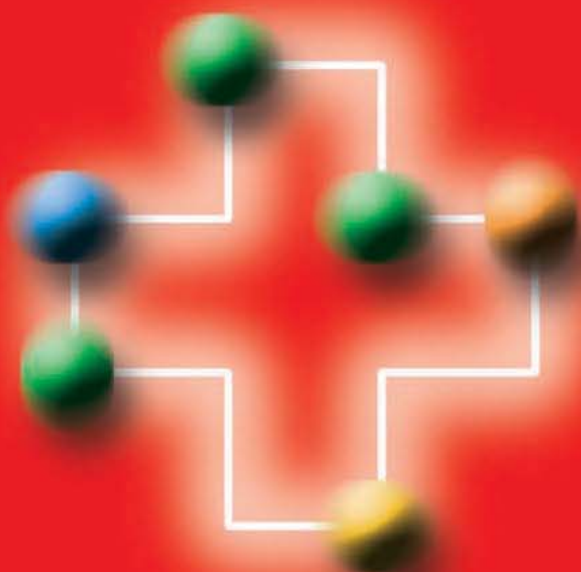

Лечение ВИЧ-инфекции 2005

www.HIVMedicine.com



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

Ресурсы «Здоровья Евразии» предоставляются бесплатно и могут свободно распространяться. Электронную версию настоящего документа можно размещать на других сайтах только для некоммерческих целей, без изменения содержания, с обязательным указанием Инфосети «Здоровье Евразии» в качестве источника, уведомлением электронной почтой по адресу library@eurasiahealth.org и включением ссылки на сайт «Здоровья Евразии» (www.eurasiahealth.org). Взимать плату за доступ к материалам «Здоровья Евразии» запрещается.

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.



*Доступ к этой информации сделан
возможным при поддержке
американского народа через Агентство США
по международному развитию (АМР США).
Мнения, изложенные в данном документе не
обязательно отражают мнения АМР США или
Правительства США.*



Другие материалы по ВИЧ/СПИДу можно найти на сайте
www.eurasiahealth.org/aids/

Перевод осуществлён компанией EnRus (<http://www.enrus.ru/>), Москва, 2006 г.

Авторы

Маркус Альтфельд, Бостон

Джордж Беренс, Ганновер

Томас Бук, Гамбург

Михаэль Вайгель, Манхайм

Томас Вайтцель, Берлин

Ян–Кристиан Васмут, Бонн

Мехтильд Вокс–Хаук, Берлин

Ева Вольф, Мюнхен

Кэрол Гиллинг–Смит, Лондон

Ардешир Гофрани, Гисен

Катрин Грефе, Гамбург

Лаура Дикинсон, Ливерпуль

Ульрике Зонненберг–Шван, Мюнхен

Бернд Себастьян Кампс, Париж

Гермиона Лайалл, Лондон

Кристоф Ланге, Борстель

Торе Лоренсен, Гамбург

Грейс Маккомсей, Кливленд

Фиона Малкахи, Дублин

Лиони Мимкин, Гамбург

Оливер Миттермейер, Гамбург

Тилл Нейманн, Эссен

Тим Ниехаес, Дюссельдорф

Марио Островски, Торонто

Фальк Оксендорф, Франкфурт

Вольфганг Прайзер, Тайгерберг

Андреа Рабберт, Кельн

Торстен Розенкранц, Гамбург

Юрген Рокстро, Бонн

Дана Сакс, Анн-Арбор

Сузанн Табризиан, Гамбург

Зара Тосси, Кливленд

Брюс Уокер, Бостон

Ульрих Уокер, Фрайбург

Герд Фэткенхайер, Кельн

Джордж Фризе, Гисен

Кристиан Хоффман, Гамбург

Бернард Шааф, Любек

Гельмут Шефер, Франкфурт

Кристиане Шиферштайн, Франкфурт

Райнхольд Шмидт, Ганновер

Мирко Штейнмюллер, Гисен

Кристиан Эггерс, Линц

Филип Эрис, Гамбург

Лечение ВИЧ-инфекции 2005

www.HIVMedicine.com

Под редакцией
Кристиана Хоффмана
Юргена К. Рокстро
Бернда Себастьяна Кампса

Редакторы

Кристиан Хоффман

Christian Hoffmann, M.D.

University of Schleswig Holstein

Infectious Diseases Outpatient Clinic Kiel

Chemnitzstr. 33

D – 24116 Kiel

Факс: + 49 431 1697 1273

www.HIVMedicine.com

www.SARSReference.com

Юрген К. Рокстро

Jurgen K. Rockstroh, M.D., Ph.D.

Department of Medicine I

University of Bonn

Sigmund-Freud-Str. 25

D – 53105 Bonn

Тел.: + 49 228 287 6558

Факс: + 49 228 287 5034

email: Juergen.Rockstroh@ukb.uni-bonn.de

Бернд Себастьян Кампс

Bernd Sebastian Kamps, M.D.

FlyingPublisher.com

Paris

Лечение ВИЧ-инфекции не стоит на месте. Авторы и редакторы этой книги сделали все возможное, чтобы к моменту публикации представить наиболее точную и полную информацию. Однако научные сведения и тактика лечения и профилактики ВИЧ-инфекции меняются быстро, кроме того возможны погрешности при обработке текста и другие ошибки. Читателю рекомендуется сверять дозы препаратов, методы и продолжительность их применения, а также противопоказания к ним с инструкциями изготовителя. Ответственность за лечение полностью лежит на лечащем враче, который должен выбирать дозы и методы лечения исходя из своего опыта и знания пациента. В этой книге изложены только факты, они не гарантируют успеха и не защищают от ошибок. Издатели, включая Flying Publisher, снимают с себя всякую ответственность за любые ошибки и упущения, а также за последствия использования приведенной информации.

Предисловие к изданию 2005 г.

Сегодня руководство «Лечение ВИЧ-инфекции» впервые выходит в полном объеме. Как и раньше, все главы из прежних изданий были тщательно пересмотрены, большую часть книги уже за несколько месяцев до издания мы сделали доступной в интернете (www.HIVMedicine.com). Мы твердо уверены, что именно таким образом должны выпускаться медицинские учебники в XXI веке.

Два года назад мы отказались от авторских прав на эту книгу. В результате сегодня она вышла на испанском, русском, португальском, немецком и румынском языках (www.hivmedicine.com/textbook/lang.htm). Безусловно, это обязывает нас к продолжению нашей работы, и мы к этому готовы. В действительности работа над изданием 2006 года нами уже ведется.

Принципы, которыми мы руководствовались при издании этого учебника, недавно были опубликованы на сайте www.freemedicalinformation.com.

Кристиан Хоффман, Юрген К. Рокстро, Бернд Себастьян Кампс
Гамбург, Бонн, Париж
июль 2005 г.

Предисловие к изданию 2003 г.

Едва ли во всей истории медицины найдется еще одна столь бурно развивающаяся область как лечение ВИЧ-инфекции. От открытия возбудителя до первых успехов в лечении прошло чуть более 10 лет! Однако вряд ли найдется и область, в которой было бы столько мимолетных и быстро сменяющих друг друга направлений. Что вчера казалось незыблемым, сегодня во многом устарело. Как бы то ни было, врач не должен путать свободу мысли со свободой выбора. В этой книге представлены сведения, которые актуальны сегодня: с декабря 2002 г. по январь 2003 г.

Поскольку лечение ВИЧ-инфекции меняется очень быстро, эта книга будет обновляться ежегодно. Дополнительные главы об оппортунистических инфекциях, злокачественных новообразованиях и вирусных гепатитах открыты для свободного доступа в интернете на нашем сайте www.HIVMedicine.com.

При определенных условиях авторы и редакторы HIV Medicine 2003 могут отказаться от авторских прав на эту книгу на всех языках кроме английского и немецкого. Это означает, что эту книгу разрешается переводить на другие языки и публиковать под своим именем бесплатно. Подробности можно найти на сайте <http://hivmedicine.com/textbook/cr.htm>.

Кристиан Хоффман, Бернд Кампс
Гамбург/Киль, Париж/Каглиари
январь 2003 г.

Помощник редакторов

Nyasha Bakare, M.D.

Box 56
Johns Hopkins School of Public Health
615 N Wolfe St
Baltimore, MD 21205
nbakare@jhsph.edu

Авторы

Marcus Altfeld, M.D., Ph.D.

Partners AIDS Research Center
Massachusetts General Hospital
Bldg. 149, 13th Street, 5th floor
Charlestown, MA 02129
USA
Тел.: + 1 617 724 2461
Факс: + 1 617 724 8586
MAltfeld@partners.org

Sven Philip Aries, M.D.

Max Brauer Allee 45
D – 22765 Hamburg
Тел.: + 49 40 3903534
Факс: + 49 40 3903948
Dr.Aries@web.de

Georg Behrens, M.D., Ph.D.

Klinische Immunologie
Zentrum Innere Medizin der
Medizinischen Hochschule
Carl-Neuberg-Strasse 1
D – 30625 Hannover
Тел.: + 49 511 532 5393
Факс: + 49 511 532 9067

Thomas Buhk, M.D.

Grindelpraxis Hamburg
Grindelallee 35
D – 20146 Hamburg
Тел.: + 49 40 41 32 420
buhk@grindelpraxis.de

Laura Dickinson, BSc

Liverpool HIV Pharmacology
Group
University of Liverpool
Block H, First Floor
70 Pembroke Place
GB – Liverpool, L69 3GF
Тел.: + 44 151 794 5565
Факс: + 44 151 794 5656
Laurad@liverpool.ac.uk

Christian Eggers, M.D., Ph.D.

Abteilung für Neurologie
Krankenhaus der Barmherzigen
Brüder
Seilerstätte 2
A – 4021 Linz
Тел.: + 43 732 7897 25305
Факс: + 43 732 7897 25399
Christian.Eggers@bblinz.at

Gerd Fatkenheuer, M.D., Ph.D.

Klinik I für Innere Medizin
Universitätsklinikum Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
D – 50924 Köln
Тел.: + 49 221 478 4886
Факс: + 49 221 478 3424
g.fatkenheuer@uni-koeln.de

Georg Friese, M.D.

University Hospital Giessen
Department of Internal Medicine
Infectious Diseases
Klinikstr. 36
D – 35392 Giessen
Тел.: + 49 641 99 42674
Факс: + 49 641 99 42679

Ardeschir Ghofrani, M.D.

University Hospital Giessen
Department of Internal Medicine
Pulmonology/Intensive Care
Medicine
Klinikstrasse 36
D – 35392 Giessen
Тел.: + 49 641 99 42 421
Факс: + 49 641 99 42 419

**Carole Gilling-Smith, M.A.,
FRCOG, Ph.D.**

Assisted Conception Unit
Chelsea & Westminster Hospital
369 Fulham Road
GB – London SW10 9NH
Тел.: + 41 20 8746 8922
Факс: + 41-20 8746 8921
e-mail: cgs@chelwest.nhs.uk

Katrin Graefe, M.D.

ifi Institute, Haus K
Lohmuhlenstrasse 5
D – 20099 Hamburg
Тел.: + 49 40 181885 3780
Факс: + 49 40 181885 3788
graefe@ifi-infektiologie.de

Christoph Lange, M.D., Ph.D.

Medizinische Klinik des
Forschungszentrums Borstel
Parkallee 35
D – 23845 Borstel
Тел.: + 49 4537 188 0
Факс: + 49 4537 188 313
clange@fz-borstel.de

Thore Lorenzen, M.D.

ifi Institute
Lohmuhlenstrasse 5
D – 20099 Hamburg
Тел.: + 49 40 181885 3780
Факс: + 49 40 181885 3788
lorenzen@ifi-infektiologie.de

Hermione Lyall

The Family Clinic and Imperial
College
St Mary's Hospital, Praed Street
GB – London W2 1NY
United Kingdom
Hermione.Lyall@St-Marys.nhs.uk

Grace A. McComsey, M.D.

Division of Pediatric infectious
Diseases and Rheumatology
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio
Тел.: + 1 216 844 2460
Факс: + 1 216 832 4312
mccomsey.grace@clevelandactu.org

Leonie Meemken

ifi Institute
Lohmuhlenstrasse 5
D – 20099 Hamburg
Тел.: + 49 40 181885 3796
meemken@ifi-infektiologie.de

Oliver Mittermeier, M.D.

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Martinistrasse 52
D – 20251 Hamburg
Тел.: + 49 40 42803 3220
Факс: + 49 40 42803 9779
O.Mittermeier@uke.uni-hamburg.de

Fiona Mulcahy, M.D., FRCPI

Department of Genito Urinary
Medicine & Infectious Diseases
St James's Hospital
James's Street
EI – Dublin 8
Тел.: + 353 1 4162590
Факс: + 353 1 4103416
fmulcahy@stjames.ie

Till Neumann, M.D.

Universitaetsklinikum Essen
Klinik für Kardiologie
Westdeutsches Herzzentrum
Essen
Zentrum für Innere Medizin
Hufelandstr. 55
D – 45122 Essen
Тел.: + 49 201 723 4878
Факс: + 49 201 723 5401
till.neumann@uni-essen.de

Tim Niehues, M.D., Ph.D.

Zentrum für Kinder- und
Jugendmedizin
Klinik für Kinder-Onkologie,
–Haematologie und –Immunologie
Ambulanz für Pädiatrische
Immunologie und Rheumatologie
Heinrich Heine Universität
Moorenstr. 5
D – 40225 Düsseldorf
Тел.: + 49 211 811 7647
Факс: + 49 211 811 6539
niehues@uni-duesseldorf.de

Falk Ochsendorf, M.D., Ph.D.

Zentrum der Dermatologie und
Venerologie
Klinikum der J.W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
D – 60590 Frankfurt am Main
Тел.: + 49 69 6301 6819
Ochsendorf@em.uni-frankfurt.de

Mario Ostrowski, M.D.

Clinical Sciences Division
University of Toronto
Medical Sciences Building, Rm
6271
1 King's College Circle
Toronto, ON M5S 1A8
Canada
Тел.: + 1 416 946 5805
Факс: + 1 416 978 8765
E-mail: m.ostrowski@utoronto.ca

Wolfgang Preiser, M.D., Ph.D.

University of Stellenbosch
Discipline of Medical Virology
Tygerberg Campus
PO Box 19063, Tygerberg 7505,
South Africa
Тел.: + 27 21 938 9353, -4
Факс: + 27 21 938 9361
preiser@sun.ac.za

Thorsten Rosenkranz, M.D.

Neurologische Abteilung
Allgemeines Krankenhaus
St. Georg
Lohmühlenstrasse 5
D – 20099 Hamburg
Тел.: + 49 40 181885 2241
Факс: + 49 40 181885 2971
TRosenkranz@t-online.de

Andrea Rubbert, M.D., Ph.D.

Medizinische Klinik I
Universitätsklinik Köln
Joseph-Stelzmann Str 9
D – 50924 Köln
Germany
Тел.: + 49 221 478 5623
Факс: + 49 221 478 6459

Dana L. Sachs, M.D.

University of Michigan
Department of Dermatology
1910 Taubman Center
1500 E. Medical Center Drive
Ann Arbor, Michigan 48109
USA

Тел.: + 1 734 936 4081

dsachs@med.umich.edu

Bernhard Schaaf, M.D.

Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
D – 23538 Lubeck

Тел.: + 49 451 500 6377

Факс: + 49 451 500 6014

schaaf@uni-luebeck.de

Christiane Schieferstein, M.D.

Medizinische Klinik II
Uniklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
D – 60590 Frankfurt am Main

Тел.: + 49 69 6301 0

schieferstein@wildmail.com

**Reinhold E. Schmidt, M.D.,
Ph.D.**

Abteilung Klinische Immunologie
Zentrum Innere Medizin der
Medizinischen Hochschule
Hannover

Carl-Neuberg-Straße 1

D – 30625 Hannover

Тел.: + 49 511 532 6656

Факс: + 49 511 532 9067

Schmidt.Reinhold.Ernst@MH-Hannover.de

Helmut Schaefer, M.D., Ph.D.

Zentrum der Dermatologie und
Venerologie
Klinikum der J.W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7

D – 60590 Frankfurt am Main

Тел.: + 49 69 6301 6833

Schoefer@em.uni-frankfurt.de

**Ulrike Sonnenberg-Schwan,
Clin. Psych.**

Wasserturmstr. 20

D – 81827 Munich

Тел.: + 49 89 43766972

Mirko Steinmueller, M.D.

University Hospital Giessen
Department of Internal Medicine
Infectious Diseases

Klinikstr. 36

D – 35392 Giessen

Тел.: + 49 641 99 42674

Факс: + 49 641 99 42679

mirko.steinmuelle@innere.med.uni-giessen.de

Susanne Tabrizian, M.D.

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie

Martinistrasse 52

D – 20251 Hamburg

Тел.: + 49 40 42803 3221

Факс: + 49 40 42803 8013

Tabrizian@uke.uni-hamburg.de

Zahra Toossi, M.D.

Division of Infectious Diseases
Case Western Reserve University
School of medicine
10900 Euclid Avenue
BRB 4th floor
Cleveland, Ohio
USA
Тел.: + 1 441 06 4984
zxt2@po.cwru.edu

Mechthild Vocks-Hauck, M.D.

KIK Berlin-Kuratorium für
Immunschwache bei Kindern
Friedbergstr. 29
D – 14057 Berlin
Тел/факс: + 49 30 3547421
kik@bln.de

Bruce D. Walker, M.D., Ph.D.

Partners AIDS Research Center
Massachusetts General Hospital
Bldg. 149, 13th Street, 5th floor
Charlestown, MA 02129
USA
Тел.: + 1 617 724 8332
Факс: + 1 617 726 4691
bwalker@helix.mgh.harvard.edu

Thomas Weitzel, M.D.

Institut für Tropenmedizin
Charité, Humboldt-Universität
Berlin
Spandauer Damm 130
D – 14050 Berlin
Тел.: + 49 30 30116 816
Факс: + 49 30 30116 888
thomas.weitzel@charite.de

Ulrich A. Walker, M.D., Ph.D.

Medizinische Universitätsklinik
Abt. für Rheumatologie und
Klinische Immunologie
Hugstetterstrasse 55
D – 79106 Freiburg
Тел.: + 49 761 270 3384
Факс: + 49 761 270 3384 or -3306
ulrich.walker@klinikum.uni-freiburg.de

Jan-Christian Wasmuth, M.D.

Department of Medicine I
University of Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
D 53105 Bonn
Тел.: + 49 228 287 6558
Факс: + 49 228 287 5034
j-c.wasmuth@uni-bonn.de

Michael Weigel, M.D., Ph.D.

