической нервной системы.

Кратность исследования: У пациентов, получающих лечение препаратами, обладающими нейротоксичностью, каждые 12 недель. У остальных 1 раз в год, но не реже, чем положено согласно стадии заболевания и уровню CD4-лимфоцитов.

Прием врача оториноларинголога

Цель – выявление и лечение вторичных и сопутствующих заболеваний верхних дыхательных путей, органов слуха и обоняния и лечение, а также выявление и лечение побочных эффектов лекарственных препаратов. Особое внимание уделяется выявлению нарушений слуха.

Кратность исследования: У пациентов, получающих лечение препаратами, обладающими ототоксичным действием, каждые 12 недель. У остальных 1 раз в год, но не реже, чем положено согласно стадии заболевания и уровню CD4-лимфоцитов.

Кроме того, больные, получающие АРВТ, проходят плановые обследования других специалистов (гинеколога, офтальмолога, стоматолога, а по показаниям и других), в том же порядке, что и пациенты, не получающие лечение.

Инструментальные исследования

- Рентгенография грудной клетки (частота проведения зависит от стадии заболевания и уровня CD4 лимфоцитов).
- ЭКГ (частота проведения зависит от стадии заболевания и уровня CD4 лимфоцитов).

Лабораторные исследования

- Определение количества CD4+лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ проводится через 4, 12 недель после начала АРВТ, а затем каждые 12 недель.
- Через 1 год после начала АРВТ, у больных с количеством CD4+лимфоцитов >500 клеток/мкл и неопределяемым уровнем РНК ВИЧ (<50 копий/мл), целесообразно

исследовать число CD4+клеток 2 раза в год, а уровень РНК ВИЧ – каждые 3 месяца.

- Общий (клинический) анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, подсчет лейкоцитарной формулы) проводится каждые 12 недель (при применении зидовудина исследование гемоглобина дополнительно проводится через 4 и 8 недель после начала лечения).
- Анализ крови биохимический (креатинин, АСТ, АЛТ) проводится каждые 12 недель (при лечении ингибиторами протеазы дополнительно проводится исследование уровня глюкозы, холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, при применении панкреатоксичных препаратов - амилазы или липазы, при применении невирапина – дополнительные исследования уровня АЛТ на 4 и 8 неделе лечения).
- Общий анализ мочи (каждые 12 недель).

У женщин – тест на беременность (каждые 12 недель).

Изменение схемы АРВТ при развитии непереносимости антиретровирусных препаратов

Для оценки безопасности проводимой терапии, с целью ее своевременной коррекции, в ходе лечения проводится плановое обследование, согласно приведенной выше схеме. В случае возникновения нежелательных явлений (любые отклонения от нормы в состоянии больного, в том числе лабораторные, независимо от связи с проводимой терапией) проводятся внеплановые обследования с целью уточнения их связи с течением ВИЧ-инфекции и проводимой терапией.

При развитии непереносимости какого-либо из антиретровирусных препаратов схема АРВТ изменяется в соответствии со спектром побочных явлений. При развитии непереносимости одного из компонентов противоретровирусной терапии сначала целесообразно попытаться провести корректирующие мероприятия, не изменяя дозы и схемы приема препаратов. Не рекомендуется снижать дозу одного из препаратов или отменять его на срок более 3 суток. Во избежание селекции устойчивых штаммов вируса лучше временно прервать прием всех препаратов. Целесообразно заменить не все препараты, а только то лекарственное средство, на прием которого развился побочный эффект, с учетом механизма действия и спектра, наиболее часто встречающихся токсических проявлений. Необходимо учитывать и возможное взаимодействие с другими препаратами (не только антиретровирусными), входящими в схему лечения больного. При этом нельзя забывать и о препаратах, которые больной в настоящее время не получает, но которые возможно будут ему вскоре назначены. В таблице 5 представлены варианты замены антиретровирусных препаратов при развитии нежелательного явления.