Frauenklinik im Klinikum
Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
D – 68167 Mannheim
Тел.: + 49 621383 2286
Факс: + 49 621 383 3814
michael.weigel@gyn.ma.uni-heidelberg.de

**Eva Wolf, Dipl. Phys. Univ.,
M.P.H.**

MUC Research GmbH
Karlsplatz 8
D – 80335 Munich
Тел.: + 49 89 558 70 30
Факс: + 49 89 550 39 41

Оглавление

1. Введение.....	25
Пути передачи ВИЧ	25
Естественное течение инфекции	26
Классификация CDC	27
Эпидемиология	29
Заключение	29
Литература.....	30
2. Острая фаза ВИЧ-1-инфекции	33
Введение	33
Иммунологические и вирусологические изменения в острой фазе ВИЧ-инфекции	33
Клиническая картина	34
Диагностика	35
Лечение	36
Литература.....	36
3. Тестирование на ВИЧ.....	38
Как проводить тестирование	38
Диагностика ВИЧ-инфекции с помощью тестов на антитела к ВИЧ	39
Когда проводить тестирование?	44
Проблема «диагностического окна»	45
Прямые тесты на ВИЧ	45
Результаты теста	46
Особый случай: дети, рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами.....	47
Особый случай: травма иглой и прочие контакты, чреватые заражением ВИЧ на рабочем месте	48
Практические сведения	48
Интернет-ресурсы о тестировании на ВИЧ	50
Литература.....	50
4. Патогенез ВИЧ-1-инфекции.....	52
Структура ВИЧ	52
Цикл репликации ВИЧ	56
ВИЧ и иммунная система	61
Литература.....	65
5. АРТ в 2005 году.....	69
1. История	69
2. Группы и описание антиретровирусных средств	73
3. АРТ 2005–2006: будущее близкое и далекое	102
4. Цели и принципы лечения	124
5. Когда начинать ВААРТ?	138
6. Как начать ВААРТ?	150
7. Когда менять ВААРТ?	169
8. Как изменить схему ВААРТ?	174
9. Резервная терапия	179

10. Когда прерывать ВААРТ?	190
11. Наблюдение	199
6. Побочные эффекты АРТ	208
Желудочно-кишечные нарушения	208
Нарушения со стороны ЦНС	210
Периферическая полинейропатия	210
Нарушения функции почек	211
Гепатотоксичность	212
Изменения в анализе крови	214
Аллергические реакции	214
Лактацидоз	216
Панкреатит	217
Асептический некроз	217
Остеопения и остеопороз	217
Учащение кровотечений у больных гемофилией	218
Побочные эффекты отдельных препаратов	218
Литература	219
7. Липодистрофический синдром	223
Введение	223
Клиническая картина	223
ВААРТ, липодистрофический синдром и риск сердечно-сосудистых заболеваний	224
Патогенез	225
Диагностика	227
Лечение	229
Литература	232
8. Митохондриальная токсичность аналогов нуклеозидов	234
Введение	234
Патогенез митохондриальной токсичности	234
Клинические проявления	235
Мониторинг и диагностика	237
Лечение и профилактика митохондриальной токсичности	238
Литература	239
9. Исследование устойчивости ВИЧ	242
Методы исследования устойчивости	242
Основные положения	243
Интерпретация генотипической устойчивости	245
Выводы	249
Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ	250
Литература	253
10. Беременность и ВИЧ-инфекция	257
Лечение ВИЧ-инфекции у беременных	257
Литература	266
11. Антиретровирусная терапия у детей	268
Особенности ВИЧ-инфекции у детей	268

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей младше 18 мес.....	270
Диагностика ВИЧ-инфекции у ребенка старше 18 мес.....	271
Когда начинать АРТ.....	271
Общие вопросы лечения ВИЧ-инфекции у детей.....	273
Стратегия.....	274
Группы АРВ препаратов.....	275
Лекарственные взаимодействия.....	278
Наблюдение для оценки эффективности лечения.....	278
Замена терапии.....	278
Заключение.....	278
Литература.....	279
12. Оппортунистические инфекции.....	281
ВААРТ и оппортунистические инфекции.....	281
Пневмоцистная пневмония.....	282
Церебральный токсоплазмоз.....	287
Цитомегаловирусный ретинит.....	291
Кандидоз.....	294
Туберкулез.....	296
Инфекции, вызванные атипичными микобактериями.....	306
Герпес.....	309
Опоясывающий лишай.....	310
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.....	312
Бактериальная пневмония.....	315
Криптоспоридиоз.....	316
Криптококкоз.....	318
Сальмонеллезная септицемия.....	321
Воспалительный синдром восстановления иммунитета.....	322
Кахексия.....	325
Редкие оппортунистические инфекции.....	327
13. Путешествия и ВИЧ-инфекция.....	334
Подготовка к путешествиям.....	334
Антиретровирусная терапия.....	334
Общие меры предосторожности.....	334
Вакцинация.....	335
Профилактика малярии.....	335
Въездные правила и медицинское страхование.....	336
Отдельные инфекции.....	336
Медицинские проблемы после путешествия.....	338
Литература.....	339
Полезные ссылки.....	339
14. Саркома Капоши.....	341
Клиническая картина и диагностика.....	341
Прогноз и классификация.....	342
Лечение.....	343
Местное лечение.....	343

Химиотерапия	344
Иммунотерапия	345
Наблюдение и дальнейшая помощь	346
Литература	346
15. Лимфомы	348
Системные неходжкинские лимфомы (НХЛ)	349
Первичная лимфома ЦНС	356
Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)	358
Многоочаговая болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфоузлов)	360
16. Первичное обследование ВИЧ-инфицированного	362
Первичный расспрос и консультация	362
Лабораторные исследования	363
Физикальное и инструментальные исследования	363
17. ВИЧ и вирусы гепатитов В и С: смешанная инфекция	365
ВИЧ и вирус гепатита С: смешанная инфекция	365
ВИЧ и вирус гепатита В: смешанная инфекция	374
18. Заболевания кожи и слизистых у ВИЧ-инфицированных	382
Введение	382
Дерматологическое обследование и лечение ВИЧ-инфицированных	384
Влияние ВААРТ на болезни кожи и слизистых	385
Заключение	386
Самые частые кожные болезни у ВИЧ-инфицированных	387
Поражения кожи и слизистых, обусловленные антиретровирусными препаратами	395
Литература	396
19. ВИЧ-инфекция и инфекции, передающиеся половым путем (ИППП)..	402
Сифилис	402
Гонорея	404
Хламидийные инфекции	405
Мягкий шанкр	406
Остроконечные кондиломы	407
20. ВИЧ-инфекция и болезни сердца	408
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	408
Сердечная недостаточность	409
Экссудативный перикардит	411
Аритмии	411
Приобретенные пороки сердца	411
Другие болезни сердца	412
Литература	412
21. ВИЧ-ассоциированная легочная гипертензия	414
Этиология, патогенез, классификация	414
Диагностика	414
Лечение	415
Практические выводы	419
Литература	419

22. ВИЧ-инфекция и заболевания дыхательных путей	421
Анамнез	421
Легочные осложнения ВИЧ-инфекции	423
Литература	425
23. ВИЧ-1-ассоциированные энцефалопатия и миелопатия	427
ВИЧ-энцефалопатия	427
ВИЧ-миелопатия	430
Литература	431
24. Нервно-мышечные заболевания	433
Полинейропатия и полирадикулопатия	433
Миопатия	439
Литература	440
25. Психические расстройства у ВИЧ-инфицированных	441
Депрессия	441
Психозы	445
Неотложная помощь при психических расстройствах	447
Литература	448
26. ВИЧ-инфекция и желание стать родителями.....	449
Введение	449
Консультирование перед зачатием	450
ВИЧ-инфекция у мужчины	451
ВИЧ-инфекция у женщины	452
ВИЧ-инфекция у обоих партнеров	453
Психосоциальные аспекты	453
Заключение	453
Литература	455
27. Постконтактная профилактика (ПКП)	456
Заражение ВИЧ	456
Риск заражения ВИЧ	456
Эффективность и проблемы ПКП	457
Показания к ПКП	457
Возможные осложнения ПКП	458
Экстренные меры	458
Начало ПКП	459
Проведение ПКП	460
Литература	461
28. Описание препаратов	462
Абакавир (ABC)	462
Азитромицин	463
Ампренавир	464
Амфотерицин В	466
Атазанавир	467
Атоваквон	468
Ацикловир	469

Валганцикловир.....	470
Вориконазол.....	471
Ганцикловир.....	472
Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор).....	472
Дапсон.....	473
Даунорубин, липосомный.....	473
Делавирдин.....	474
Диданозин (ddl).....	475
Доксорубин, липосомный.....	476
Зальцитабин (ddC).....	477
Зидовудин (AZT).....	478
Изониазид.....	479
Индинавир.....	480
Интерлейкин-2.....	481
Интерферон альфа 2a/2b.....	482
Итраконазол.....	483
Кивекса®.....	484
Кларитромицин.....	484
Клиндамицин.....	485
Комбивир®.....	485
Ламивудин (ЗТС).....	486
Лопинавир.....	487
Невирапин.....	489
Нелфинавир.....	490
Пентамидин.....	491
Пириметамин.....	492
Рибавирин.....	493
Ритонавир.....	494
Рифабутин.....	496
Рифампицин.....	498
Саквинавир.....	499
Ставудин (d4T).....	500
Сульфадиазин.....	501
Тенофовир.....	502
Типранавир.....	503
Тризивир®.....	504
Триметоприм/сульфаметоксазол (котримоксазол).....	505
Трувада®.....	506
Флуконазол.....	506
Фосампренавир.....	507
Фоскарнет.....	509
Цидофовир.....	510
Эмтрицитабин (FTC).....	511
Энфувиртид (Т-20).....	511
Эритропоэтин.....	512
Этамбутол.....	513

Эфавиренз	514
29. Лекарственные взаимодействия	516
Механизм метаболических лекарственных взаимодействий.....	516
Важные лекарственные взаимодействия.....	517
Заключение	520
Препараты	522

Под редакцией Кристиана Хоффмана, Юргена К. Рокстро и Бернарда Себастьяна Кампса, Flying Publisher

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Составитель: редакционный комитет Евразии

Декларация о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИДом, принятая на специальной сессии Генеральной Ассамблеи ООН в 2001 году, обязывает государства-члены реализовать в оговоренные сроки всесторонние целевые задачи по обеспечению профилактики, лечения, ухода и поддержки в связи с распространением ВИЧ, с тем, чтобы остановить и положить начало сокращению глобальной эпидемии к 2015 году¹. Важный прогресс был достигнут в расширении доступа к лечению. В 2001 году в странах с низким и средним уровнем доходов антиретровирусное лечение получали 240 000 человек, в то время как в 2005 году эта цифра составляла 1,3 миллиона человек; 21 страна выполнила или превысила целевые показатели, установленные в инициативе “3 к 5”, которые предусматривали предоставление лечения по крайней мере 50 процентам всех нуждающихся².

Несмотря на достигнутые успехи, в глобальном масштабе антиретровирусные препараты по-прежнему получает лишь одна пятая всех нуждающихся в них³. Охват антиретровирусной терапией (АРТ) в Европе и Центральной Азии составляет 16 процентов на конец 2005 года, что означает 24 000 человек, получающих антиретровирусное лечение по отношению к оценочному количеству 1 400 000 людей, в ней нуждающихся⁴. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), антиретровирусную терапию в Российской Федерации получало около 5 000 человек в конце 2005 года, при оценочном количестве нуждающихся в АРТ – 99 000⁵. В Украине около 3 000 из 53 000 нуждающихся, по оценкам ВОЗ, получало АРТ на конец 2005 года⁶. Доступ к антиретровирусному лечению представителей уязвимых групп, в частности потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), недостаточен. Так, в России, доля ПИН в общем количестве людей, получающих АРТ составляет 10 процентов (около 90 процентов ВИЧ-инфицированных в России – ПИНЫ), в Украине этот показатель составляет 30 процентов (при 70 процентах ПИН к общему количеству ВИЧ-инфицированных)⁷. Данные свидетельствуют о необходимости увеличить охват антиретровирусным лечением в регионе для обеспечения универсального доступа к лечению всех, кто в нем нуждается.

В этих условиях очень важно для медицинских специалистов иметь достаточный объем информации об опыте лечебной помощи при ВИЧ/СПИДе. Данная книга является прекрасным, современным обзором существующих взглядов на этиопатогенез, диагностику и лечение ВИЧ инфекции. Глубокий анализ существующих научно-исследовательских работ и практических рекомендаций сочетается с краткостью и доступностью изложения. Информация о лечении ВИЧ-инфекции представлена по состоянию на 2005 год.

Имеются существенные различия между системами оказания медицинской помощи в СНГ, Западной Европе и США, а также возможностями клинического ведения пациентов с ВИЧ/СПИДом. Различия в экономических условиях и возможностях лечения, роли государственных и неправительственных организаций, структурах социальной поддержки, требуют определенной адаптации изложенного в книге материала к реальным условиям СНГ. Несмотря на данные различия, ознакомление с опытом коллег из Западной Европы и США представляет значительный научный и практический интерес для специалистов Евразии.

В большинстве стран СНГ тактика обследования и лечения ВИЧ инфицированных и больных СПИДом регламентируется Протоколами ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе (март 2004) и принятыми национальными стандартами. Поэтому изложенный материал, можно рассматривать как всеобъемлющую монографию, а не как непосредственное практическое руководство.

Книга может быть рекомендована медицинским работникам различных специальностей практического здравоохранения, преподавателям медицинских вузов и факультетов повышения квалификации, а также всем, кто работает в сфере оказания помощи людям, живущим с ВИЧ.

ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ

В главе представлена информация о путях передачи ВИЧ, естественном течении ВИЧ-инфекции, приведена клиническая классификация ВИЧ-инфекции, разработанная Центрами контроля и профилактики заболеваний США (CDC, 1986 г.), общие данные по эпидемиологии ВИЧ-инфекции и СПИДа в мире по состоянию на 2004 год.

При общей положительной оценке представленного материала следует отметить, что в большинстве стран СНГ чаще используется клиническая классификация ВОЗ⁸. Однако данный факт не снижает важности представленной классификации Центров контроля и профилактики заболеваний США (CDC). Последние данные ЮНЭЙДС об эпидемиологической ситуации в странах Восточной Европы и Центральной Азии свидетельствуют о том, что в 2005 году в регионе насчитывалось около 1,5 миллиона взрослых и детей, живущих с ВИЧ, при этом показатель распространенности ВИЧ среди взрослых составил в среднем 0,8 процента в регионе. Число взрослых и детей умерших от СПИДа составило в среднем 53 000 по состоянию на 2005 год⁹.

ГЛАВА 2. ОСТРАЯ ФАЗА ВИЧ-1 ИНФЕКЦИИ

Данная глава описывает иммунологические и вирусологические изменения в острой фазе ВИЧ-инфекции, клиническую картину, особенности диагностики и лечения. Представленная информация представляет несомненный интерес для специалистов СНГ и необходима для понимания всего последующего материала данной монографии.

ГЛАВА 3. ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ

Данная глава не содержит серьезных изменений по сравнению с изданием 2003 года. В главе представлена информация о том, как проводить тестирование на ВИЧ, обсуждена диагностика ВИЧ-инфекции с помощью тестов на антитела к ВИЧ и прямых тестов, проблема “диагностического окна”, особенности интерпретации результатов. Значительный интерес представляет обсуждение тестирования на ВИЧ детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, а также при травме иглой и прочих контактах, связанных с риском заражения на рабочем месте. Важным является предоставление информации об интернет-ресурсах о тестировании на ВИЧ.

ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕЗ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Авторы подчеркивают, что хорошее понимание иммунопатогенеза является основной предпосылкой для рационального улучшения терапевтической стратегии, разработки иммунотерапевтических средств и профилактических вакцин. Надо отметить, что настоящая глава является результатом анализа большого числа современных публикаций ведущих специалистов, в ней квалифицированно и компактно излагаются современные понятия патогенеза ВИЧ инфекции.

Очень интересным нам представляется тот факт, что авторы, рассматривая тот или иной патофизиологический механизм ВИЧ инфекции, дают обоснование соответствующего терапевтического вмешательства.

Авторы исчерпывающим образом описывают структуру ВИЧ и организацию его генома. Также, подчеркнута роль каждого его гена *gag*, *pol*, *env*, и генов ранее известных как «дополнительные» (*vif*, *vpr*, *vpr*, *tat*, *rev* и *nev*).

В главе авторы компетентно рассматривают цикл репликации ВИЧ. Обсуждается структура и роль CD4 как основного рецептора для проникновения ВИЧ в клетку. Особенно подчеркнута роль хемокин рецепторов, как ко-рецепторов для проникновения ВИЧ. С высоким профессионализмом обсуждаются CCR5 и CXCR4 хемокин рецепторы соответственно для М- и Т-тропных штаммов ВИЧ, необходимые для проникновения вируса в клетку и их натуральные лиганды. Освещается важная роль gp41 в слиянии мембран. Также, отмечено лекарственное средство - пептид T20, которое связывает gp41 и является первым представителем нового класса – ингибиторов слияния внешней оболочки вируса с клеточной мембраной.

В данной главе также обсуждается чрезвычайно интригующая, на наш взгляд, гипотеза о мутации генетического фактора хозяина (макроорганизма) - CCR5, которая может предотвратить заражение лиц, имеющих контакт с ВИЧ. Авторы представляют

результаты исследований показывающие, что лица с генетическим дефектом CCR5 устойчивы к инфицированию М-тропным штаммом ВИЧ. На лимфоцитах таких лиц не экспрессирован CCR5 вследствие делеции 32 пар нуклеотидов в гене CCR5. Гомозиготная мутация связана с резистентностью к ВИЧ, тогда как гетерозиготная - ассоциирована с медленным прогрессированием заболевания. А у больных с быстрым прогрессированием часто определяются штаммы, которые используют CXCR4. Авторы отмечают возможность блокирования CCR5, как цель для терапевтического вмешательства.

В главе описаны процессы после проникновения вируса в клетку и их различия при покое клетки и ее активировании. Обратная транскрипция, интеграция, сборка вируса, отпочковывание и созревание рассматривается детально. И снова, рассматривая стадии размножения вируса, авторы представляют эти стадии как потенциальные цели (мишени) для терапевтических средств.

Обсуждаются латентно инфицированные клетки – резервуары вируса. Подчеркнуто, что именно латентный резервуар обуславливает невозможность полной эрадикации вируса у лиц принимающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). Особо подчеркивается высокая частота мутации ВИЧ и его псевдовиды (quasispecies). Высокая мутагенность является одной из причин развития резистентности к антивирусным препаратам. С высоким профессионализмом обсуждается ВИЧ и иммунная система. Подчеркивается роль дендритных клеток, как антигенпредставляющих клеток, их взаимодействие с Т и В клетками, описывается лимфатическая система – место активной репликации вируса.

Глава включает в себя обсуждение HLA системы. Авторы дают примеры результатов исследований показывающих связь HLA типа с быстрым или медленным прогрессированием заболевания. Рассмотрены также клеточный и гуморальный иммунный ответ на ВИЧ. Подчеркивается протективная роль CTL, характеризуются Th1 и Th2 типы иммунного ответа.

Авторы заключают, что улучшенное понимание иммунопатогенеза ВИЧ инфекции привело к разработке новых терапевтических подходов и антивирусных препаратов. Однако, самая важная проблема – разработка эффективной вакцины - остается нерешенной. Таким образом, требуется более глубокое распознавание нопатогенеза ВИЧ инфекции.

Мы полагаем, что настоящая глава во многом будет способствовать улучшению знания работников здравоохранения в странах СНГ. Из-за ограниченных возможностей научных исследований ознакомление с опытом западных экспертов и результатов исследований является единственным путем изучения достижений в сфере патогенеза ВИЧ инфекции. Поэтому, глава весьма ценна для специалистов стран СНГ и может быть успешно использована ими в практической и исследовательской работе.

ГЛАВА 5. АРТ В 2005 ГОДУ

Глава посвящена вопросам антиретровирусной терапии и состоит из одиннадцати последовательных, взаимосвязанных и взаимодополняющих разделов, охватывающих все важнейшие аспекты современной терапии ВИЧ-инфекции.

В *разделе 1* ярко и наглядно изложена история АРТ и освещены новейшие достижения в сфере ее лечения. *Раздел 2* содержит детальную информацию о группах современных антиретровирусных препаратов. Подробнейшим образом рассмотрены особенности, преимущества и недостатки отдельных препаратов и их комбинаций, в том числе— фармакокинетические и фармакодинамические аспекты, патогенез побочных эффектов. *Раздел 3*, озаглавленный как «АРТ 2005-2006: будущее близкое и далекое», посвящен новейшим достижениям и перспективам в области ВААРТ. В *разделе 4* всесторонне обозначены и рассмотрены цели ВААРТ: клинические, вирусологические, иммунологические, эпидемиологические, с точки зрения которых определяется успех или неудача лечения. Авторы акцентируют внимание на том, что главной целью ВААРТ является продление жизни пациента, которую необходимо сохранить как можно более полноценной и здоровой. Содержание *раздела 5* является исчерпывающим ответом на вопрос, вынесенный в его заглавие: «Когда начинать ВААРТ?». В нем наглядно показано, насколько важно, помимо клинических данных, учитывать такие факторы как возраст пациента (поскольку с возрастом значительно снижается способность иммунной системы к восстановлению, больным старше 50 лет показано более раннее начало лечения), показатели числа CD4 лимфоцитов и вирусной нагрузки (ВН), которыми определяется

индивидуальный риск прогрессирования ВИЧ-инфекции и показания к лечению. При принятии решения о времени начала ВААПТ необходимо сопоставлять риск развития СПИДа с риском отдаленных последствий лечения—побочных действий препаратов и лекарственной устойчивости. Вот почему авторы сочли необходимым привести показания к началу АРТ из американских, английских, германо-австрийских и других европейских рекомендаций, которые единодушны в том, что лечение необходимо начинать у всех пациентов с клинически выраженной ВИЧ-инфекцией, а также у всех пациентов с числом CD4 лимфоцитов менее 200 мкл⁻¹, независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции. Многочисленные когортные исследования не выявили достоверных различий между результатами лечения, начатого при числе CD4 лимфоцитов в диапазоне от 200 до 350 мкл⁻¹ или более 350 мкл⁻¹. Потому на сегодняшний день сделан вывод о недостаточности данных, чтобы «чаша весов отклонилась в пользу раннего начала лечения».

В странах с ограниченными ресурсами, согласно рекомендациям ВОЗ, лечение следует начинать в IV клинической стадии ВИЧ-инфекции (согласно классификации ВОЗ) вне зависимости от количества CD4-лимфоцитов, а также в III стадии ВИЧ-инфекции, при количестве CD4 <350 мкл⁻¹ и в любой стадии ВИЧ-инфекции, если CD4 <200 мкл⁻¹.

Даже когда показания к ВААПТ бесспорны, ключевым фактором является готовность пациента к лечению. За вопросом «Когда?» закономерно следует вопрос «Как начать ВААПТ», которому посвящен *раздел 6*, включающий основные рекомендованные стартовые схемы ВААПТ, подробно рассмотрены типичные ошибки в начале лечения. В *разделе 7* освещены вопросы, касающиеся замены схемы ВААПТ. Причинами такого клинического решения, как показывает опыт, могут стать острые побочные эффекты, риск отдаленных побочных эффектов, вирусологическая неудача лечения. Вопросу о том, как изменить схему ВААПТ, посвящен *раздел 8*. В разделе рассмотрены основные принципы изменения схемы ВААПТ в двух важнейших случаях: вирусологическая неудача лечения и упрощение режима лечения. Авторы всесторонне осветили и аспекты упрощения режима лечения. *Эффективны ли схемы «поддерживающей» терапии?». Определение резервной терапии дано в разделе 9, хотя единого мнения по этому вопросу пока нет. Некоторые специалисты говорят о резервной терапии только после неудачи лечения препаратами всех трех классов. Другие – при переходе к схемам второго ряда. По мнению авторов, резервная терапия – это лечение ВИЧ-инфекции после хотя бы одной неудачи схемы ВААПТ, включающей ИП. В разделе также представлены практические советы проведения резервной терапии. Раздел 10 освещает современный взгляд на перерывы ВААПТ при лечении хронической ВИЧ-инфекции. Поскольку в большинстве случаев прерывания терапии происходит без ведома врача, чрезвычайно важно глубоко изучать их последствия. Раздел 11 посвящен специфическому мониторингу течения ВИЧ-инфекции без лечения и на фоне ВААПТ, а именно - исследованиям вирусной нагрузки и числа лимфоцитов CD4, регулярным осмотрам и определению сывороточной концентрации антиретровирусных препаратов. Такие немаловажные аспекты как исследование лекарственной устойчивости и первичное обследование пациента рассмотрены в отдельных главах.*

В целом, глава представляет несомненный интерес для врачей, осуществляющих лечение больных ВИЧ-инфекцией, и отражает современный взгляд на многообразные аспекты антиретровирусной терапии. Информация еще более ценна тем, что подкреплена ссылками на множество исследований, в том числе когортных, рандомизированных, данными мета-анализа клинических исследований с участием большого количества пациентов.

Динамизм развития подходов к лечению ВИЧ-инфекции требует от современного врача не только следовать принципам доказательной медицины, но и постоянно повышать уровень профессиональных знаний. Свобода выбора, как справедливо подчеркивают авторы, не означает его случайность. В странах СНГ выбор средств для стартовой терапии ограничен схемами первого ряда, регламентированными национальными протоколами по лечению, которые по многим позициям основаны на рекомендациях ВОЗ. Изменения схемы ВААПТ производятся при возникновении тяжелых побочных эффектов. Регламентированы схемы второго ряда, применяемые при неэффективности ВААПТ, выбор которых также ограничен. Объем и частота обследований пациента с ВИЧ-инфекцией регламентированы национальными протоколами по лечению. Обосновано важное прогностическое значение систематического врачебного наблюдения с обязательным контролем клинических, иммунологических и вирусологических (при возможности) показателей. Становится доступным исследование количества CD4 для определения показаний к ВААПТ и контроля иммунологической эффективности лечения, желательным и доступным становится

исследование ВН с целью контроля эффективности лечения в странах с ограниченными ресурсами. Исследование резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам становится доступным в популяционных исследованиях. Практические советы по подбору схем ВААРТ первого ряда, принципам замены схем лечения полезны при актуализации и разработке национальных клинических протоколов по антиретровирусному лечению. Не исключается индивидуальный подход в конкретных клинических ситуациях. Все это еще раз доказывает необходимость систематического углубления и обновления знаний в области лечения ВИЧ-инфекции, что особенно актуально в условиях расширения доступа к АРТ в регионе.

ГЛАВА 6. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АРТ

В главе приводятся сведения о наиболее типичных побочных эффектах ВААРТ. Представлена также характеристика частоты, времени возникновения, дозозависимости, степени тяжести различных побочных эффектов, в связи с механизмом действия, биохимическими процессами и метаболизмом отдельных препаратов, их групп и сочетаний, с учетом лекарственных взаимодействий.

Особый интерес для практических врачей представляет информация, касающаяся дифференциальной диагностики побочных эффектов ВААРТ с другими причинами схожих симптомов. Авторы также обосновали тактику и определили методы лечения побочных эффектов, в том числе оценку возможности продолжения ВААРТ, необходимости отмены всей схемы лечения или же замены отдельных ее составляющих. Справедливо подчеркивается, что не всегда легко отличить побочные эффекты ВААРТ от проявлений самой ВИЧ-инфекции или нежелательных явлений, спровоцированных применением других лекарственных препаратов, используемых при лечении оппортунистических инфекций.

Особое значение приобретает подготовка пациента к лечению, квалифицированное консультирование о возможных побочных эффектах. Будучи осведомленным о появлениях тех или иных проблем и путях их разрешения, пациенты реже отказываются от терапии и лучше выполняют назначения.

Согласно рекомендациям авторов, все пациенты, в том числе не предъявляющие жалоб, должны постоянно наблюдаться и регулярно обследоваться у врача. Частота визитов к врачу, включая частоту и объем обследований, регламентированы национальными протоколами по лечению ВИЧ-инфекции. Применение ограниченного числа стандартных схем первого и второго ряда, регламентированных протоколами по лечению, позволяет врачу и пациенту быть лучше подготовленными к возникновению и лечению наиболее типичных неблагоприятных реакций, обусловленных побочными эффектами ВААРТ. Так как в большинстве стран СНГ схемы ВААРТ первого ряда основаны на ННИОТ, необходимо уделить особое внимание возможным ранним побочным эффектам, возникающим в первые недели и месяцы лечения. Чрезвычайно важным является положение главы о том, что большинство пациентов хорошо переносят ВААРТ на протяжении многих лет.

ГЛАВА 7. ЛИПОДИСТРОФИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Данная глава посвящена липодистрофическому синдрому, который занимает особое место среди побочных эффектов АРТ, сложен и недостаточно изучен, представляет серьезную угрозу для сердечно-сосудистой системы из-за метаболических нарушений, последствия которых пока в точности не известны. Рассмотрены патогенез, диагностика, профилактика и лечение липодистрофического синдрома в свете современных представлений. Отсутствие четких единых клинических критериев липодистрофического синдрома отражает изменчивость его клинических проявлений, с одной стороны, а с другой – усложняет диагностику и сравнительные клинические исследования.

По данным популяционных и проспективных исследований распространенность липодистрофического синдрома оценивается в 30-50%, а через 18 месяцев после начала АРТ – 17%. Риск липодистрофии растет в прямой пропорциональной связи с длительностью АРТ, возрастом пациента и степенью иммунодефицита. Хотя авторы отмечают, что липодистрофия встречается как на ранних, так и поздних стадиях ВИЧ-инфекции, у детей, взрослых, и даже после постконтактной профилактики (ПКП).

Возникновение липодистрофии, по мнению авторов, возможно при лечении любыми комбинациями АРВ-препаратов, но наиболее часто при лечении схемами, содержащими

НИОТ (в особенности d4Т-липоатрофия, что послужило основанием к рекомендации ограничений включения этого препарата в схемы ВААРТ первого ряда; проявления атрофии усиливаются при сочетании d4Т+ddI) и ИП (большинство метаболических нарушений и аномальное накопление жира).

Несомненный интерес представляет анализ патогенеза липодистрофического синдрома в зависимости от лечения различными классами АРВ-препаратов (НИОТ и ИП). Авторы также предлагают рассматривать компоненты липодистрофического синдрома в отдельности: перераспределение жира, нарушения липидного обмена, нарушения углеводного обмена.

Для оценки клинических проявлений липодистрофического синдрома подчеркнута роль жалоб пациента и данных осмотра, а также простота, чувствительность и специфичность антропометрических исследований. Дорогостоящие инструментальные исследования (рентгеновская абсорбциометрия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование) для оценки липодистрофии вряд ли широко применимы в странах СНГ. Некоторые лабораторные исследования (например, определение уровня холестерина, триглицеридов, глюкозы крови) включены в протокол обследования пациента с ВИЧ-инфекцией в странах региона перед началом и при проведении ВААРТ, в особенности при применении ИП в схемах первого ряда.

В главе рассмотрена взаимосвязь ВААРТ, липодистрофического синдрома и риска сердечно-сосудистых заболеваний. Определены перспективы повышения значимости первичных и лекарственных факторов риска ишемической болезни сердца у ВИЧ-позитивных в связи со снижением осложнений и смертности, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, и увеличением продолжительности жизни на фоне эффективной ВААРТ. Подчеркивается несомненная польза ВААРТ, но указывается на необходимость тщательной оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний перед началом ВААРТ или смены схемы терапии.

Авторы отмечают, что успехи в лечении и профилактике этого синдрома пока невелики. При лечении липодистрофического синдрома в условиях ограниченных ресурсов вряд ли актуально применение гиполипидемических лекарственных препаратов (например, аторвастатина, правастатина, флувастатина), тем более, что оценка отдаленных результатов этого лечения требует дальнейших клинических исследований; также имеет значение неполнота сведений о взаимодействиях гиполипидемических и антиретровирусных препаратов. Эффективны мероприятия, относящиеся к изменению образа жизни (диета, повышение физической активности, отказ от курения и алкоголя), иногда требуется смена АРВ-препаратов: ИП на НИОТ или АВС; d4Т на AZT, а лучше на TDF или АВС.

Глава представляет несомненный интерес для врачей региона, несмотря на то, что авторы указывают на отсутствие четких критериев, неясность патогенеза, отдаленных последствий и единой тактики лечения липодистрофического синдрома.

ГЛАВА 8. МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИДОВ

В данной главе авторы рассматривают патогенез, клинические проявления, диагностику и лечение митохондриальной токсичности, которая развивается вследствие блокирования нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ гамма-полимеразы митохондрий. Авторы ранжируют препараты из группы НИОТ по выраженности ингибирующего действия их метаболитов на гамма-полимеразу: зальцитабин>диданозин>ставудин >ламивудин>абакавир>тенофовир. Новым направлением в терапии митохондриальной токсичности является использование препаратов уридина, что представляет несомненный интерес для врачей.

ГЛАВА 9. ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ

Основная структура изложения материала сохранена, но дополнения коснулись практически всех подразделов по сравнению с изданием монографии 2003 года.

При обсуждении методов исследования приведены только те тесты, которые присутствуют на рынке в настоящее время. Уточнены их названия и производители. На территории России из пяти тестов для генотипирования ВИЧ зарегистрирован только один тест "ViroSeq" совместного производства двух компаний Celera Diagnostics и Abbott

Laboratories. Определение фенотипической устойчивости ВИЧ в практических учреждениях с использованием коммерческих тестов не проводится.

Известно, что методы генотипирования дают лишь косвенную оценку лекарственной устойчивости по мутациям, выявленным в геноме ВИЧ. В этой связи, особое значение уделяют анализирующим программам, которые непрерывно обновляются, либо разрабатываются новые. Важно, что в главе приведены ссылки на новые адреса поиска информации в Интернете.

Обсуждение механизмов возникновения устойчивости ВИЧ дополнено двумя классами препаратов: нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторами слияния. Последние являются относительно новой группой, поэтому понимание механизма действия препаратов и развития резистентности важно для практических врачей.

Подраздел "Передача устойчивых штаммов ВИЧ" существенно дополнен данными литературы о частоте встречаемости устойчивых штаммов ВИЧ при первичном заражении и целесообразности тестирования устойчивости ВИЧ до начала лечения.

Самым сложным и объемным является подраздел "Интерпретация генотипической устойчивости ВИЧ", в котором обсуждается значение мутаций устойчивости к препаратам, длительно (НИОТ, ННИОТ и ИП) или недавно (ингибиторы слияния) применяемым для лечения ВИЧ-инфекции, а также к препаратам второго поколения (ТМС125, капревирин, трипанавир), отличительной особенностью которых является сохранение активности в отношении устойчивых вариантов ВИЧ.

Особое внимание заслуживают данные о снижении репликативной активности вируса, выраженные в процентном отношении к дикому вирусу, при появлении той или иной мутации. В первую очередь, это касается мутации устойчивости к ламивудину M184V. Ее появление в геноме ВИЧ не приводило к ухудшению результатов лечения. Оказалось, что мутация M184V снижает способность вируса к репликации (жизнеспособность вируса) на 40 – 60%.

При обсуждении профилей устойчивости к ингибиторам протеазы приведены новые данные научного коллектива из Германии о компенсаторной мутации L76V, которая обеспечивала восстановление чувствительности к атазанавиру и саквинавиру даже при наличии 5 -10 мутаций.

В конце главы приведена таблица по мутациям устойчивости ВИЧ, обновленная в соответствии с материалами Группы исследований устойчивости ANRS – AC 11 (октябрь 2004 года), и Группы исследований мутаций лекарственной устойчивости Общества борьбы со СПИДом США (Johnson, 2004 год).

Несмотря на сложность тестирования устойчивости ВИЧ и интерпретации полученных результатов подчеркивается его окупаемость, воспроизводимость и эффективность. Более того, в ряде стран после некоторого промедления анализ устойчивости стал оплачиваться путем медицинского страхования.

В заключение следует сказать, что материалы главы отражают в полном объеме как современные подходы к определению устойчивости ВИЧ, так и возможности наиболее точной и полной интерпретации полученных результатов.

ГЛАВА 10. БЕРЕМЕННОСТЬ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

В данной главе приведены современные подходы к лечению ВИЧ-инфекции у беременных женщин, а также описаны основные положения по проблеме передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Используются европейские рекомендации, а также, в большей мере, рекомендации Центров контроля и профилактики заболеваний США (CDC).

Материал главы также рассматривает вопросы, активно возникающие в практике врачей акушеров-гинекологов и педиатров, такие как ведение родов и ведение новорожденных при подтвержденном и неизвестном ВИЧ-статусе матери и ребенка.

Очень полезна информация о современных исследованиях антиретровирусной профилактики у новорожденных (с доказанными результатами). В данном разделе указываются конкретные дозы и возникающие побочные эффекты, о которых очень важно знать практикующим врачам.

В отдельном разделе описываются антиретровирусные препараты, применяющиеся в лечении беременных женщин. Хорошо изложена комплексная информация по данной тематике с учетом особенностей применения антиретровирусных препаратов беременными, приводятся примеры, подтвержденные современными исследованиями.

Информация главы по вопросам беременности и ВИЧ-инфекции несомненно важна в практике врачей-инфекционистов, акушеров-гинекологов и педиатров и была бы особенно полезной для распространения в СНГ, так как затрагивает актуальные вопросы для практикующих врачей региона.

ГЛАВА 11. АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ

Глава содержит основные вопросы, касающиеся особенностей ВИЧ-инфекции у детей, начала антиретровирусной терапии, общих подходов к лечению, а также включает обзор групп антиретровирусных препаратов, используемых на сегодняшний день в педиатрии. В главе кратко освещены основные положения, касающиеся замены АРТ у детей и наблюдения пациента с целью определения эффективности лечения. Мало информации содержится по лекарственным взаимодействиям, но авторы обращают внимание на главные вопросы лекарственных взаимодействий при лечении туберкулеза и инфекций, вызванных атипичными микобактериями.

Следует отметить, что глава содержит хорошо систематизированную информацию в удобном для работы формате. Данная информация соответствует международным классификациям и рекомендациям по началу АРТ с учетом специфики диагностики ВИЧ-инфекции у детей определенного возраста.

Очень важен тот факт, что дополнительно к профессиональному описанию клинических аспектов АРТ авторы затрагивают вопрос приверженности и многопрофильного подхода к оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям и их семьям. Данная тематика очень актуальна не только для врачей-инфекционистов, но и для специалистов смежных профилей, при участии которых улучшается соблюдение рекомендаций и лечение в целом проходит более успешно.

Авторы обращают внимание на результаты современных исследований по эффективности АРТ и мониторингу лечения, и таким образом читателю представлена очень важная информация, основанная на подходах доказательной медицины.

В разделе, описывающем группы антиретровирусных препаратов, авторы отразили достаточно комплексную информацию, подчеркнули главные особенности применения антиретровирусных препаратов у детей, кратко привели рекомендуемые дозы и возможные побочные эффекты.

Список литературы, использованной при написании данной главы, достаточно полон и представляет полезные источники дополнительной информации для врачей. В целом, глава знакомит врачей с классификациями ВИЧ-инфекции у детей и рекомендациями по началу АРТ, приводит обзор информации о существующих исследованиях по лечению антиретровирусными препаратами, определяет критерии эффективности лечения.

ГЛАВА 12. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

Глава включает в себя тщательное описание клинической картины, диагностики и лечения важнейших и часто встречающихся оппортунистических инфекций: бактериальных, вирусных, микозных, и протозойных. Также рассматривается клинически очень важное состояние - воспалительный синдром восстановления иммунитета. Даются краткие сведения о некоторых редких оппортунистических инфекциях (изоспориаз, аспергиллез, бактериальный ангиоматоз т. д.).

Следует отметить, что в главе особое внимание уделяется изменению частоты различных оппортунистических инфекций на фоне ВААРТ. Этот вопрос приобретает возрастающую важность в странах СНГ в связи с широким внедрением ВААРТ в последние годы.

Описывая то или иное оппортунистическое заболевание, автор высококвалифицированно рассматривает соответствующую клиническую картину, способы диагностики, а также дает практические рекомендации о тактике лечения и обсуждает этиотропное лечение заболевания. Описываются препараты первой линии и резерва. В тактике лечения вместе с другими вопросами рассматривается и вопрос о времени и последовательности лечения оппортунистической инфекции и ВААРТ. В некоторых случаях обсуждается системная и локальная терапия (цитомегаловирусный ретинит). Автор также приводит сведения о побочных явлениях медикаментов и предлагает меры для предотвращения или борьбы с ними, также рассматриваются важные лекарственные взаимодействия. В разделе посвященном туберкулезу исчерпывающе рассматриваются

рекомендации по сочетанию антиретровирусной и антитуберкулезной терапии. Для некоторых патогенов (например, для пневмоцистоза, токсоплазмоза, цитомегаловируса) автор компетентно анализирует различные профилактические мероприятия, в том числе, медикаментозное.

Обзор некоторых оппортунистических заболеваний (напр., пневмоцитоз) заканчивается секцией «Нерешенные вопросы», которая включает в себе очень интересную современную информацию относительно проблем, связанных с этим заболеванием, на которые у современной медицины пока нет решений. Например, обсуждается вопрос о возможных путях заражения пневмоцистами: весьма вероятно, что причиной пневмоцистной пневмонии может быть заражение новым штаммом, а не реактивация латентной инфекции, как считалось ранее. Автор также заключает, что расшифровка генома пневмоциста позволит разрешить этот вопрос. Также обсуждается возможность влияния ингибиторов протеаз на пневмоцисту и т. д.

В главе особое внимание уделяется очень важному «воспалительному синдрому восстановления иммунитета» (ВСВИ). ВСВИ развивается в течение первых недель после начала ВААРТ у больных с числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹ (в особенности, с высокой вирусной нагрузкой). В таких случаях нередко имеются латентные инфекции, которые могут быстро проявиться по мере восстановления иммунитета и обычно имеют атипичное течение. В главе описываются наиболее часто встречающиеся оппортунистические заболевания при ВСВИ и даются практические рекомендации для предотвращения их проявления и ведения в случае проявления.