Таблица 5. Смена антиретровирусных препаратов при развитии лекарственной непереносимости

Исходный препарат	Токсическая реакция	Альтернативный препарат (очередность в порядке приоритетности)
АЗТ (ZDV)	Анемия, нейтропения, астения, бессонница, головная боль, тошнота	TDF, ФАЗТ, d4T, ddI, ABC

d4T	Периферическая невропатия, панкреатит	TDF, ZDV, ФАЗТ, ЗТС, FTC
	Диарея, тошнота	TDF, ФАЗТ, АВС, ЗТС, FTC
ddI	Панкреатит	ЗТС, FTC, TDF, АВС,
	Периферическая невропатия	ЗТС, FTC, TDF
ЗТС	Специфические токсические реакции не выявлены	FTC, TDF, АВС
TDF	Нефропатия	АВС, ФАЗТ, ZDV
ФАЗТ	Анемия, нейтропения, тошнота	TDF, d4T, АВС, ddI
АТV или АТV/r	Желтуха, гипербилирубинемия	ННИОТ или другой ИП (за исключением IDV)
	Необходимость приема антацидов	ННИОТ или LPV/r, FPV, (FPV/r), SQV/r, DRV/r, RAL
IDV или IDV/r	Нефролитиаз, тромбоцитопения, нарушения зрения	Другой ИП или ННИОТ
	Гипербилирубинемия	ННИОТ или другой ИП (за исключением АТV)
	Нарушения липидного и углеводного обмена	АТV, АТV/r, NVP, EFV, DRV/r, SQV/r, RAL
FPV или FPV/r	Нарушения липидного и углеводного обмена	АТV, АТV/r, NVP, EFV, DRV/r, SQV/r, RAL
	Повышение трансаминаз в крови	LPV/r, АТV/r, SQV/r, RAL
LPV/r	Диарея	EFV, NVP, АТV, АТV/r, SQV/r, DRV/r, RAL
	Нарушения липидного и углеводного обмена	АТV, АТV/r, NVP, EFV, DRV/r, SQV/r, RAL
SQV /r	Головная боль, тошнота	Другой ИП или ННИОТ
	Повышение трансаминаз в крови	LPV/r, АТV/r, RAL
	Диарея	EFV, NVP, АТV, АТV/r, DRV/r, RAL
	Нарушения липидного и углеводного обмена	АТV, АТV/r, NVP, EFV, DRV/r, RAL
NVP	Сыпь, многоформная эритема, лихорадка	АТV, АТV/r, LPV/r, SQV/r, DRV/r
	Гепатотоксичность	LPV/r, АТV, АТV/r, ETR, FPV/r, FPV, SQV/r, RAL
EFV	Гепатотоксичность	LPV/r, АТV, АТV/r, ETR, FPV/r, FPV, SQV/r, RAL
	Сыпь, многоформная эритема, лихорадка	АТV, АТV/r, LPV/r, SQV/r, DRV/r
	Психические расстройства	NVP, АТV, АТV/r, LPV/r, SQV/r, FPV/r, FPV, ETR, DRV/r

Оценка эффективности антиретровирусной терапии

Для оценки эффективности антиретровирусной терапии используются клинические и лабораторные критерии.

Клинические критерии – оценка прогрессирования ВИЧ-инфекции и течения вторичных заболеваний являются наиболее доступными показателями клинической эффективности лечения для практического врача и, в долгосрочном плане, наиболее объективными. Однако, при краткосрочном наблюдении они недостаточно достоверны из-за характерной для ВИЧ-инфекции медленной динамики заболевания, невозможности быстрого восстановления угнетенного иммунитета. При этом необходимо исключить синдром восстановления иммунной системы (появление туберкулеза, криптококкоза, атипичного микобактериоза, ЦМВ-увеита и др.), особенно если до лечения у пациента число CD4+лимфоцитов было менее 50 клеток/мкл. Поэтому прогрессирование имеющегося или появление нового вторичного заболевания у больного ВИЧ-инфекцией на фоне АРВТ в течение первых 12 недель ее проведения обычно не рассматривается как признак ее неадекватности.