Глава также включает информацию о часто встречающемся состоянии кахексии, которое может развиваться на фоне различных оппортунистических инфекций. Автор предлагает методы лечения кахексии в зависимости от причины ее проявления.

Следует отметить, что рассматривая то или иное оппортунистическое заболевание автор ссылается на новейшие публикации, также как и на огромный собственный опыт, что придает книге в целом, и этой главе в частности, особую ценность. В целом глава дополняет и обогащает информацию об оппортунистических заболеваниях, изложенную в протоколах ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе.

Однако, следует отметить, что глава включает в себя некоторые диагностические методы и лекарственные средства малодоступные в наших странах. Например, в большинстве стран СНГ отсутствует возможность измерения уровня S-аденозилметионина для диагностики пневмоцистоза. Также, за исключением единичных научных центров, отсутствует возможность выполнения культуральных методов для выявления некоторых патогенов (особенно вирусов, МАК). Некоторые лекарственные средства, такие как вориконазол (аспергиллез), 5-FC (криптококкоз), фомивирсен и ганцикловир (интраокулярный имплантат), валганцикловир, цидофовир, пенцикловир, фумагиллин и др. не зарегистрированы в некоторых странах региона. Несмотря на вышеотмеченные некоторые различия в доступности методов ведения ВИЧ инфекции между странами СНГ и западными странами, глава успешно можно использоваться работниками здравоохранения стран СНГ.

ГЛАВА 13. ПУТЕШЕСТВИЯ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Данная глава описывает подготовку ВИЧ-инфицированного к путешествию, прием антиретровирусной терапии и планирование поездок, общие меры предосторожности при путешествиях, особенности вакцинации и профилактики малярии, въездные правила и медицинское страхование. Представлен материал об отдельных инфекциях (кишечных инфекциях, малярии, кори, лешманиозе, туберкулезе, глубоких микозах, ИППП, паразитарных болезнях) а также медицинских проблемах после путешествий. В главе приведены адреса в Интернете для дополнительной информации о безопасности путешествий с медицинской точки зрения. Данная информация представляет интерес не только для медицинских работников, но и людей, живущих с ВИЧ.

ГЛАВА 14. САРКОМА КАПОШИ

Глава посвящена одному из наиболее часто регистрируемым онкологическим заболеваниям у больных ВИЧ-инфекцией – саркоме Капоши. Авторы отмечают, что с начала широкого применения ВААРТ существенно снизилась частота регистрации саркомы

Капоши. Авторы рассматривают основные схемы полихимиотерапии этого заболевания. Одним из перспективных направлений в терапии саркомы Капоши является применение липосомальных дауно- и доксорубина. Необходимо отметить, что для лечения пациентов с саркомой Капоши (как инфицированных, так и не инфицированных ВИЧ) в России широко применяют препарат проспидин. Являясь цитостатиком радиомиметического действия, проспидин обладает хорошим клиническим эффектом при СК и редко вызывает нежелательные побочные действия.

ГЛАВА 15. ЛИМФОМЫ

Глава посвящена одному из часто регистрируемых онкологических заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией – лимфомам. Если, как указано выше с начала широкого применения ВААРТ существенно снизилась частота регистрации саркомы Капоши, то уменьшение частоты регистрации лимфом было менее значимым. Авторы рассматривают основные схемы полихимиотерапии данного заболевания, что представляет интерес для специалистов СНГ.

ГЛАВА 16. ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО

В данной главе обсуждается первичное обследование ВИЧ-инфицированного пациента. Эта проблема заслуживает особого внимания, поскольку именно первичное обследование дает врачу представление об исходном состоянии здоровья пациента, с которым будут сопоставляться результаты последующего наблюдения. Первичное обследование позволяет сформировать правильный подход к пациенту и установить с ним доверительные отношения. Пациент, со своей стороны, должен вынести из этой встречи с врачом достоверную информацию о своем заболевании, дальнейших перспективах, возможностях диагностики и лечения.

В раздел включен полный перечень лабораторных исследований, которые необходимо проводить пациенту в рамках, как первичного обследования, так и дальнейшего наблюдения. Физикальное обследование, наряду с традиционной оценкой состояния органов и систем, должно непременно включать исследование неврологического (в том числе и психического) статуса пациента.

Авторы предельно полно и подробно представили перечень тех необходимых диагностических процедур, которые помогут получить полное и объективное представление о стадии заболевания, поражениях органов и систем, темпах прогрессирования и особенностях течения болезни. Разумеется, по показаниям, для уточнения диагноза, спектр обследования может и должен быть расширен другими дополнительными методиками по усмотрению врача. В то же время именно полное стандартное первичное обследование является определяющим для объективной характеристики исходного состояния здоровья ВИЧ-инфицированного пациента, позволяя своевременно выявлять и адекватно расценивать любые изменения в его статусе.

ГЛАВА 17. ВИЧ И ВИРУСЫ ГЕПАТИТОВ В И С: СМЕШАННАЯ ИНФЕКЦИЯ

Данная глава представляет особый интерес для читателя, поскольку на территории России, Украины и других стран СНГ у большинства пациентов ВИЧ-инфекция сочетается с вирусными гепатитами В, С, D. Авторы детально останавливаются на влиянии ВИЧ-инфекции на течение хронических вирусных гепатитов, приводят алгоритмы их диагностики и лечения. Важное значение имеет выбор первоочередности назначения ВААРТ и терапии хронического гепатита, который зависит от выраженности иммунодефицита и наличия клинической симптоматики вторичных заболеваний. К сожалению, данная глава руководства была написана до того, как были опубликованы рекомендации 1-го Европейского консенсуса по терапии хронических вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией (Париж, 1-2 марта 2005 года) - Alberti A., Clumeck N., Collins S., et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis C and B in HIV co-infected patients //Journal of Hepatology, 2005.- V42,N5.- P: 615 - 624. Мы рекомендуем читателям ознакомиться с данными рекомендациями, которые дополняют представленную в главе информацию.

ГЛАВА 18. ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

В данной главе приведена детальная информация о заболеваниях кожи и слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных, описано дерматологическое обследование и лечение ВИЧ-инфицированных, показано влияние ВААРТ на болезни кожи и слизистых, а также в приложениях к главе даны детальные описания самых частых кожных болезней у ВИЧ-инфицированных, поражений кожи и слизистых в результате приема антиретровирусных препаратов, что представляет несомненный интерес для медицинских работников региона.

ГЛАВА 19. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ (ИППП)

Данная глава содержит краткую информацию о сифилисе, гонорее, хламидийных инфекциях, мягком шанкре, остроконечных кондиломах. В главе описана клиническая картина, диагностика и лечение данных инфекций, а также приведен список литературы по каждой инфекции. Материал главы может быть использован медицинскими специалистами региона, оказывающими помощь и лечение ВИЧ-инфицированным и больным СПИДом.

ГЛАВА 20. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

По мере роста продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне применения АРТ, все больше внимания уделяется заболеваниям сердца у этой категории больных. В данной главе авторы рассмотрели как заболевания, косвенно связанные с ВИЧ-инфекцией (например, атеросклероз и ИБС), так и те, при которых ВИЧ может выступать этиологическим фактором (например, дилатационная кардиомиопатия). Справедливо подчеркивается, что современный подход к ведению ВИЧ-инфицированных пациентов, наряду с другими обязательными мероприятиями, предполагает своевременную диагностику и лечение сердечно-сосудистой патологии. Хотя крупные научные исследования достоверной связи ВИЧ-инфекции с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний пока не выявили, профилактика последних рассматривается сегодня как неотъемлемый компонент лечения.

Наряду с такими общепризнанными факторами риска как курение и избыточная масса тела, которые способствуют развитию сердечно-сосудистой патологии, дополнительными факторами риска у ВИЧ-инфицированных пациентов являются нарушения липидного обмена, обусловленные приемом некоторых антиретровирусных препаратов. Так инсулинорезистентность и возникающий на ее основе метаболический синдром расцениваются как побочный эффект препаратов из группы ИП.

При наличии факторов риска сердечно-сосудистой патологии в программу наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов целесообразно, по мнению авторов, включить ежегодное проведение ЭКГ, а по показаниям -- и более специфические исследования (ЭхоКГ, нагрузочные пробы, коронарография и т.д.). Лечение проводится согласно общепринятым кардиологическим подходам.

Как наиболее частая причина развития сердечной недостаточности у ВИЧ-инфицированных пациентов в главе рассматривается дилатационная кардиомиопатия. Диагностика сердечной недостаточности может затрудняться скудностью ее симптоматики у ВИЧ-инфицированных пациентов. Хотя на данный момент арсенал средств для коррекции сердечной недостаточности у ВИЧ-инфицированных пациентов ограничивается стандартными кардиологическими подходами и лекарственными препаратами, а влияние АРВ на сердечно-сосудистую патологию окончательно не установлено, все случаи подобных нарушений требуют обязательной коррекции и наблюдения, поскольку ощутимо ухудшают качество жизни больного и значительно повышают показатели смертности.

Не менее сложны для диагностики и лечения такие варианты поражения сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов как опухоли сердца, приобретенные пороки и экссудативный перикардит.

Как причина развития приобретенных пороков сердца в разделе описаны эндокардиты разной этиологии, указаны как наиболее частые их возбудители, так и типичные клинические проявления. Авторы справедливо отметили, что выделить возбудителя эндокардита в ряде случаев бывает крайне затруднительно, а потому рекомендуют начинать антимикробную терапию как можно раньше, не дожидаясь результатов микробиологического исследования.

В качестве итога ко всему изложенному, в главе приведена полная классификация поражений сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов. Врачи должны проявлять настороженность по отношению к заболеваниям сердечно-сосудистой системы у ВИЧ-инфицированных пациентов, осуществлять диагностику и лечение даже в тех случаях, когда патология сердца напрямую не связана с ВИЧ, тем самым повышая качество жизни больного. В случае необходимости для уточнения диагноза и коррекции лечения может привлекаться кардиолог или кардиохирург, причем ВИЧ-инфекция не должна расцениваться как противопоказание к инвазивным лечебно-диагностическим процедурам, если в таковых возникает необходимость.

ГЛАВА 21. ВИЧ-АССОЦИИРОВАННАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

В главе рассматриваются совершенно неизвестные для большинства врачей клинические аспекты ВИЧ-инфекции. В настоящее время многие патогенетические механизмы развития легочной гипертензии у больных ВИЧ-инфекцией остаются неясными. Однако, приведенные в главе данные о подходах к диагностике и лечению, а также влиянию ВААРТ на течение легочной гипертензии могут быть исключительно полезны врачам, осуществляющим лечение больных инфекцией ВИЧ.

ГЛАВА 22. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Глава посвящена заболеваниям дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией. Бронхиты и пневмонии бактериальной этиологии являются одной из основных причин госпитализации ВИЧ-инфицированных пациентов в России и других странах региона. В таблице 2 авторы представляют рентгенологические признаки заболеваний дыхательных путей, знание которых крайне необходимо врачу для проведения дифференциального диагноза и своевременного назначения адекватной терапии.

ГЛАВА 23. ВИЧ-1-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ И МИЕЛОПАТИЯ

Глава имеет важное значение для специалистов стран СНГ исходя из того, что ведение ВИЧ энцефалопатии и миелопатии широко не рассматриваются в протоколах ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе (март, 2004 года). Однако, ВИЧ-энцефалопатия является довольно частым осложнением ВИЧ инфекции и в отсутствие антиретровирусной терапии возникает у 15-20% ВИЧ-инфицированных. Следует отметить, что глава не была включена в издание книги 2003 года и была добавлена в данное издание, что также указывает на важность рассмотренного вопроса.

Авторы исчерпывающе рассматривают клиническую картину ВИЧ-энцефалопатии. Наглядно приведены когнитивные, эмоциональные, двигательные и вегетативные проявления в виде таблиц, также тщательно описаны психоневрологические и психиатрические симптомы. В главе предложена классификация Мемориального центра Слоуна и Кеттеринга для градации ВИЧ-энцефалопатии по степени функциональных нарушений и степеней тяжести, которая широко используется в разных странах. В главе освещаются диагностические меры ВИЧ-энцефалопатии, также перечислены заболевания для дифференциальной диагностики и методы обследования для исключения этих заболеваний. Авторы компетентно обсуждают стратегию и цель лечения ВИЧ-энцефалопатии антиретровирусными препаратами. Также рассматривают некоторые исследуемые в настоящее время препараты, на фоне которых отмечена тенденция клинического и нейropsychического улучшения, однако ни один из них пока нельзя рекомендовать для всех больных (селегелин, нимодипин, лексипафент и антиоксидантное средство CPI-1189). В главе также освещается очень важный и современный вопрос о значении вирусной нагрузки в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) у больных с ВИЧ-энцефалопатией и роль вирусной нагрузки в СМЖ и плазме в оценке эффективности лечения энцефалопатии АРВ медикаментами. Авторы также предоставляют сведения о вакуолярной миелопатии.

Глава особенно важна и интересна для специалистов стран СНГ, так как она дополняет и обогащает очень краткую информацию о ВИЧ-энцефалопатии существующую в протоколах ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и

СПИДе. Также стоит отметить, что справочная литература такого типа и формата на русском языке отсутствует, что придает этой главе особую ценность.

Подводя итоги можно сказать, что представленная глава содержит новейшую и надежную информацию о клинической картине, диагностике и лечении ВИЧ-энцефалопатии и миелопатии. Глава представляет значительный интерес для работников здравоохранения стран СНГ.

ГЛАВА 24. НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В главе представлены наиболее часто встречаемые при ВИЧ-инфекции заболевания нервно-мышечной системы, такие как периферические полинейропатии, полирадикулопатии, миопатия. Показана частота встречаемости этих заболеваний на безманифестной и симптоматической стадиях болезни, причины их развития. Описана клиническая картина первичной и вторичной полинейропатии на разных стадиях ВИЧ-инфекции, острые и хронические формы и исследования, которые позволяют установить диагноз. Обращено внимание на возможность развития лекарственной нейропатии у части больных, получающих диданозин, ставудин, зальцитабин и некоторые другие препараты. Авторы подчеркивают трудности диагностики нуклеозидной нейропатии и признаки, позволяющие уточнить причины появления симптоматики.

Кратко и достаточно информативно представлена клиническая картина, диагностика и лечение миопатии, которая развивается у 1-2% ВИЧ-инфицированных.

Представлен алгоритм проведения обследования больных с нервно-мышечными заболеваниями, особенности лечения, а также рекомендации для практикующих врачей перечень литературных источников для консультаций.

Данная глава написана достаточно кратко, просто и доступно для понимания и использования медицинскими работниками в регионе.

ГЛАВА 25. ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

В главе описаны психические расстройства, которые наблюдаются у больных ВИЧ-инфекцией. Рассматриваются основные причины их появления и развития и обосновывается необходимость ранней диагностики и лечения. Обращается внимание на самое частое проявление психического расстройства – депрессию, которая регистрируется почти у 40% ВИЧ-инфицированных и может служить причиной суицидов, нарушая, как указывают авторы, физическое, социальное и личное благополучие человека.

Кратко изложены основные проявления депрессии, ощущения и жалобы больных. Предложены диагностические приемы, позволяющие заподозрить и распознать депрессию, а также перечень критериев, которые помогают определить характер симптомов. Авторы рекомендуют использовать при депрессии два вида лечения: медикаментозную терапию и психотерапию. В разделе представлена тактика лечения, которая включает несколько этапов и длится до 6 месяцев. В целом предлагается использовать стандартные схемы лечения антидепрессантами, комбинируя разные препараты. При этом рекомендуется учитывать, что в случае глубоких психических расстройств следует обратиться за помощью к опытному специалисту.

Помимо антидепрессантов, используемых в практике лечения депрессий, для ВИЧ-инфицированных рекомендуют применять ингибиторы обратного захвата серотонина, которые эффективны и хорошо переносятся больными. Приводятся данные литературы, которые требуют внимательного отношения к этим препаратам, поскольку отмечается риск суицидов у детей и подростков после приема ингибиторов. Приведен перечень препаратов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, дозы применения и, что особенно важно, их взаимодействие с АРВ-препаратами.

Предложены также другие препараты для лечения депрессии у ВИЧ-инфицированных, при этом освещаются вопросы, связанные с механизмом их действия, указаны краткие сведения о побочных эффектах.

Отдельную группу психических расстройств представляют острые психозы – эндогенные и экзогенные. Объясняются причины их появления и подходы к медикаментозному лечению.

Кратко излагаются данные о неотложной помощи при психических расстройствах и мерах по их купированию.

Глава содержит перечень литературы, которая может быть использована для дополнительной информации. Материал, приведенный в данной главе, несомненно представляет интерес и помогает врачу, занимающемуся лечением ВИЧ-инфекции, принять правильное решение.

ГЛАВА 26. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ЖЕЛАНИЕ СТАТЬ РОДИТЕЛЯМИ

Глава очень важна для усовершенствования теоретических и практических навыков врачей-инфекционистов, а также для повышения уровня знаний врачей, которые проводят специфические исследования по ВИЧ-инфекции и репродуктивной функции.

В данной главе приводится обзор ситуации планирования семьи при подтвержденном статусе ВИЧ-инфекции у обоих или у одного из партнеров. Освещены вопросы безопасности применения очищенной спермы, консультирования партнеров перед зачатием, нарушения репродуктивной функции, а также затронуты психосоциальные аспекты, являющиеся немаловажным компонентом планирования семьи в целом.

Материал данной главы представляет современную информацию и для многих специалистов содержит новую информацию о существующих методах безопасного оплодотворения. Несомненно, этот материал будет очень интересен специалистам разного профиля. В России и некоторых других странах региона методы планирования семьи, описанные в данной главе, начинают находить применение, и данные рекомендации, несомненно, важны для практикующих врачей, консультирующих семьи ВИЧ-инфицированных.

ГЛАВА 27. ПОСТКОНТАКТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА (ПКП)

В главе представлен материал, посвященный предупреждению заражения ВИЧ в случае проникновения в организм человека биологической жидкости, содержащей вирус иммунодефицита. Особенно это важно знать и использовать в медицинской практике, а также при оказании помощи после случайных травм или использовании общих шприцов и игл потребителями инъекционных наркотиков.

Важным разделом является определение степени риска при контакте с инфицированным материалом, который зависит от количества вирусных частиц в жидкости, а также от длительности контакта. Используются рекомендации по постконтактной профилактике 2002 года, в которых представлены сравнительные данные по оценке индивидуального риска и риска при незащищенном половом контакте. Дано обоснование механизма защитного действия антиретровирусных препаратов в первые часы после травмы, изложены этапы работы по ПКП, обращается внимание на необходимость применения экстренных мер в зависимости от вида повреждения, например, выдавливание крови из места укола, промывания и дезинфекции его.

Объясняется основной принцип ПКП – наиболее важным является время начала ПКП после контакта, она оптимальна до 24 часов и неэффективна после 72 часов. Приведена современная рекомендация по схеме и продолжительности приема АРВ-препаратов – прием комбинации 2 нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибитора протеазы в течение 4 недель. Представлен перечень препаратов, их комбинаций, возможные осложнения и побочные эффекты после их применения. Подчеркивается необходимость консультирования пострадавшего по вопросам, связанным с ВИЧ-инфекцией, тестированием, соблюдением режима приема лекарств. Предлагается обследоваться не только на ВИЧ, но и на вирусы гепатита В и С. Всем пострадавшим следует оказать психологическую поддержку.

Представленный раздел важен в плане возможности использования его рекомендаций для защиты профессиональной деятельности медицинских работников, снятию страха перед оказанием помощи больным СПИДом, особенно в хирургической и другой специализированной практике. Материал предельно систематизирован и может быть рекомендован для лечебно-профилактических учреждений любого профиля.

ГЛАВА 28. ОПИСАНИЕ ПРЕПАРАТОВ

Большой по объему раздел монографии посвящен описанию препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, СПИДа, оппортунистических и других заболеваний, связанных с ними. В сжатой и доступной форме приводятся необходимые

для практического врача сведения о группе, торговом названии, дозах и форме выпуска препаратов, показаниях к применению, возможных побочных эффектах и предосторожностях. Даются источники для более детальной информации в интернете и печатных изданиях.

Наибольший интерес представляют антиретровирусные препараты, среди которых и новые, еще мало применяемые в странах СНГ лекарственные средства, такие как Кивекса (Эпзиком), Типренавир (Аптивус), Фосампренавир (Лексива), Эмтрицитабин (FTC), Энфувирид (T20). Приведено несколько препаратов для лечения туберкулеза, а также указаны антимикробные, противовирусные и противогрибковые препараты, краткий перечень интерферонов.

Однако, глава не содержит информации о препаратах для лечения различных системных растройств, которые сопровождают ВИЧ-инфекцию, отсутствуют сведения о лекарственных средствах для лечения заболеваний, связанных с поражением нервной и других систем организма, мало внимания уделяется лечению побочных эффектов.

В целом, представленную главу можно рассматривать как краткий фармакологический справочник в области ВИЧ-инфекции, который представляет несомненный интерес для практикующих врачей региона.

ГЛАВА 29. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

В данной главе подробно представлены лекарственные взаимодействия между основными группами антиретровирусных препаратов (НИОТ, ННИОТ и ИП), а также отдельными лекарственными средствами, применяемыми для лечения ВИЧ-инфекции, вторичных и сопутствующих заболеваний. Практически все ИП и ННИОТ метаболизируются ферментами системы цитохрома Р450 гепатоцитов (главным образом изоферментом СYP3A4). Так, противотуберкулезные препараты (рифампицин и рифабутин) являются выраженными индукторами системы цитохрома Р450 и при их одновременном назначении (особенно рифампицина) с ИП, концентрации в крови последних значительно снижаются. В связи с этим при одновременном назначении ВААПТ и противотуберкулезных препаратов необходимо осуществлять коррекцию суточных дозировок препаратов. Использование низких доз (100-200 мг/сутки) препарата ритонавир в сочетании с другими ингибиторами протеазы приводит к существенному увеличению концентрации и удлинению периода их выведения из крови, что позволяет уменьшить суточные дозировки ингибиторов протеазы и кратность их приема (до 1-2 раз в сутки). Представленная в главе информация представляет значительный интерес для специалистов региона.

Сентябрь 2006 г.

Ссылки:

1. Доклад о глобальной эпидемии СПИДа, 2006. Исполнительное резюме. ЮНЭЙДС, 2006. Стр. 3.
2. Доклад о глобальной эпидемии СПИДа, 2006. Исполнительное резюме. ЮНЭЙДС, 2006. Стр. 4.
3. Доклад о глобальной эпидемии СПИДа, 2006. Исполнительное резюме. ЮНЭЙДС, 2006. Стр. 12.
4. "From '3 by 5' to Universal Access". Kevin De Cock, M.D., Director, World Health Organization's Department of HIV/AIDS. Plenary: Advancing Treatment and Universal Access - A Report on State-of-the-Art and Progress 8/16/2006. XVI International AIDS Conference, Toronto.
http://www.kaisernetwork.org/health_cast/hcast_index.cfm?display=detail&hc=1798
5. Scaling up HIV/AIDS prevention, treatment and care: a report on WHO support to countries in implementing the "3 by 5" Initiative. 2004-2005. WHO, 2006. Стр. 115.
6. Scaling up HIV/AIDS prevention, treatment and care: a report on WHO support to countries in implementing the "3 by 5" Initiative. 2004-2005. WHO, 2006. Стр. 116.
7. "From '3 by 5' to Universal Access". Kevin De Cock, M.D., Director, World Health Organization's Department of HIV/AIDS. Plenary: Advancing Treatment and Universal Access - A Report on State-of-the-Art and Progress 8/16/2006. XVI International AIDS Conference, Toronto.
http://www.kaisernetwork.org/health_cast/hcast_index.cfm?display=detail&hc=1798
8. Предоставление помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе. Протоколы ВОЗ для стран СНГ. Версия 1, ВОЗ, 2004.

9. Доклад 2006 года о глобальной эпидемии СПИДа. ЮНЭЙДС, Май 2006 года.
Стр.15.

БЛАГОДАРНОСТИ:

Прежде всего мы бы хотели поблагодарить авторов, любезно предоставивших Американскому международному союзу здравоохранения неэксклюзивное право на перевод данной книги на русский язык для использования в Региональном учебно-информационном центре по проблемам помощи и лечения при ВИЧ/СПИДе в Евразии и нашими уважаемыми коллегами из Евразии.

Мы также благодарны таким ведущим специалистам по вопросам организации и лечения ВИЧ/СПИДа из Грузии, Казахстана, России и Украины, которые любезно согласились войти в состав редакционного комитета и отрецензировать предложенный материал (июнь-сентябрь 2006 г.).

- *Светлана Антоняк*, заведующая отделением ВИЧ-инфекции, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского Академии медицинских наук Украины, Киев, Украина
- *Евгений Воронин*, главный врач, Научно-практический центр по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
- *Исидора Ерасилова*, генеральный директор, Республиканский Центр по профилактике и борьбе со СПИДом Министерства здравоохранения Казахстана, Алматы, Казахстан
- *Галина Коровина*, руководитель, клиническая диагностическая лаборатория, Российская клиническая инфекционная больница, Санкт-Петербург, Россия
- *Алексей Кравченко*, ведущий научный сотрудник, Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Москва, Россия
- *Тенгиз Церцвадзе*, председатель Наблюдательного совета, директор Научно-исследовательского центра инфекционных болезней, СПИДа и клинической иммунологии, Тбилиси, Грузия
- *Алла Щербинская*, директор, Украинский центр профилактики и борьбы со СПИДом Министерства здравоохранения Украины, Киев, Украина.

Особая наша благодарность международному эксперту *Хосе Зунига*, президенту и главному исполнительному директору Международной ассоциации врачей по проблемам ВИЧ/СПИДа (IAPAC), Чикаго, США, который любезно согласился принять участие в работе редакционного комитета Евразии, который состоялся в Торонто 13 августа 2006 года.

1. Введение

Бернд Себастьян Кампс, Кристиан Хоффман

В мае 1981 г. появились первые сообщения о случаях пневмоцистной пневмонии, саркомы Капоши и других редких заболеваний у гомосексуалистов (CDC, 1981a, 1981b, 1981c). Вскоре эти заболевания были описаны у инъекционных наркоманов, и стало ясно, что новая болезнь поражает и другие группы населения. Однако потребовалось почти два года, чтобы установить, что причиной синдрома иммунодефицита (СПИДа) служит вирус иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) (Barré-Sinoussi, 1983; Broder, 1984; Gallo, 1984).

С того времени прошло уже почти 25 лет. За 25 лет ВИЧ-инфекция перешла из разряда быстротекущих смертельных болезней в хроническое, поддающееся лечению заболевание. Разработанная за эти годы антитретовирусная терапия (АРТ) стала одним из самых ярких достижений за всю историю медицины. Однако для подавляющего большинства ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом АРТ по-прежнему недостижима, особенно в странах с ограниченными ресурсами, в которых ВИЧ как и раньше наносит смертельные удары семьям и обществу, особенно его бедным и маргинальным слоям.

В этой книге подробно описывается лечение ВИЧ-инфекции и ее осложнений. Как и в прежних изданиях все главы были тщательно пересмотрены, большая часть книги была за несколько месяцев до издания сделана доступной в интернете (www.HIVMedicine.com). При издании этой книги мы руководствовались принципами, недавно опубликованными на сайте www.freemedicalinformation.com. Мы твердо уверены, что именно таким образом должны выпускаться медицинские учебники в XXI веке.

Пути передачи ВИЧ

Заразиться ВИЧ можно несколькими путями. Эти пути подробно описаны (см. также главу «Постконтактная профилактика»). Передача ВИЧ возможна:

- при половом сношении без презерватива с ВИЧ-инфицированным;
- при переливании инфицированной крови или продуктов крови (заражение возможно также при искусственном оплодотворении, трансплантации кожи и органов);
- при использовании нестерильных игл и шприцев, которыми делал инъекции ВИЧ-инфицированный;
- от матери ребенку (во время беременности, родов и при кормлении грудью).

Медицинские работники и лаборанты могут заразиться при выполнении служебных обязанностей; по данным на 1995 г. в США ежегодно у медицинских работников происходит около 600 000 — 800 000 уколов иглой, однако заражение при этом происходит редко. Риск заражения ВИЧ при уколе медицинского работника зараженной иглой в исследовании, проведенном до появления активной АРТ, составил 0,3%.

Порой возникают опасения, что существуют другие пути передачи ВИЧ. Можно совершенно точно утверждать, что ВИЧ **не** передается москитами, комарами, блохами, пчелами и осами. ВИЧ **не** передается при бытовых контактах. Не описано ни одного случая заражения через не содержащие кровь слюну и слезную жидкость. Поскольку ВИЧ не передается со слюной, нельзя заразиться через общие стаканы, вилки, бутерброды или фрукты (Friedland, 1986; Castro, 1988; Friedland, 1990). По мнению ведущих специалистов попадания на неповрежденную кожу инфицированных биологических жидкостей (например, крови) для передачи вируса недостаточно.

Половые контакты

Половые сношения без презерватива — самый частый путь передачи ВИЧ-инфекции во всем мире. Самый высокий риск заражения существует при пассивном анальном половом контакте, однако описаны случаи заражения и после однократного активного полового контакта. Заболевания, передаваемые половым путем, значительно повышают риск заражения ВИЧ.

Чем ниже вирусная нагрузка, тем менее заразен больной. Проспективное исследование, включавшее 415 ВИЧ-дискордантных пар в Уганде, показало, что из 90 новых случаев инфекции, произошедших за 30 мес, не было ни одной пары, в которой вирусная нагрузка у источника инфекции была менее

1500 мл⁻¹. При повышении вирусной нагрузки в 10 раз риск заражения увеличивается в 2,45 раза (Quinn, 2000). Следует отметить, что уровень вирусной нагрузки в крови не всегда соответствует уровню вирусной нагрузки в других биологических жидкостях, поэтому индивидуальный риск оценить трудно. Кроме того, ВИЧ-инфицированные не защищены от суперинфекции другими штаммами вируса.

Чем выше вирусная нагрузка, тем более заразен больной. Это особенно касается больных с острой фазой ВИЧ-инфекции. Во время этой фазы вирус активно реплицируется в отсутствие какого-либо заметного сдерживающего иммунного ответа, и уровень РНК ВИЧ-1 достигает 100 млн мкл⁻¹ (см. главу «Острая фаза ВИЧ-инфекции»).

Употребление инъекционных наркотиков

Использование нестерилизованных шприцев и игл, которыми делал инъекции ВИЧ-инфицированный, — важный путь передачи ВИЧ в странах с большим числом потребителей инъекционных наркотиков. В отличие от случайных уколов иглой (см. также главу «Постконтактная профилактика») риск заражения через общие иглы намного выше, так как потребитель инъекционных наркотиков проверяет правильность положения иглы, набирая в нее кровь.

Передача от матери ребенку (вертикальный путь)

В отсутствие профилактических мероприятий частота передачи ВИЧ от матери ребенку во время беременности и родов составляет 15-30%. Приблизительно в 75% этих случаев передача ВИЧ происходит на поздних сроках беременности и в родах. Около 10% случаев вертикальной передачи ВИЧ происходит в первых двух триместрах беременности, еще 10-15% — во время грудного вскармливания.

В западных странах вертикальная передача ВИЧ стала редкостью благодаря антиретровирусной профилактике и плановым кесаревым сечениям. Подробнее см гл. «Беременность и ВИЧ-инфекция».

Инъекции и трансфузии инфицированных препаратов крови

В большинстве западных стран случаи трансфузии ВИЧ-инфицированной крови и ее препаратов стали редкостью. При современных методах диагностики (см. гл. «Тестирование на ВИЧ») риск заражения ВИЧ при переливании одной дозы крови составляет 1:1 000 000. Однако не все страны проводят строгий скрининг донорской крови на ВИЧ, как это делают США, Канада, Австралия, Япония и страны Западной Европы.

Естественное течение инфекции

Под «естественным» понимают течение инфекции в отсутствие ВААРТ. Острая лихорадочная фаза или «первичная» ВИЧ-инфекция (под которой понимают период от заражения ВИЧ до появления антител) по клинической картине часто напоминает моноклинозоподобный синдром. Симптомы появляются через несколько дней или недель после заражения ВИЧ (подробнее см. главу «Острая фаза ВИЧ-инфекции»). Однако эта стадия инфекции может протекать бессимптомно. Во время этой стадии обычно отмечается высокая концентрация вируса в крови (вирусная нагрузка), нередко значительно падает число лимфоцитов CD4. Через некоторое время число лимфоцитов CD4 снова увеличивается, но обычно не достигает уровня, который был до инфекции (рис. 1).

По окончании острой фазы инфекции между репликацией вируса и иммунным ответом обычно устанавливается равновесие, и во многих случаях в течение нескольких лет ВИЧ-инфекция протекает бессимптомно. Даже в отсутствие антиретровирусной терапии бессимптомный, или латентный, период может продолжаться 8-10 лет и более. Однако термин «латентный» период не должен вводить в заблуждение: в это время происходят очень активная репликация вируса и неуклонное разрушение лимфоцитов CD4.

В конце бессимптомной фазы могут появиться различные симптомы и заболевания, которые не являются критериями СПИДа. К ним относятся легкие иммунологические, кожные, гематологические и нефрологические нарушения.

Многие из них относятся к критериям категории В классификации CDC (табл. 1). Возможны общие симптомы, такие как лихорадка, похудание, ночные поты, диарея. В этой ситуации важен уровень лимфоцитов CD4 — если он меньше 200 мкл⁻¹ — возрастает риск многих оппортунистических инфекций и некоторых новообразований, которые относятся к критериям СПИДа (табл. 1). При числе лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹ заболевания из числа критериев СПИДа развиваются редко.

Однако течение инфекции бывает разным, в некоторых случаях СПИД развивается очень быстро. У некоторых больных (около 5%), наоборот, инфекция подолгу не прогрессирует. Скорость прогрессирования инфекции зависит от особенностей организма (см. главу «Патогенез ВИЧ-1-инфекции»).



Рисунок 1. Число лимфоцитов CD4 и вирусная нагрузка при ВИЧ-инфекции.

Классификация CDC

Наиболее широкое применение нашла классификация ВИЧ-инфекции, предложенная в 1986 г. Центрами контроля и профилактики заболеваний США (CDC), в основу которой положены симптомы и заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией (табл. 1). Эта классификация была разработана для целей эпидемиологического надзора и успешно им соответствовала в течение многих лет. В 1993 г. она была пересмотрена (CDC, 1993b). С тех пор в США (но не в Европе) используется более широкое клиническое определение СПИДа: его критерием стало также число лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} (или доля лимфоцитов CD4 менее 14% от общего числа лимфоцитов) даже в отсутствие заболеваний из числа критериев СПИДа.

Таким образом, современная классификация CDC основана на клинической картине и числе лимфоцитов CD4. В ней выделены 3 клинических категории (A, B, C — табл. 1) и три иммунологических категории по числу лимфоцитов CD4 (1, 2, 3 — табл. 2). Например, у больного с кандидозным стоматитом и числом лимфоцитов CD4 250 мкл^{-1} будет категория B2; а у больного с бессимптомной инфекцией и числом лимфоцитов CD4 550 мкл^{-1} — категория A1. Иммунологическую категорию нужно ставить не по последнему, а по самому низкому показателю (минимальному числу лимфоцитов CD4).

Для детей младше 13 лет существует своя классификация (см. гл. «Антиретровирусная терапия у детей»). Следует отметить, что помимо классификации CDC существует еще классификация ВОЗ. Она предназначена для стран с ограниченными ресурсами и широко используется в Африке и Азии.

Таблица 1. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции, разработанная CDC

Категория А

Бессимптомная ВИЧ-инфекция

Острая (первичная) фаза ВИЧ-инфекции с сопутствующим лихорадочным заболеванием или острая фаза ВИЧ-инфекции в анамнезе

Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Категория В

Состояния*, не включенные в категорию С. Некоторые (но не все) перечислены ниже:

Бактериальный ангиоматоз

Кандидозный стоматит (молочница)

Кандидозный вульвовагинит: персистирующий, часто рецидивирующий или плохо поддающийся лечению

Дисплазия шейки матки (умеренная или тяжелая)/рак шейки матки in situ

Общие симптомы, например лихорадка (38,5°C) или диарея длительностью более 1 мес

Волосистая лейкоплакия рта

Опоясывающий лишай с поражением двух или более дерматомов или двумя и более рецидивами

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Листерия

Воспалительные заболевания матки и придатков, особенно осложненные tuboовариальным абсцессом

Периферическая нейропатия

Категория С - критерии СПИДа**

Кандидозный бронхит, трахеит, пневмония

Кандидозный эзофагит

Рак шейки матки, инвазивный*

Кокцидиоз, диссеминированный или внелегочный

Криптококкоз, внелегочный

Криптоспориоз, хронический кишечный (более 1 мес)

Цитомегаловирусная инфекция (кроме поражения печени, селезенки и лимфоузлов)

Цитомегаловирусный ретинит (с потерей зрения)

ВИЧ-энцефалопатия

Герпес: хроническая язва (язвы) (больше 1 мес); или бронхит, пневмония или эзофагит

Гистоплазмоз диссеминированный или внелегочный

Изоспориаз хронический кишечный (более 1 мес)

Саркома Капоши

Лимфома Беркитта (или эквивалентная)

Лимфома иммунобластная (или эквивалентная)

Первичная лимфома ЦНС

Диссеминированная или внелегочная инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare* или *Mycobacterium kansasii*

Туберкулез любой локализации (легочный и внелегочный)

Диссеминированная или внелегочная инфекция, вызванная другими или неуточненными *Mycobacterium spp.*

Пневмоцистная пневмония

Пневмония, рецидивирующая*

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Сальмонеллезный сепсис, рецидивирующий

Токсоплазменный энцефалит

ВИЧ-кашеция

* Эти состояния должны соответствовать хотя бы одному из следующих критериев: а) состояние связано с ВИЧ-инфекцией или указывает на нарушения клеточного иммунитета; б) по мнению врача, ВИЧ-инфекция осложняет течение данного заболевания или требует особого лечения.

** При появлении заболевания из категории С, категория С ставится больному пожизненно.

Таблица 2. Иммунологические категории (по числу лимфоцитов CD4)*

Категория 1: > 500 мкл ⁻¹
Категория 2: 200-499 мкл ⁻¹
Категория 3: < 200 мкл ⁻¹

*Категория ставится по самому низкому показателю, а не по последнему.

Эпидемиология

Отведенные рамки не позволяют дать подробное описание эпидемиологической ситуации, сложившейся при пандемии ВИЧ. Заболеваемость и распространенность ВИЧ-инфекции и СПИДа сильно различаются на разных континентах, регионах и странах. В некоторых странах к югу от Сахары, особенно в городах, распространенность ВИЧ-инфекции достигает 30%. В других странах распространенность ВИЧ-инфекции остается низкой.

Однако низкие показатели в стране могут вводить в заблуждение. Нередко за ними скрываются серьезные эпидемии, которые сначала концентрируются на отдельных территориях или в отдельных группах населения, но угрожают быстрым распространением инфекции в более широком масштабе.

Самая свежая и подробная информация о глобальной ситуации по ВИЧ/СПИДу содержится в ежегодных отчетах Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС). В них приводится статистика по странам и регионам и указываются тенденции в развитии эпидемии. Данный отчет можно найти на сайте <http://www.unaids.org/>.

В табл. 3 приведены данные ЮНЭЙДС, которые отражают тяжесть пандемии ВИЧ-инфекции.

Таблица 3. Эпидемиология СПИДа*

Число людей с ВИЧ/СПИДом на 2004 г.		
Всего	39,4 млн	(35,9-44,3 млн)
Взрослые	37,2 млн	(33,8-41,7 млн)
Женщины	17,6 млн	(16,3-19,5 млн)
Дети до 15 лет	2,2 млн	(2,0-2,6 млн)
Люди, заразившиеся ВИЧ в 2004 г.		
Всего	4,9 млн	(4,3 - 6,4 млн)
Взрослые	4,3 млн	(3,7-5,7 млн)
Дети до 15 лет	640 000	(570 000-750 000)
Умершие от СПИДа в 2004 г.		
Всего	3,1 млн	(2,8-3,5 млн)
Взрослые	2,6 млн	(2,3-2,9 млн)
Дети до 15 лет	510 000	(460 000-600 000)

* Указанный на основании лучшей имеющейся информации диапазон соответствует границам, в пределах которых находятся реальные показатели.