Из лабораторных критериев оценки эффективности лечения наиболее информативными в настоящее время считается определение в крови уровня CD4-лимфоцитов и особенно «вирусной нагрузки». В настоящее время в России для определения вирусной нагрузки используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). При хорошем эффекте высокоактивной противоретровирусной терапии уже к 4-8 неделе после начала лечения ожидается снижение уровня РНК-ВИЧ приблизительно в 10 раз (то есть на 1 десятичный логарифм), а к 12-16 неделе лечения ниже 400 копий в мл, а через 24 недели – менее 50 копий/мл (ниже уровня определения) (A1). К этому же сроку (12-24 неделя) можно ожидать и повышения уровня CD4 лимфоцитов. В дальнейшем, уровень РНК ВИЧ должен быть ниже уровня определения, но возможны подъемы, не превышающие 1000 копий в мл, ожидается повышение уровня CD4-лимфоцитов в среднем на 5-10 клеток/мкл в 4 недели (B1). По мере повышения уровня CD4-лимфоцитов происходит регресс вторичных заболеваний (если они были).

Однако, у значительного числа пациентов антиретровирусная терапия не столь удачна. У 10-30% пациентов в течение полугода не удается снизить вирусную нагрузку ниже 50 копий в мл.

Факторы, способствующие неудаче антиретровирусной терапии, многообразны:

- высокий уровень вирусной нагрузки, низкий уровень CD4-лимфоцитов, наличие тяжелых вторичных заболеваний при начале лечения;
- изначальная резистентность вируса к применяемым препаратам;
- неадекватная предшествующая терапия;
- нарушение пациентом режима приема лекарств (из-за недостаточной приверженности к лечению или развития побочных реакций на прием препаратов);
- неправильное назначение терапии (неправильный режим приема препаратов, несоблюдение пищевого режима и т.д.);
- сопутствующий прием лекарств, снижающих эффективность какого либо из компонентов АРВТ

Антиретровирусная терапия считается недостаточно эффективной (или потерявшей эффективность) и нуждающейся в замене, в случаях если:

- Появляются новые или рецидивируют ранее отмечавшихся вторичных заболеваний (не ранее чем через 12 недель после начала лечения) (C2).
- Отсутствует повышение числа CD4-лимфоцитов более чем на 50 клеток/мкл в течение года лечения (B2).
- Снижение количества CD4-лимфоцитов ниже уровня до начала АРВТ (B1).
- Снижение числа CD4-лимфоцитов более чем на 50% ниже пикового уровня, достигнутого в ходе лечения (B2).
- Отсутствие снижения уровня РНК в сыворотке крови ниже 400 копий в мл ($2,6 \log_{10}$) через 12-16 недель или 50 копий в мл ($1,7 \log_{10}$) через 24 недели после начала лечения (A1).
- Повышение вирусной нагрузки до уровня более 1000 копий в мл ($3,0 \log_{10}$) в двух повторных исследованиях, если до этого был достигнут неопределяемый уровень (A1).

Вирусная нагрузка считается наиболее, а клиническая динамика - наименее достоверным показателем эффективности противоретровирусной терапии. Если эти критерии не соответствуют друг другу, надо ориентироваться на результаты исследования вирусной нагрузки, а при отсутствии возможности этого исследования - **на изменение уровня CD4-лимфоцитов.**

Уровень CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ **не учитывается, как достоверный**, если эти исследования проведены менее чем через 4 недели после перенесенных инфекционных заболеваний или вакцинации.

При получении лабораторных результатов, свидетельствующих о неэффективности терапии, для их подтверждения исследование следует повторить с интервалом не менее 4 недели.

Если неэффективность терапии подтверждается, проводится анализ возможных причин неудачи. Чаще всего она связана с нарушением режима приема препаратов. Поэтому сначала следует исключить причины, не связанные с устойчивостью вируса к принимаемым препаратам.