Источник: ЮНЭЙДС, http://www.unaids.org/wad2004/EPUpdate2004_html_en/epi04_02_en.htm#TopOfPage.

Заключение

По сравнению с другими вирусными болезнями, например гриппом, предотвратить заражение ВИЧ проще. Жители богатых стран, которые не хотят заразиться ВИЧ, могут защитить себя и избежать ВИЧ-инфекции. Те же самые люди не могут избежать гриппа при следующей пандемии.

ВИЧ-инфекция теперь относится к заболеваниям, которые поддаются лечению — по крайней мере в странах с развитым здравоохранением. В следующих главах говорится о том, какая помощь должна предоставляться ВИЧ-инфицированным в этих странах.

За пределами материально благополучных стран за те 25 лет, что прошли с начала эпидемии, положение вещей не менялось. Для многих людей успехи медицины остаются не доступными. Эта постыдная ситуация, но есть надежда, что будущие поколения преодолеют ее и сделают то, чего не сделали мы.

Литература

1. Ammann AJ, Cowan MJ, Wara DW, et al. Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. *Lancet* 1983, 1: 956-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=6132270>
2. Andreani T, Modigliani R, le Charpentier Y, et al. Acquired immunodeficiency with intestinal cryptosporidiosis: possible transmission by Haitian whole blood. *Lancet* 1983, 1: 1187-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=6133990>
3. Armbruster C, Kriwanek S, Vorbach H. Gender-specific differences in the natural history, clinical features, and socioeconomic status of HIV-infected patients: experience of a treatment centre in Vienna. *Wien Klin Wochenschr* 2000, 112: 754-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=11042904>
4. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983, 220: 868-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=6189183>
5. Bobat R, Moodley D, Coutoudis A, Coovadia H, Gouws E. The early natural history of vertically transmitted HIV-1 infection in African children from Durban, South Africa. *Ann Trop Paediatr* 1998, 18: 187-96. <http://amedeo.com/lit.php?id=9924555>
6. Bowen PA 2nd, Lobel SA, Caruana RJ, et al. Transmission of HIV by transplantation: clinical aspects and time course analysis of viral antigenemia and antibody production. *Ann Intern Med* 1988, 108: 46-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=3276264>
7. Broder S, Gallo RC. A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. *N Engl J Med* 1984, 311:1292-7.
8. Burger H, Weiser B, Robinson WS, et al. Transmission of lymphadenopathy-associated virus/human T lymphotropic virus type III in sexual partners. Seropositivity does not predict infectivity in all cases. *Am J Med* 1986, 81: 5-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=3014878>
9. Calzavara L, Burchell AN, Major C, et al. Increases in HIV incidence among men who have sex with men undergoing repeat diagnostic HIV testing in Ontario, Canada. *AIDS* 2002, 16: 1655-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=12172087>
10. Castro KG, Lieb S, Jaffe HW, et al. Transmission of HIV in Belle Glade, Florida: lessons for other communities in the United States. *Science* 1988, 239: 193-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=3336781>
11. Centers for Disease Control (1981c). Follow-up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981, 30: 409-10.
12. Centers for Disease Control (1981b). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981, 30: 305-8.
13. Centers for Disease Control (1981a). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981, 30: 250-2. Volltext: <http://hiv.net/link.php?id=144>
14. Centers for Disease Control (1982a). epidemiologic notes and reports persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 249. <http://hiv.net/link.php?id=145>
15. Centers for Disease Control (1982b). epidemiologic notes and reports update on kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons -- United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 294. <http://hiv.net/link.php?id=146>
16. Centers for Disease Control (1982c). A Cluster of Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia among Homosexual Male Residents of Los Angeles and range Counties, California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 305. <http://hiv.net/link.php?id=147>
17. Centers for Disease Control (1982d). Opportunistic Infections and Kaposi's Sarcoma among Haitians in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 353. <http://hiv.net/link.php?id=148>
18. Centers for Disease Control (1982e). Epidemiologic Notes and Reports Pneumocystis carinii Pneumonia among Persons with Hemophilia A. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 365. <http://hiv.net/link.php?id=149>
19. Centers for Disease Control (1982f). Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) among Patients with Hemophilia A. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 644. <http://hiv.net/link.php?id=151>
20. Centers for Disease Control (1982g). Epidemiologic Notes and Reports Possible Transfusion- Associated Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) - California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31, 652. <http://hiv.net/link.php?id=150>
21. Centers for Disease Control (1982h). Unexplained Immunodeficiency and Opportunistic Infections in Infants -- New York, New Jersey, California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 665. <http://hiv.net/link.php?id=152>
22. Centers for Disease Control (1982i). Epidemiologic Notes and Reports Immunodeficiency among Female Sexual Partners of Males with Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) -- New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31, 697. <http://hiv.net/link.php?id=154>
23. Centers for Disease Control (1982j). Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) in Prison Inmates -- New York, New Jersey. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 700. <http://hiv.net/link.php?id=153>
24. Centers for Disease Control (1983). Current Trends Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Update. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1983, 33: 309-11. Volltext: <http://hiv.net/link.php?id=143>
25. Centers for Disease Control (1985a). Provisional Public Health Service inter-agency recommendations for screening donated blood and plasma for antibody to the virus causing acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985, 34: 1-5. <http://hiv.net/link.php?id=157>
26. Centers for Disease Control (1985b). International Notes Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome - Europe. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985, 34: 147. <http://hiv.net/link.php?id=156>
27. Centers for Disease Control (1985c). Current Trends Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome -- United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985, 34: 245. <http://hiv.net/link.php?id=155>
28. Centers for Disease Control (1986). Recommendations for preventing transmission of infection with human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus during invasive procedures. CDC, Department of Health and Human Services. *Ann Intern Med* 1986, 104: 824-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=3010783>
29. Centers for Disease Control (1990). Possible transmission of HIV to a patient during an invasive dental procedure. *MMWR* 1990, 39: 489-93. <http://hiv.net/link.php?id=158>
30. Centers for Disease Control (1991a). Current trends preliminary analysis: HIV serosurvey of orthopedic surgeons, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991, 40: 309-12. <http://hiv.net/link.php?id=168>
31. Centers for Disease Control (1991b). Update: Transmission of HIV infection during invasive dental procedures - Florida. *MMWR* 1991, 40: 377-81. <http://hiv.net/link.php?id=159>
32. Centers for Disease Control (1993a). Investigations of persons treated by HIV-infected health-care workers -- United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993, 42: 329-31. <http://hiv.net/link.php?id=169>
33. Centers for Disease Control (1993b). 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR* 1992, 41(RR-17). <http://hiv.net/link.php?id=184>

34. Centers for Disease Control (1994). HIV transmission in household settings - United States. *MMWR* 1994, 43: 353-6. <http://hiv.net/link.php?id=160>
35. Centers for Disease Control. (1995). HIV transmission in a dialysis center. *MMWR* 1995, 44: 404-12. <http://hiv.net/link.php?id=161>
36. Ciesielski C, Marianos D, Ou CY, et al. Transmission of HIV in a dental practice. *Ann Intern Med* 1992, 116: 798-805. <http://amedeo.com/lit.php?id=1567094>
37. Consensus Statement on Antiretroviral Treatment for AIDS in Poor Countries by Individual Members of the Faculty of Harvard University. 2001. <http://hiv.net/link.php?id=182>
38. Cowan MJ, Hellmann D, Chudwin D, et al. Maternal transmission of AIDS. *Pediatrics* 1984, 73: 382-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=6608091>
39. Deschamps MM, Fitzgerald DW, Pape JW, Johnson WD Jr. HIV infection in Haiti: natural history and disease progression. *AIDS* 2000, 14: 2515-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11101063>
40. Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *AIDS* 2002, 16: 1521-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131190>
41. European Study Group On Heterosexual Transmission Of HIV Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *Br Med J* 1992, 304: 809-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=1392708>
42. Friedland G, Kahl P, Saltzman B, et al. Additional evidence for lack of transmission of HIV infection by close interpersonal (casual) contact. *AIDS* 1990, 4: 639-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=2118767>
43. Friedland GH, Saltzman BR, Rogers MF, et al. Lack of transmission of HTLV-III/LAV infection to household contacts of patients with AIDS or AIDS-related complex with oral candidiasis. *N Engl J Med* 1986, 314:344-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=3456076>
44. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984, 224: 500-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=6200936>
45. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981, 305:1425-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=6272109>
46. Groopman JE, Sarngadharan MG, Salahuddin SZ, et al. Apparent transmission of human T-cell leukemia virus type III to a heterosexual woman with the AIDS. *Ann Intern Med* 1985, 102: 63-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=2981497>
47. Hammer SM, Turmen T, Varedzis B, Perriens J. Antiretroviral guidelines for resource-limited settings: The WHO's public health approach. *Nat Med* 2002, 8: 649-50.
48. Harris C, Small CB, Klein RS, et al. Immunodeficiency in female sexual partners of men with the AIDS. *N Engl J Med* 1983, 308: 1181-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=6221192>
49. Hubert JB, Burgard M, Dussaix E, et al. Natural history of serum HIV-1 RNA levels in 330 patients with a known date of infection. *AIDS* 2000, 14: 123-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=10708282>
50. Jean SS, Pape JW, Verdier RI, et al. The natural history of HIV 1 infection in Haitian infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999, 18: 58-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=9951982>
51. Kamradt T, Niese D, Brackmann HH, et al. Heterosexual transmission of HIV in hemophiliacs. *Klin Wochenschr* 1990, 68:1203-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=1981245>
52. Kreiss JK, Kitchen LW, Prince HE, Kasper CK, Essex M. Antibody to human T-lymphotropic virus type III in wives of hemophiliacs. Evidence for heterosexual transmission. *Ann Intern Med* 1985, 102: 623-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=2984972>
53. Kumarasamy N, Solomon S, Flanigan TP, Hemalatha R, Thyagarajan SP, Mayer KH. Natural history of HIV disease in southern India. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 79-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12491206>
54. Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, et al. Estimated risk of transmission of the HIV by screened blood in the United States. *N Engl J Med* 1995, 333: 1721-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=7491134>
55. Lee CA. The natural history of HIV disease in haemophilia. *Blood Rev* 1998, 12: 135-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=9745883>
56. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 2000, 181: 872-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720507>
57. MacKellar DA, Valleroy LA, Secura GM, et al. Repeat HIV testing, risk behaviors, and HIV seroconversion among young men who have sex with men: a call to monitor and improve the practice of prevention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 76-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782594>
58. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981, 305:1431-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=6975437>
59. Melbye M, Biggar RJ, Ebbesen P, et al. Seroepidemiology of HTLV-III antibody in Danish homosexual men: prevalence, transmission, and disease outcome. *Br Med J* 1984, 289: 573-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=6087972>
60. Melbye M, Njelesani EK, Bayley A, et al. Evidence for heterosexual transmission and clinical manifestations of HIV infection and related conditions in Lusaka, Zambia. *Lancet* 1986, 2:1113-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=2877269>
61. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13: 1933-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=10513653>
62. Murphy DA, Mitchell R, Vermund SH, Futterman D. Factors associated with HIV testing among HIV-positive and HIV-negative high-risk adolescents: the REACH Study. *Pediatrics* 2002, 110: e36. <http://amedeo.com/lit.php?id=12205286>
63. Padian N, Marquis L, Francis DP, et al. Male-to-female transmission of HIV. *JAMA* 1987, 258: 788-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=3475478>
64. Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe. Sicherheit der HIV-1-Diagnostika. <http://www.pei.de/themen/hivdiasa.htm>
65. Peterman TA, Stoneburner RL, Allen JR, Jaffe HW, Curran JW. Risk of HIV transmission from heterosexual adults with transfusion-associated infections. *JAMA* 1988, 259: 55-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=3334772>
66. Phair JP. Determinants of the natural history of HIV type 1 infection. *J Infect Dis* 1999, 179 Suppl 2: S384-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10081512>
67. Piot P, Quinn TC, Taelman H, et al. AIDS in a heterosexual population in Zaire. *Lancet* 1984, 2: 65-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=6146009>
68. Pitchenik AE, Fischl MA, Spira TJ. AIDS in low-risk patients. Evidence for possible transmission by an asymptomatic carrier. *JAMA* 1983, 250: 1310-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=6224028>
69. Pitchenik AE. AIDS in low-risk patients. Evidence for possible transmission by an asymptomatic carrier. *JAMA* 1983, 250:1310-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=6224028>

32 Введение

70. Pokrovsky VV, Eramova EU: Nosocomial outbreak of HIV infection in Elista, USSR. V. International Conference on AIDS 1989, Montreal, Abstract W.A.O.5.
71. Quinn TC, Mann JM, Curran JW, Piot P. AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm. *Science* 1986, 234: 955-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=3022379>
72. Redfield RR, Markham PD, Salahuddin SZ, et al. Frequent transmission of HTLV-III among spouses of patients with AIDS-related complex and AIDS. *JAMA* 1985, 253: 1571-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=2983127>
73. Redfield RR, Markham PD, Salahuddin SZ, et al. Heterosexually acquired HTLV-III/LAV disease (AIDS-related complex and AIDS). Epidemiologic evidence for female-to-male transmission. *JAMA* 1985, 254: 2094-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=2995695>
74. Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection. *N Engl J Med* 1986;314:131-2.
75. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz. Springer-Verlag 2000, 43:555-589. <http://hiv.net/link.php?id=183>
76. Risk factors for AIDS among Haitians residing in the United States. Evidence of heterosexual transmission. The Collaborative Study Group of AIDS in Haitian-Americans. *JAMA* 1987, 257: 635-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=3795445>
77. Rogers AS, Froggatt JW, Townsend T, et al. Investigation of potential HIV transmission to the patients of an HIV-infected surgeon. *JAMA* 1993, 269: 1795-1801. <http://amedeo.com/lit.php?id=8459510>
78. Spira R, Lepage P, Msellati P, et al. Natural history of HIV type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. *Pediatrics* 1999, 104: e56. <http://amedeo.com/lit.php?id=10545582>
79. Stewart GJ, Tyler JP, Cunningham AL, et al. Transmission of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) by artificial insemination by donor. *Lancet* 1985, 2: 581-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=2863597>
80. UNAIDS. AIDS Epidemic Update 2004. <http://hiv.net/link.php?id=227>
81. Vergis EN, Mellors JW. Natural history of HIV-1 infection. *Infect Dis Clin North Am* 2000, 14: 809-25, v-vi. <http://amedeo.com/lit.php?id=11144640>
82. Vogt M, Luthy R, Bircher A, et al. Heterosexual transmission of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Dtsch Med Wochenschr* 1985, 110: 1483-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=3875471>
83. Wormser GP, Bittker S, Forseter G, et al. Absence of infectious HIV type 1 in "natural" eccrine sweat. *J Infect Dis* 1992, 165: 155-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=1345794>
84. Ziegler JB, Cooper DA, Johnson RO, Gold J. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. *Lancet* 1985, 1:896-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=2858746>

2. Острая фаза ВИЧ-1-инфекции

Маркус Альтфельд, Брюс Уокер

Введение

В 40-90% случаев острая фаза ВИЧ-инфекции протекает с выраженной преходящей симптоматикой, совпадающей по времени с активной репликацией ВИЧ и нарастанием специфического иммунного ответа на вирус. Когда число новых случаев ВИЧ-инфекции во всем мире составляет 14 000 в день, включение ее в дифференциальный диагноз лихорадки неизвестного происхождения, пятнисто-папулезной сыпи и лимфаденопатии приобретает особое значение.

Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции в большинстве случаев остается недиагностированной: ее симптомы приписывают гриппу, а антитела к ВИЧ на этой стадии еще не определяются. Между тем обнаружить ВИЧ-инфекцию на ранней стадии очень важно — своевременное лечение может продлить больному жизнь и предотвратить заражение его половых партнеров. В этой ситуации решающее значение приобретают настороженность врача к проявлениям ВИЧ-инфекции, выяснение контактов и, при необходимости, проведение лабораторных исследований — выявление антигена p24 или РНК ВИЧ.

Иммунологические и вирусологические изменения в острой фазе ВИЧ-инфекции

Во время острой фазы ВИЧ-инфекции отсутствие специфического иммунного ответа позволяет вирусу активно реплицироваться и достигать высоких концентраций в крови — более 100 млн копий РНК ВИЧ в 1 мл. Во время этого начального цикла вирусной репликации происходят важные патогенетические процессы. К ним относятся заселение вирусом различных тканей и разрушение специфичных к ВИЧ лимфоцитов CD4. Обычно очень высокая вирусемия бывает непродолжительной, что указывает на способность организма к иммунному ответу и подавлению репликации вируса. В последующие недели концентрация вируса в крови снижается в несколько раз, после чего достигает относительно постоянного уровня — так называемой контрольной точки. Контрольная точка после завершения острой фазы является четким прогностическим фактором в отношении скорости дальнейшего прогрессирования инфекции (Mellors, 1995).

На репликацию вируса в острой фазе и установку контрольной точки могут влиять несколько факторов. К ним относятся жизнеспособность вируса, генетические особенности организма и иммунный ответ. В то время как нейтрализующие антитела к ВИЧ-1 редко обнаруживаются во время острой фазы ВИЧ-инфекции, ряд исследований показал, что специфический клеточный иммунный ответ на ВИЧ-1 играет важную роль в первичном подавлении репродукции вируса на этой стадии инфекции. Во время этой фазы обнаружено массивное образование олигоклональных лимфоцитов CD8 (Pantaleo, 1994), появление которых совпадало по времени с первичным снижением вирусемии (Coop, 1994; Borgow, 1994). Эти специфические лимфоциты CD8 способны элиминировать ВИЧ-инфицированные клетки напрямую путем цитолиза без ограничения по HLA класса I или посредством вырабатываемых ими цитокинов, хемокинов и других растворимых факторов, и тем самым — препятствовать репликации вируса (Yang, 1997). Биологическая значимость специфических к ВИЧ цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 в острой фазе ВИЧ-инфекции была продемонстрирована в двух недавних исследованиях *in vivo*, показавших резкое повышение концентрации вируса иммунодефицита обезьян (ВИО) и ускорение прогрессирования инфекции у макаков после искусственного снижения числа лимфоцитов CD8 (Schmitz, 1999; Jin, 1999). Об антивирусном действии специфических лимфоцитов CD8 во время острой фазы инфекции свидетельствуют также быстрый отбор штаммов вируса с мутациями эпитопа CD8, которые обнаруживались у человека и макака через несколько недель после заражения ВИЧ и ВИО соответственно (Allen, 2000; O'Connor, 2002; Price, 1997).

Во время острой фазы инфекции снижается число лимфоцитов CD4, иногда до уровня, достаточного для развития оппортунистических инфекций (Gupta, 1993; Vento, 1993). Хотя по завершении острой фазы число лимфоцитов CD4 восстанавливается, в отсутствие антиретровирусной терапии оно редко достигает значений, которые были до заражения ВИЧ. Помимо снижения числа этих клеток, нарушается и их функция, в чем, по-видимому и заключается наиболее характерный элемент патогенеза ВИЧ-1-инфекции. Функция специфических к ВИЧ лимфоцитов CD4 нарушается уже в начале острой

фазы инфекции (Rosenberg, 1997; Altfeld, 2001; Lichterfeld, 2004), по-видимому потому, что вирус преимущественно поражает именно эти клетки (Douek, 2002). Нарушение функции лимфоцитов CD4 приводит к нарушению ответа на другие уже встречавшиеся антигены, а также на новые антигены (Lange, 2003). Нарушение функции специфических к ВИЧ лимфоцитов CD4 (Т-хелперов) влечет за собой нарушение функции специфических к ВИЧ лимфоцитов CD8 (Lichterfeld, 2004).

Помимо иммунного ответа на восприимчивость к ВИЧ и скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции существенно влияют генетические особенности организма. Самая важная из них — делеция в гене, кодирующем главный корецептор ВИЧ на лимфоцитах CD4 — хемокиновый рецептор CCR5 (Samson, 1996). У гомозигот по делеции 32 пары оснований (CCR5delta32) на поверхности клеток нет рецептора CCR5, поэтому они могут заразиться только теми штаммами ВИЧ, которые используют другие корецепторы, например CXCR4. Таким образом, у гомозигот CCR5delta32 отмечается значительная устойчивость к ВИЧ-инфекции (Samson, 1996); однако у них описаны случаи инфекции, вызванной штаммами ВИЧ-1, использующими рецептор CXCR4 (O'Brien, 1997; Biti, 1997). У гетерозигот по этой делеции отмечена существенно меньшая контрольная точка и более позднее развитие СПИДа. Помимо мутаций генов хемокиновых рецепторов описана зависимость прогрессирования инфекции от некоторых аллелей HLA класса I, в том числе HLA-B27 и -B57 (O'Brien, 2001; Kaslow, 1996). Последние исследования показали, что у лиц с HLA-B57 значительно реже развиваются клинические проявления острой фазы ВИЧ-инфекции и достигается большее подавление репликации ВИЧ после острой фазы (Altfeld, 2003). Эти данные показывают, что генетические факторы могут влиять на клинические проявления острой фазы ВИЧ-инфекции и оказывают важное влияние на контрольную точку и дальнейшую скорость прогрессирования болезни.

Клиническая картина

По завершении инкубационного периода, который длится от нескольких дней до нескольких недель, в большинстве случаев развивается острое гриппоподобное заболевание. Острая фаза ВИЧ-1-инфекции может протекать по-разному. Отмечено, что чем тяжелее ее симптомы и чем дольше они сохраняются, тем быстрее развивается СПИД (Vanhems, 1998; Vanhems, 2000; Sinicco, 1993; Pedersen, 1989; Keet, 1993; Lindback, 1994). Впервые клинические проявления острой фазы ВИЧ-1-инфекции были описаны в 1985 г. как мононуклеозоподобный синдром (Cooper, 1985). Самые частые симптомы — лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, язвы на слизистой полости рта, лимфаденопатия, артралгия, фарингит, недомогание, похудание, асептический менингит и миалгия (табл. 1) (Kahn, 1998). В исследовании Hecht и соавт. (Hecht, 2002) наиболее чувствительными клиническими критериями острой лихорадочной фазы ВИЧ инфекции признаны лихорадка (80%) и недомогание (68%), а наиболее специфичными — похудание (86%) и язвы слизистой полости рта (85%). В этом же исследовании наибольшая предсказательная ценность положительного результата была у лихорадки и сыпи (особенно при их сочетании), за ними шли язвы слизистой полости рта и фарингит. В исследовании Daag и соавт. наибольшая предсказательная ценность отмечена у лихорадки, сыпи, миалгии, артралгии и ночных потов (Daag, 2001).

Таблица 1. Основные симптомы острой фазы ВИЧ-1-инфекции

Симптомы	Частота	ОШ (95%-ый ДИ)
Лихорадка	80%	5,2 (2,3-11,7)
Сыпь	51%	4,8 (2,4-9,8)
Язвы в полости рта	37%	3,1 (1,5-6,6)
Артралгия	54%	2,6 (1,3-5,1)
Фарингит	44%	2,6 (1,3-5,1)
Потеря аппетита	54%	2,5 (1,2-4,8)
Потеря веса > 2,5 кг	32%	2,8 (1,3-6,0)
Недомогание	68%	2,2 (1,1-4,5)
Миалгия	49%	2,1 (1,1-4,2)
Лихорадка и сыпь	46%	8,3 (3,6-19,3)

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

Источник: Hecht F.M. et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002, 16: 1119-1129.

Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции обычно продолжается 7-10 дней, очень редко — более 14 дней. Из-за неспецифичности симптомов диагностика этой стадии ВИЧ-инфекции является трудной задачей, в решении которой помогает тщательный сбор анамнеза и выяснение контактов.

Диагностика

Диагноз острой фазы ВИЧ-инфекции ставится при выявлении репликации ВИЧ в отсутствие антител к нему (антитела появляются позже). Среди различных методов диагностики наиболее чувствительным служит выявление РНК ВИЧ-1 в плазме.

В недавно опубликованном исследовании (Hecht, 2002) чувствительность всех исследований на РНК ВИЧ (метод разветвленной ДНК, ПЦР, олигонуклеотидные зонды) составила 100%, однако в 2-5% случаев были получены ложноположительные результаты. В большинстве случаев они соответствовали концентрации РНК ВИЧ менее 2000 мл^{-1} , т.е. намного ниже типичных для этой стадии ВИЧ-инфекции показателей (по нашим данным, средняя концентрация РНК ВИЧ составляет $13 \times 10^6 \text{ мл}^{-1}$, а диапазон — $0,25-95,5 \times 10^6 \text{ мл}^{-1}$). Во всех ложноположительных случаях при повторном определении РНК ВИЧ в том же образце плазмы тем же методом получены отрицательные результаты. Таким образом, чувствительность и специфичность дублированного определения РНК ВИЧ в одном образце составляют 100%. Чувствительность определения антигена р24 составляет лишь 79%, а специфичность — 99,5-99,96%. Диагноз острой фазы ВИЧ-инфекции необходимо подтвердить через несколько недель выявлением сероконверсии (положительным результатом исследования на антитела к ВИЧ).

Во время острой фазы ВИЧ-инфекции нередко отмечается выраженное падение числа лимфоцитов CD4. Затем это число повышается, но обычно не достигает первоначального уровня. Число лимфоцитов CD8, наоборот, сразу увеличивается, при этом отношение CD4/CD8 может стать менее 1.

В дифференциальной диагностике главное место занимает инфекционный мононуклеоз. Следует учесть также гепатит, грипп, токсоплазмоз, сифилис и побочные эффекты лекарственных средств. В целом, самый важный момент в диагностике острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции — это как раз включение ее в дифференциальный диагноз. Когда ВИЧ-инфекция заподозрена, остается провести тест на антитела к ВИЧ и — при необходимости — определить вирусную нагрузку (рис. 1).

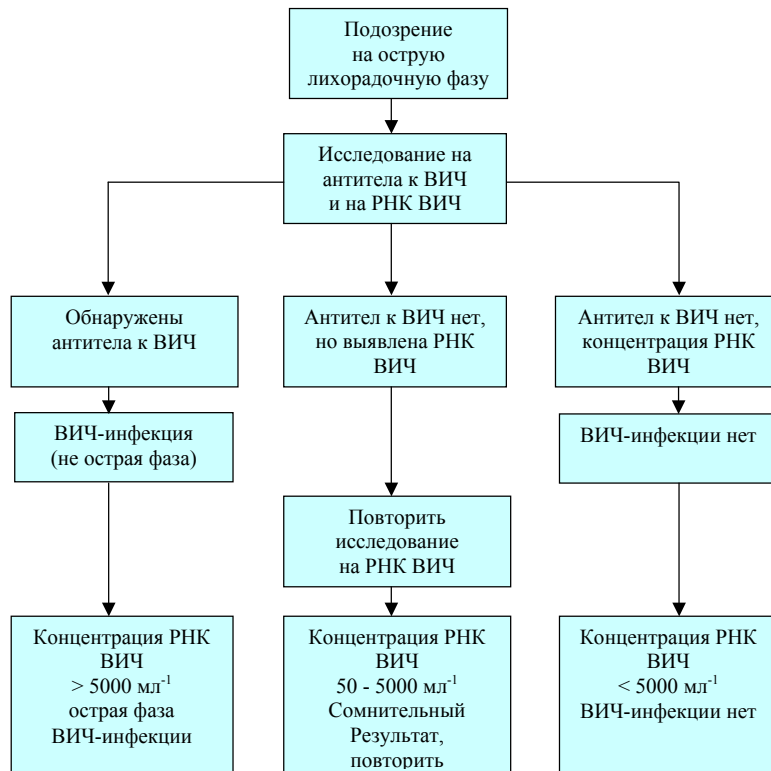


Рисунок 1. Диагностический алгоритм при подозрении на острую лихорадочную фазу ВИЧ-инфекции (источник: Hecht et al., AIDS 2002).

Лечение

Цель антиретровирусной терапии во время острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции — сократить число зараженных клеток, сохранить специфический иммунный ответ на ВИЧ и, по возможности, снизить вирусологическую контрольную точку. В последние годы в нескольких исследованиях было показано, что лечение острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции позволяет добиться длительного снижения вирусемии, сохранить и даже увеличить число специфических к ВИЧ Т-хелперов и сохранить высокую гомогенность вирусной популяции.

Первые исследования терапии во время острой фазы ВИЧ-инфекции с последующими плановыми перерывами показали, что с помощью антиретровирусных средств можно поддержать специфический иммунный ответ на ВИЧ (Rosenberg, 2000). Большинство пациентов через некоторое время смогли прекратить лечение и достигли по крайней мере временного подавления репликации вируса; у некоторых из них концентрация РНК ВИЧ сохранялась на уровне $< 5000 \text{ мл}^{-1}$ в течение 3 лет и более. Однако у большинства пациентов в этом исследовании (Kaufmann, 2004), а также в других исследованиях, в которых оценивалось подавление вируса после лечения первичной инфекции (Markowitz, 1999), вирусная нагрузка со временем опять возросла и превысила начальный уровень, что потребовало возобновления терапии.

Отдаленная польза раннего начала лечения пока не доказана. Не ясно также, сколько продолжается период острой фазы инфекции, в течение которого начало терапии позволяет добиться иммунологического, вирусологического и клинического успеха. До тех пор, пока ответы на эти вопросы не найдены, лечение пациентов с острой лихорадочной фазой ВИЧ-инфекции должно проводиться в рамках контролируемых испытаний (Yeni, 2002). Если это не осуществимо, пациенту следует предложить пройти стандартный курс терапии первого ряда. Перед началом антиретровирусной терапии следует открыто обсудить с пациентом связанные с ней вопросы: предупредить, что польза раннего лечения пока не доказана, рассказать о риске осложнений антиретровирусной терапии и перерывов в ней (включая побочные эффекты, развитие устойчивости, острый ретровирусный синдром во время реактивации вируса), а также о риске передачи ВИЧ и суперинфекции во время перерывов в лечении.

Литература

1. Allen TM, O'Connor DH, Jing P, Dzuris JL, Mothe BR, Vogel TU, et al. Tat-specific cytotoxic T lymphocytes select for SIV escape variants during resolution of primary viraemia. *Nature* 2000;407:386-390. <http://amedeo.com/lit.php?id=11014195>
2. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, Mukherjee JS, Hecht FM, Eldridge RL, et al. Cellular Immune Responses and Viral Diversity in Individuals Treated during Acute and Early HIV-1 Infection. *J Exp Med* 2001;193:169-180. <http://amedeo.com/lit.php?id=11148221>
3. Altfeld M, Addo MM, Rosenberg ES, Hecht FM, Lee PK et al. Influence of HLA-B*57 on clinical presentation and viral control during acute HIV-1 infection. *AIDS*. 2003 Dec 5;17(18):2581-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=14685052>
4. Biti R, Ffrench R, Young J, Bennetts B, Stewart G, Liang T. HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. *Nat Med* 1997;3:252-253.
5. Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 1994;68:6103-6110. <http://amedeo.com/lit.php?id=8057491>
6. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985;1:537-540. <http://amedeo.com/lit.php?id=2857899>
7. Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med* 2001;134:25-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=11187417>
8. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 2002;417:95-98. <http://amedeo.com/lit.php?id=11986671>
9. Gupta KK. Acute immunosuppression with HIV seroconversion. *N Engl J Med* 1993;328:288-289.
10. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *Aids* 2002;16:1119-1129. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004270>
11. Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE, Lewin S, Gettie A, Blanchard J, et al. Dramatic rise in plasma viremia after CD8(+) T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Exp Med* 1999;189:991-998. <http://amedeo.com/lit.php?id=10075982>
12. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *New England Journal of Medicine* 1998;339:33-39.
13. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Munoz A, Saah AJ, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996;2:405-411. <http://amedeo.com/lit.php?id=8597949>
14. Kaufmann DE, Lichtenfeld M, Altfeld M, Addo MM, Johnston MN et al. Limited Durability of Viral Control following Treated Acute HIV Infection. *PLOS Medicine*, November 2004. in press. <http://www.plosmedicine.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0010036>
15. Keet IP, Krijnen P, Koot M, Lange JM, Miedema F, Goudsmit J, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *Aids* 1993;7:51-57. <http://amedeo.com/lit.php?id=8095146>
16. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *Journal of Virology* 1994;68:4650-4655. <http://amedeo.com/lit.php?id=8207839>
17. Lange CG, Lederman MM, Medvik K, Asaad R, Wild M, Kalayjian R, et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *Aids* 2003;17:2015-2023. <http://amedeo.com/lit.php?id=14502004>

18. Lichterfeld M, Kaufmann DE, Yu XG, Mui SK, Addo MM, Johnston MN et al. Loss of HIV-1-specific CD8+ T cell proliferation after acute HIV-1 infection and restoration by vaccine-induced HIV-1-specific CD4+ T cells. *J Exp Med*. 2004 Sep 20;200(6):701-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=15381726>
19. Lindback S, Brostrom C, Karlsson A, Gaines H. Does symptomatic primary HIV- 1 infection accelerate progression to CDC stage IV disease, CD4 count below 200 x 10(6)/l, AIDS, and death from AIDS? *Bmj* 1994;309:1535-1537. <http://amedeo.com/lit.php?id=7819891>
20. Markowitz M, Vesanen M, Tenner-Racz K, Cao Y, Binley JM, Talal A, et al. The effect of commencing combination antiretroviral therapy soon after human immunodeficiency virus type 1 infection on viral replication and antiviral immune responses. *J Infect Dis* 1999;179:527-537.
21. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995;122:573-579. <http://amedeo.com/lit.php?id=7887550>
22. O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* 2001;7:379-381. <http://amedeo.com/lit.php?id=11530315>
23. O'Brien TR, Winkler C, Dean M, Nelson JA, Carrington M, Michael NL, et al. HIV-1 infection in a man homozygous for CCR5 delta 32. *Lancet* 1997;349:1219.
24. O'Connor DH, Allen TM, Vogel TU, Jing P, DeSouza IP, Dodds E, et al. Acute phase cytotoxic T lymphocyte escape is a hallmark of simian immunodeficiency virus infection. *Nat Med* 2002;8:493-499. <http://amedeo.com/lit.php?id=11984594>
25. Pantaleo G, Demarest JF, Soudeyns H, Graziosi C, Denis F, Adelsberger JW, et al. Major expansion of CD8+ T cells with a predominant V beta usage during the primary immune response to HIV. *Nature* 1994;370:463-467. <http://amedeo.com/lit.php?id=8047166>
26. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *Bmj* 1989;299:154-157. <http://amedeo.com/lit.php?id=2569901>
27. Price DA, Goulder PJ, Klenerman P, Sewell AK, Easterbrook PJ, Troop M, et al. Positive selection of HIV-1 cytotoxic T lymphocyte escape variants during primary infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:1890-1895. <http://amedeo.com/lit.php?id=9050875>
28. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000;407:523-526. <http://amedeo.com/lit.php?id=11029005>
29. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997;278:1447-1450. <http://amedeo.com/lit.php?id=9367954>
30. Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996;382:722-725. <http://amedeo.com/lit.php?id=8751444>
31. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Sasseville VG, Simon MA, Lifton MA, et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 1999;283:857-860. <http://amedeo.com/lit.php?id=9933172>
32. Sinicco A, Fora R, Sciandra M, Lucchini A, Caramello P, Gioannini P. Risk of developing AIDS after primary acute HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:575-581. <http://amedeo.com/lit.php?id=8098750>
33. Vanhems P, Hirschel B, Phillips AN, Cooper DA, Vizzard J, Brassard J, et al. Incubation time of acute human immunodeficiency virus (HIV) infection and duration of acute HIV infection are independent prognostic factors of progression to AIDS. *J Infect Dis* 2000;182:334-337. <http://amedeo.com/lit.php?id=10882619>

3. Тестирование на ВИЧ

В. Прайзер

Знание о наличии у себя ВИЧ-инфекции дает человеку возможность воспользоваться самыми современными методами лечения. Поэтому каждому, кто подвергся риску заражения ВИЧ, рекомендуется пройти консультирование и тестирование на ВИЧ. В последние годы тестирование на ВИЧ приобрело громадное клиническое значение, поскольку своевременно начатая ВААРТ способна не только повысить качество жизни, но и существенно продлить саму жизнь. В связи с этим в последнее десятилетие тестированию на ВИЧ стали уделять гораздо больше внимания. Если раньше в тестировании на ВИЧ усматривали ущемление прав обследуемого, то сегодня — в эпоху ВААРТ — медицинский работник обязан доброжелательно советовать пациенту пройти тестирование на ВИЧ, когда это необходимо, чтобы открыть ему путь к оптимальному лечению ВИЧ-инфекции. Иногда тестирование на ВИЧ проводится в интересах третьих лиц; примеры тому — случайная травма иглой, загрязненной кровью пациента с неизвестным ВИЧ-статусом, и тестирование на ВИЧ беременных.

Если у пациента наблюдается заболевание, которое может быть обусловлено ВИЧ-инфекцией, тестирование на ВИЧ позволит подтвердить или опровергнуть подозрения и, таким образом, станет отправной точкой для дальнейшего диагностического поиска или лечения. Как правило, выясняется, что пациент болен ВИЧ-инфекцией уже некоторое время (зачастую несколько лет). Отдельно стоят случаи, в которых есть основания подозревать острую или приобретенную вертикальным путем ВИЧ-инфекцию. Они требуют особого подхода к тестированию (см. ниже).

Тестирование на ВИЧ проводится не только при необходимости обследовать конкретного больного. Оно широко используется для массовых обследований, в том числе доноров крови, препаратов крови и органов. В подобных случаях тестирование на ВИЧ позволяет гарантировать безопасность пациентов, либо используется в целях эпидемиологического надзора (UNAIDS, 1997a и 2001).

Как проводить тестирование

Обычно основанием для диагноза ВИЧ-инфекции служат косвенные признаки, а именно специфические антитела к ВИЧ (Gürtler 1996). Они обнаруживаются фактически у 100% ВИЧ-инфицированных и свидетельствуют о реакции гуморального иммунитета на вирус. В отличие от антител ко многим вирусам, антитела к ВИЧ не обеспечивают ни защиту от ВИЧ, ни иммунитет к ВИЧ-инфекции. Их присутствие лишь означает, что у пациента на протяжении некоторого времени имеется ВИЧ-инфекция. Случаи ВИЧ-инфекции, в которых антитела к ВИЧ стойко не определяются, настолько редки, что пока для клинической практики значения не имеют или почти не имеют (Connick 2005). Возможно, в будущем эта ситуация изменится (Kassutto, 2005).

О наличии ВИЧ-инфекции можно судить не только по косвенным, но и по прямым признакам. К ним относятся: сам ВИЧ (его выделяют в культуре клеток — только в специализированных лабораториях 3 уровня биологической безопасности), антигены ВИЧ (в частности, антиген p24, выявляемый при ИФА) или нуклеиновые кислоты ВИЧ (то есть генетический материал). Последние выявляют при так называемых тестах на РНК или ДНК ВИЧ. Именно они используются сегодня чаще всего, поскольку для их проведения лабораториям не требуется повышенных мер безопасности, они более чувствительны, чем тесты на антигены ВИЧ, и позволяют получить количественные данные.

Прямые качественные тесты на ВИЧ (позволяющие получить ответ «да» или «нет») целесообразно использовать для определения ВИЧ-статуса лишь в отдельных случаях, таких как подозрение на недавнее заражение ВИЧ и обследование детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами (подробнее см. ниже). В то же время прямые количественные тесты на нуклеиновые кислоты ВИЧ имеют гораздо большее значение. В частности, тест на так называемую вирусную нагрузку, то есть тест, с помощью которого определяют концентрацию вирусной РНК в крови, стал незаменимым средством управления антиретровирусной терапией.

Однако следует отметить, что понятие «тест на ВИЧ» (иногда его ошибочно называют тестом на СПИД), как правило, относят к тестам на антитела к ВИЧ — косвенные показатели ВИЧ-инфекции.

Диагностика ВИЧ-инфекции с помощью тестов на антитела к ВИЧ

Чтобы провести тестирование на антитела к ВИЧ, необходимо использовать по крайней мере два разных теста:

1. предварительный тест (скрининг-тест);
2. подтверждающий тест.