Необходимо обратить внимание на следующие моменты:

- Соблюдение пациентом режима приема препаратов (отсутствие пропусков, соблюдение дозировок, регулярность приема).
- Соблюдение предписанного для данной схемы лечения пищевого режима.
- Не принимает ли пациент лекарственные препараты (или психоактивные вещества), влияющие на метаболизм какого либо из компонентов АРВТ или усиливающие ее побочные эффекты.

Если выясняется, что нарушения режима приема или несоблюдение пищевого режима **связаны с недисциплинированностью пациента**, с ним проводится работа с целью повышения приверженности к терапии. При необходимости к ней привлекается специально подготовленный специалист. Возможно назначение более удобного для пациента режима приема препаратов (например, два, а не три раза в день, назначение препаратов, прием которых независим от приема пищи).

Если нарушение режима приема препаратов связано с побочными эффектами для их коррекции может назначаться патогенетическая или симптоматическая терапия.

Может проводиться дополнительное обследование с целью выявления сопутствующих заболеваний (гепатиты, панкреатит и т.д.) или вредных привычек (прием алкоголя, курение) способствующих появлению побочных эффектов. Проводится лечение сопутствующих заболеваний. При незначительных побочных эффектах, возможно несколько ухудшающих качество жизни пациента, но не угрожающих его здоровью или при наличии вредных привычек проводится дополнительное консультирование пациента с целью повышения приверженности к терапии. Возможна замена плохо переносимого препарата.

Если причиной неудачи является сопутствующая терапия, проводится коррекция либо ее, либо схемы АРВТ.

Если выясняется, что неудача терапии не связана с вышеперечисленными причинами, рекомендуется проведение теста на резистентность вируса к лекарственным препаратам и назначение новой схемы терапии с учетом результатов этого теста (А1).

Если исследование на резистентность вируса к антиретровирусным препаратам невозможно, подбор новой схемы терапии осуществляется эмпирическим путем со сменой всех трех препаратов (В1).

Смена АРВТ при недостаточной эффективности или потере эффективности ранее проводимого лечения

При неэффективности или потере эффективности ранее проводимой антиретровирусной терапии, если нет возможности определить устойчивость вируса к антиретровирусным препаратам, рекомендуется смена всех трех препаратов (В1).

Если в составе схемы АРВТ 1-й линии пациент получал 2 НИОТ: ZDV+3ТС или TDF + 3ТС или ФАЗТ + 3ТС или d4Т + 3ТС, то в схему АРВТ 2-й линии можно включить комбинацию АВС+ddI.

Если в составе схемы АРВТ 1-й линии пациент получал АВС+3ТС, то в схему АРВТ 2-й линии можно включить комбинацию TDF+ZDV, а в качестве альтернативы TDF(в стандартной дозе) +ddI (0,25 г./сутки вне зависимости от массы тела). При сочетании Тенофовира и Диданозина возможен недостаточный иммунологический ответ при наличии полного подавления репликации ВИЧ.

Если в первоначальной схеме использовался нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, он меняется на ингибитор протеазы или наоборот (А1).

Таблица 6. Выбор 3-го препарата в схеме АРВТ 2-й линии

Первоначально применяемые препараты	Препараты замены	
Основной режим	Основные препараты	Альтернативные препараты
EFV	ATV/r	LPV/r или FPV/r или SQV/r или IDV/r
Альтернативные режимы		
ATV или ATV/r	EFV или NVP	LPV/r или FPV/r или SQV/r или IDV/r или RAL

LPV/г или FPV/г или SQV/г	EFV или NVP	ATV/г или DRV/г или RAL
NVP	ATV/г	LPV/г или FAPV/г или SQV/г или IDV/г
DRV/г	EFV или NVP	RAL

Для оптимального выбора препаратов в схеме АРВТ 2-й, 3-й и последующих линий терапии целесообразно проведение теста на определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРВП) (А1).

Показания к проведению исследования резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам:

1. при неэффективности АРВТ (уровень РНК ВИЧ > 1000 копий/мл), если нет других явных причин неэффективности терапии (нарушение приема АРВ препаратов, нарушение всасывания препарата, сопутствующие или недавно перенесенные инфекционные заболевания, недавняя вакцинация) (А1). Перед назначением анализа на выявление резистентности ВИЧ к АРВП, необходимо определить уровень вирусной нагрузки (А1).

Вирусологическими критериями неэффективности терапии являются:

- отсутствие снижения концентрации РНК ВИЧ на 1,5-2,0 log₁₀ копий/мл через 4 недели и до недетектируемого уровня (менее 50 копий/мл) через 24 недели лечения, если не было перерыва в приеме препаратов;
- выявление РНК ВИЧ (в двух определениях с интервалом 1 месяц) после исходной супрессии до недетектируемого уровня (менее 50 копий/мл), если не было перерыва в приеме препаратов.

2. перед началом АРВТ больным ВИЧ-инфекцией в периоде острой инфекции, если заражение ВИЧ произошло от партнера с неэффективной АРВТ (В2).

Нецелесообразно проведение теста на выявление резистентности ВИЧ к АРВП:

1. после перевода пациента на новую схему АРВТ (А4).
2. при уровне вирусной нагрузки в интервале 50-500 копий/мл (А4). Если значение вирусной нагрузки >500 копий/мл, но < 1000 копий/мл, то существует вероятность того, что тест на анализ резистентности ВИЧ к АРВП не будет выполнен успешно (В1).
3. через 4 недели и более после отмены терапии (А4).

Если в результате исследования резистентности ВИЧ установлено что устойчивость вируса развилась к конкретному препарату, рекомендуется замена именно этого лекарственного средства (А1).

При наличии в гене обратной транскриптазы ВИЧ мутации резистентности М184V (мутация устойчивости к ламивудину и эмтрицитабину), снижается способность вируса к размножению, и снижается риск развития резистентности к зидовудину и тенофовиру. При развитии мутации М184V (но сохранении чувствительности к зидовудину и/или тенофовиру) целесообразно без отмены ламивудина включить в схему АРВТ еще 1 препарат из группы НИОТ. Чтобы поддержать мутацию М184V, снижающую репликативную способность вируса, рекомендуется при ее выявлении оставлять ЗТС в схеме лечения пациента (В2).

Наибольшие сложности возникают при составлении схем АРВТ третьей и последующих линий, когда выбор эффективных АРВП существенно ограничен. В таких

случаях, помимо оптимизации терапии, осуществляемой на основании результатов исследования резистентности, в схему АРВТ целесообразно включать АРВП совершенно новых классов (ингибиторы процесса присоединения ВИЧ к клетке, ингибиторы интегразы ВИЧ) или препараты известных классов, имеющих другой спектр резистентности, или их сочетание - то есть использовать схемы резерва (В1). Целью терапии больных, имеющих множественную резистентность ВИЧ к АРВП, является снижение уровня РНК ВИЧ до неопределяемых значений с последующим увеличением количества CD4-лимфоцитов.

Для всех лекарственных препаратов новых классов, включая ингибиторы присоединения (энфувиртид, маравирок), интегразы (ралтегравир), подбор индивидуализированной оптимизированной базовой терапии важен при попытке предотвратить или отсрочить развитие новой резистентности ВИЧ (В1). Оптимальный режим терапии выбирается с учетом индивидуальных особенностей, предшествующего опыта применения и с помощью анализа резистентности. У больных с множественной резистентностью ВИЧ к АРВП оптимальным выбором терапии является включение в схему АРВТ препаратов совершенного нового класса (энфувиртид, ралтегравир) в сочетании с препаратами известных классов, обладающих другим спектром резистентности (дарунавир, этравирин) (В1).