В основе большинства скрининг-тестов лежит ИФА (иммуноферментный анализ) или сходные методы (UNAIDS, 1997b). Чтобы свести к минимуму вероятность ложноотрицательного результата, скрининг-тесты должны обладать высочайшей чувствительностью. Иными словами, они должны улавливать антитела с низким родством к антигенам, которые появляются вскоре после заражения. Кроме того, скрининг-тесты должны определять антитела к ВИЧ разных типов (ВИЧ-1, ВИЧ-2) и групп (ВИЧ-1-N, ВИЧ-1-O, ВИЧ-1-M) (UNAIDS/WHO, 1992 и 1997).

Положительный результат скрининг-теста необходимо подтвердить по крайней мере одним подтверждающим тестом. В ряде стран, например, в Германии и США, в качестве подтверждающего теста используют так называемый иммуноблоттинг или метод иммунофлюоресценции. В других странах (например, в Великобритании) положительный результат скрининг-теста подтверждают разными исследованиями в определенной последовательности по установленному алгоритму. Последний подход ничем не хуже первого и даже имеет ряд преимуществ, среди которых более низкая стоимость и большая объективность (Tamashiro 1993).

Скрининг-тест по методу ИФА

Многие тест-системы для ИФА выпускаются в виде 96-луночных планшетов для микротитрования. Хотя практически все этапы исследования можно выполнить вручную, планшеты позволяют полностью автоматизировать процесс, благодаря чему тестирование многих проб крови становится и безопасным, и экономичным. По сходному принципу сделаны и многие другие тест-системы, которые помещаются в специальные лабораторные приборы, в которых титрование и анализ полностью автоматизированы.

Можно выделить несколько вариантов ИФА. Все они основаны на специфической реакции «антиген-антитело». В самых первых (тестах первого поколения) использовался антиген «цельного вируса», который получали в культуре клеток. В современных тестах (тестах второго и последующих поколений) используется смесь рекомбинантных вирусных протеинов или синтетических пептидов, представляющих собой наиболее иммуногенные детерминанты ВИЧ.

Чтобы ИФА выявила имеющийся в крови пациента вирус, используемые в тесте антигены должны соответствовать тем антителам, что могли выработаться в организме пациента к ВИЧ определенного типа (ВИЧ-1, ВИЧ-2) или группы (ВИЧ-1-N, ВИЧ-1-O, ВИЧ-1-M). Так, неверно использовать ИФА на антитела только к ВИЧ-1, чтобы обследовать пациентов, заразившихся ВИЧ-2 в Западной Африке. В то же время, в силу более или менее выраженной способности к перекрестным реакциям, достоверно различить случаи ВИЧ-1- и ВИЧ-2-инфекции способны лишь специальные исследования, о которых иногда необходимо договариваться непосредственно с лабораторией.

В большинстве тест-систем для ИФА вирусный антиген нанесен на так называемую твердую фазу (например, на дно ячейки планшета). В ячейку добавляют сыворотку пациента. Если в ней содержатся специфические антитела к этим антигенам, происходит реакция антиген-антитело. Следующий этап исследования — отмывание. Его задача состоит в том, чтобы удалить все несвязавшиеся с антигеном компоненты сыворотки, в том числе и антитела, которые не смогли распознать вирусные антигены.

Связавшиеся с вирусными антигенами антитела выявляют на следующем этапе исследования — при добавлении меченного ферментом конъюгата. В качестве конъюгата выступают связанные с молекулой фермента либо другие антитела, например, козы антитела к человеческим иммуноглобулинам (антиглобулиновый тест), либо вирусные антигены, причем зачастую те же, что нанесены на твердую фазу (иммунометрический тест или сэндвич-тест — тесты третьего поколения). Преимущество иммунометрических тестов состоит в том, что они выявляют антитела всех классов (в том числе и ранние IgM-антитела, не играющие существенной роли в развитии ВИЧ-инфекции). Оставшийся несвязанным конъюгат вновь отмывают.

На последнем этапе исследования добавляют субстрат. Если конъюгат связался с комплексом антиген-антитело, соединенный с ним фермент воздействует на субстрат, меняя его цвет. Эта реакция сопро-

воздается выделением света, интенсивность которого (оптическая плотность) измеряется. Полученный показатель пропорционален активности антител в образце крови. В каждой тест-системе имеются образцы для положительного и отрицательного контроля; оптическую плотность, полученную при их обработке, часто используют в качестве пороговой (то есть такой оптической плотности, которая служит эталоном для определения результатов теста как положительных или отрицательных).

Особый вид тестов — конкурентные. Во время таких тестов вместе с образцом крови пациента к твердой фазе добавляют меченные ферментом антитела к ВИЧ. Эти антитела конкурируют с антителами, присутствующими в крови пациента, за антигены. Если в исследуемом образце антитела к ВИЧ отсутствуют, все или почти все меченные ферментом антитела связываются с антигенами, и добавленный субстрат интенсивно окрашивается. И наоборот: чем больше в образце крови пациента содержится специфических антител, тем слабее окрашивается субстрат. Конкурентные методы исследования, как правило, высокоспецифичны.

Каждый метод исследования обладает собственными преимуществами и недостатками. Следовательно, всегда важно знать, каким именно методом проведено тестирование. Так называемые тесты четвертого поколения выявляют и антитела к ВИЧ, и антиген p24, что позволяет сократить так называемый период диагностического окна (см. ниже) (Brust 2000).

Достоверность результатов теста определяется двумя факторами: чувствительностью и специфичностью. Чувствительность означает способность теста давать положительный результат при наличии болезни (в данном случае, при наличии антител к ВИЧ в сыворотке). В свою очередь, под специфичностью понимают способность теста давать отрицательный результат в отсутствие болезни (в данном случае, при отсутствии антител к ВИЧ в сыворотке).

Скрининг-тесты обладают высочайшей чувствительностью (почти 100%), то есть они способны определить малейшую концентрацию антител к ВИЧ, наблюдаемую в самом начале ВИЧ-инфекции. Высокой чувствительностью обеспечивается низкая вероятность ложноотрицательного результата. Иными словами, если пациент инфицирован ВИЧ, то высокочувствительный тест не позволит ошибочно заключить, что ВИЧ-инфекция у него отсутствует. Если для скрининг-теста выбран тест с высокой чувствительностью, то его отрицательный результат через 6 и более месяцев после чреватого заражением контакта позволит с уверенностью сказать, что вероятность инфекции у данного пациента практически равна нулю (Preiser 2000).

Тесты на ВИЧ, которые поступили в продажу после 7 декабря 2003 г., должны отвечать требованиям нового закона Европейского Союза в отношении средств лабораторной диагностики и иметь маркировку CE. В частности, к ним предъявляется такое требование: тест должен дать положительный результат при исследовании 600 ВИЧ-положительных образцов, включая 200 ВИЧ-2-положительных, полученных на разных стадиях ВИЧ-инфекции.

Таким образом, главное качество скрининг-теста на ВИЧ — максимально возможная чувствительность. Он не имеет права дать отрицательный результат при исследовании ВИЧ-положительного образца, поскольку это чревато серьезными последствиями. В то же время, при столь высокой чувствительности специфичность отчасти снижается. На деле это означает, что положительный результат теста может оказаться ложноположительным. То есть тест может показать присутствие антител к ВИЧ в образце, в котором их нет. Это бывает, когда положительную реакцию дает нечто другое, ошибочно принятое за антитела к ВИЧ. Ложноположительные результаты обусловлены активацией иммунной системы по тем или иным причинам (острая вирусная инфекция, беременность, иммунизация или аутоиммунное заболевание). Специфичность современных скрининг-тестов на ВИЧ составляет не менее 99,5%, то есть при исследовании 4 000 ВИЧ-отрицательных образцов они дают не больше 20 ложноположительных результатов.

Поскольку любой тест может дать неспецифическую ложноположительную реакцию, положительный результат скрининг-теста предпочтительно называть «реактивным». Это нужно, чтобы ложноположительный результат не воспринимался как окончательное лабораторное заключение и все реактивные результаты обязательно проверялись подтверждающими тестами. «Положительным» можно называть только подтвержденный реактивный результат тестирования на ВИЧ!

Внимание! Реактивный результат скрининг-теста не означает, что пациент ВИЧ-инфицирован! Только положительный результат подтверждающего теста является основанием для диагноза ВИЧ-инфекции и, теоретически, только его следует сообщать пациенту!

Среди причин ложноположительных (и ложноотрицательных) результатов тестов на ВИЧ — ошибки, допущенные либо в лаборатории, либо до отправки образцов в лабораторию, либо после получения результатов. Случается, что образцы путают или материал из одного образца попадает в другой из-за по-

грешностей в ходе исследования, но возможны и чисто канцелярские ошибки (при маркировке пробирок, заполнении направлений в лабораторию, вводе данных в базу лаборатории или клиники). Следовательно, обеспечение качества лабораторных исследований требует пристального внимания даже к таким, казалось бы несущественным, деталям!

Подтверждающий иммуноблоттинг

Иммуноблоттинг — наиболее часто используемый метод подтверждения реактивных результатов скрининг-тестов. Чтобы получить тест-полоски для иммуноблоттинга, ВИЧ поселяют в культуру клеток, инкубируют, очищают и денатурируют (расщепляют на части). Затем с помощью электрофореза вирусные протеины-антигены разделяют в соответствии с их молекулярным весом и наносят на нитроцеллюлозную мембрану, которую разрезают на ленты. Чтобы провести тест, сыворотку пациента инкубируют с мембраной. Если в сыворотке имеются антитела к тем или иным нанесенным на мембрану вирусным антигенам, они оседают на соответствующие участки мембраны. Чтобы выявить образовавшиеся комплексы антиген-антитело, используют меченые ферментами антитела с соответствующим субстратом. В результате на мембране появляются так называемые полосы.

Антигены ВИЧ и соответствующие им полосы мембраны для иммуноблоттинга обозначают как «р» (протеин) или «gp» (гликопротеид). За обозначением указывается молекулярная масса (умноженная на 1000). Все эти антигены можно разделить на три группы (в качестве примера взят иммуноблоттинг на ВИЧ-1): Env — гликопротеиды внешней оболочки (gp41, gp120, gp160), Gag — капсидные белки (p18, p24/25, p55) и Pol — протеины обратной транскриптазы, протеазы и интегразы (p34, p40, p52, p68).

Иммуноблоттинг, будучи подтверждающим тестом, проводится только при получении реактивного результата скрининг-теста. В продаже имеются наборы для иммуноблоттинга на ВИЧ-1 и на ВИЧ-2. Результат иммуноблоттинга может быть положительным, отрицательным или сомнительным (неполный набор полос). Последний может свидетельствовать о пограничных или неспецифических реакциях.

Критерии положительного результата иммуноблоттинга различаются в зависимости от организации, которая их разработала. Так, «Американский Красный Крест» определяет результат иммуноблоттинга как положительный при появлении хотя бы одной полосы каждой группы (одной полосы группы Gag, одной — группы Pol и одной — группы Env). Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) установило следующие критерии положительного результата иммуноблоттинга: полосы p24, p34 и gp41 (или gp120/160) (Centers for Disease Control and Prevention, 1989). В соответствии с рекомендациями ВОЗ, счесть результат иммуноблоттинга положительным позволяет наличие двух полос группы Env. В Германии нормативом 58969 часть 41 Немецкого нормативного института установлено следующее правило (Deutsches Institut für Normung, 2000): образец сыворотки ВИЧ-положителен, если он взаимодействует хотя бы с одним вирусным гликопротеидом и одним протеином. При любом другом наборе полос результат иммуноблоттинга считается сомнительным.

Среди недостатков иммуноблоттинга — высокая стоимость, относительная сложность методики исследования и неизбежная субъективность при считывании и толковании результатов. В связи с этим многие страны предпочли разработать специальные алгоритмы подтверждения результатов. В них указано, при каких обстоятельствах следует использовать те или иные сочетания методов ИФА или экспресс-тестов с известными чувствительностью и специфичностью.

Чтобы поставить диагноз ВИЧ-инфекции, необходимо не только провести подтверждающие тесты (например, иммуноблоттинг), но и обязательно исследовать еще один — полученный в другое время — образец крови. По возможности, сообщать пациенту диагноз следует только после тестирования второго образца крови.

Экспресс-тесты

Сегодня выпускается множество экспресс-тестов на ВИЧ. Они известны как «тест на месте», «тест у постели больного» и «упрощенный экспресс-тест». В их основе лежит один из четырех методов: реакция агглютинации, ИФА на полимерных мембранах (тест-полоски), иммунологический фильтрационный анализ либо иммунохроматография (Giles 1999, Branson 2000). Большинство таких тестов позволяет получить результат через 15–30 минут. Многие предназначены для исследования цельной или капиллярной крови (из кончика пальца или мочки уха), что исключает существующую при исследовании венозной крови необходимость центрифугировать образец.

Во многих экспресс-тестах имеется «встроенный» контроль, то есть контрольная полоса, показывающая, верно ли нанесены кровь и реагенты (когда они есть). Если контроль свидетельствует об ошибке, резуль-

тат теста считается недействительным (важно не получить ложноотрицательный результат, который возможен, например, когда кровь не нанесена или результат считан раньше времени).

Подобные экспресс-тесты полезны, когда результат необходимо получить быстро, например, в приемном отделении, перед срочными хирургическими вмешательствами или после случайной травмы иглой. Кроме того, они позволяют сократить частоту «невостребованности» результатов тестирования, ведь при получении результата теста через несколько дней некоторые пациенты не обращаются за ним. Поскольку экспресс-тесты просты в исполнении и не требуют сложного оборудования, они служат хорошим подспорьем для развивающихся стран (Branson 2003; WHO 2004). Тем не менее, такие тесты должны отвечать всем основным требованиям, предъявляемым к скрининг-тестам на основе ИФА (WHO/UNAIDS 1998). Теоретически, в развитых странах экспресс-тесты должны использоваться только в качестве ориентировочных, и после них пациентам следует как можно скорее пройти полноценное лабораторное тестирование. Основной проблемой применения экспресс-тестов (помимо потребности в обучении персонала) является необходимость консультировать пациента перед тестированием и получать его согласие на проведение теста. Кроме того, любой тест на ВИЧ, доступный непрофессионалам, может использоваться неправомерно (скажем, для принудительного тестирования заключенных).

В настоящее время в Управлении по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США лицензированы несколько новых экспресс-тестов на ВИЧ: OraQuick® (OraSure Technologies, Пенсильвания, США), Reveal™ (MedMira Laboratories, Галифакс, Новая Шотландия), Uni-Gold Recombigen™ (Trinity Biotech, Ирландия) и одноразовая диагностическая система Murex. Недавно, после ряда настораживающих ошибок (было установлено, что по крайней мере у пяти ВИЧ-инфицированным реактивный результат экспресс-теста был расценен как ложноположительный, и им сообщили, что у них нет ВИЧ-инфекции!) Центры контроля и профилактики заболеваний (CDC) указали на необходимость проверять результаты экспресс-тестов качественными подтверждающими тестами, а при необходимости и контрольными тестами через 4 недели (CDC 2004).

Материал для тестирования

Как правило, в тестах на антитела к ВИЧ исследуют сыворотку, плазму, обработанную ЭДТА, и — иногда — цельную кровь. Если исследование проводится не сразу, из образцов плазмы или сыворотки желательно удалить эритроциты, поскольку гемолиз препятствует проведению некоторых тестов.

Иммуноглобулины можно определить даже в мазке крови, высушенном на фильтровальной бумаге. Исследование таких сухих мазков на антитела к ВИЧ используют для массовых (анонимных и не позволяющих идентифицировать личность) обследований беременных и родильниц. В подобных случаях используют стандартные тест-карточки для поголовного исследования новорожденных на фенилкетонурию по методу Гатри (содержание антител в крови новорожденного отражает таковое в крови его матери). Приготовление сухих мазков — удобный и недорогой способ получения материала для исследования в развивающихся странах при недостатке холодильных установок и транспорта. Полностью высушенная кровь перестает быть источником инфекций, даже ВИЧ-инфекции.

Для некоторых тестов используют мочу или мазок из полости рта (иногда его называют слюной, но это неверно, поскольку материалом для исследования служит отделяемое слизистой) (Tamashiro 1994; King 2000). Экспресс-тест мазка из полости рта был лицензирован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США в марте 2004 г., в нем используется та же технология, что и в тесте, поставляемом на рынок OraSure Technologies, который в ноябре 2002 г. был лицензирован в качестве экспресс-теста на антитела к ВИЧ в цельной крови (см. выше). По имеющимся данным, этот тест определяет антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 с чувствительностью 99,3% и специфичностью 99,9%.

В определенных обстоятельствах моча и мазок из полости рта — единственно возможные материалы для тестирования, поскольку, в отличие от образцов крови, их получение не требует инвазивного вмешательства. Однако чувствительность и специфичность тестов, которые проводятся мочой и мазком из полости рта, по большей части невелики. Таким образом, кровь остается главным материалом для тестирования. Важно помнить, что реактивный результат теста на любом материале, безусловно, должен проверяться подтверждающим тестом.

Характеристики теста

Тесты на антитела к ВИЧ — одни из самых лучших коммерческих иммунологических тестов. Наиболее важными их характеристиками являются чувствительность (высокая чувствительность → мало ложноотрицательных результатов) и специфичность (высокая специфичность → мало ложноположительных результатов). У каждого теста они свои и рассчитываются отдельно. Однако наибольший практический ин-

терес представляют не чувствительность и специфичность теста, а предсказательная ценность его результатов. Это объясняется тем, именно результаты теста должны позволить нам определить ВИЧ-статус пациента. Предсказательная ценность положительного результата — это вероятность того, что пациент с положительным результатом теста действительно инфицирован. И наоборот: предсказательная ценность отрицательного результата — это вероятность того, что пациент с отрицательным результатом теста и в самом деле не инфицирован.

Таблица 1. Таблица «два на два».

		Результат теста:	
		положительный	отрицательный
Истинный ВИЧ-статус пациента (подтвержденный)	положительный	положительный	ложноотрицательный
	отрицательный	ложноположительный	отрицательный

В таблице 1 представлена связь между характеристиками:

Чувствительность

= число положительных результатов / (число положительных результатов + число ложноотрицательных результатов)

= вероятность положительного результата при наличии инфекции

Специфичность

= число отрицательных результатов / (число отрицательных результатов + число ложноположительных результатов)

= вероятность отрицательного результата в отсутствие инфекции

Предсказательная ценность положительного результата

= число положительных результатов / (число положительных результатов + число ложноположительных результатов)

= вероятность наличия инфекции при положительном результате теста

Предсказательная ценность отрицательного результата

= число отрицательных результатов / (число отрицательных результатов + число ложноотрицательных результатов)

= вероятность отсутствия инфекции при отрицательном результате теста

На первый взгляд это может показаться невероятным, и тем не менее предсказательная ценность результатов теста зависит не только от его чувствительности и специфичности, но и от распространенности ВИЧ-инфекции в данной популяции (то есть от исходной вероятности иметь соответственно положительный или отрицательный ВИЧ-статус). Эта зависимость показана на рис. 1 на примере воображаемой популяции с долей серопозитивных по ВИЧ лиц от 0,02 % (например, доноры крови в европейской стране) до 20 % (например, группа сексуально активного населения в стране с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции). На рис. 1 видно, что при низкой распространенности ВИЧ-инфекции (0,02%) преобладающее большинство положительных (или, точнее, реактивных) результатов теста в действительности ложноположительны: инфицированными оказываются лишь 4.8% лиц, получивших положительный результат теста!

Напротив, в группе с высоким риском ВИЧ-инфекции (распространенность 20%) 98% положительных результатов теста действительно положительны. Именно поэтому в рекомендациях ВОЗ указано, что при высокой распространенности ВИЧ-инфекции подтверждать положительные результаты скрининг-тестов не обязательно. Представленные примеры показывают, насколько важно верно выбрать тактику подтверждения положительных результатов скрининг-тестов!

К сожалению, описанный статистический феномен нередко используют в пропагандистских целях. Скажем, в популяции доноров крови в Германии, где распространенность ВИЧ-инфекции мала, действительно положительными будет лишь небольшая часть реактивных результатов скрининг-тестов. Для обследуемых это не должно было бы иметь существенного значения, поскольку в любом случае реактивный результат скрининг-теста проверяется и, когда иммуноблоттинг его не подтвердит, пациенту (или донору крови) просто должны были бы сообщить, что его ВИЧ-статус не является положительным!

Тем не менее, как ни печально, расхождения между действительно положительными и ложноположительными результатами часто используют в качестве «доказательства» мнимой пользы тестов на ВИЧ.

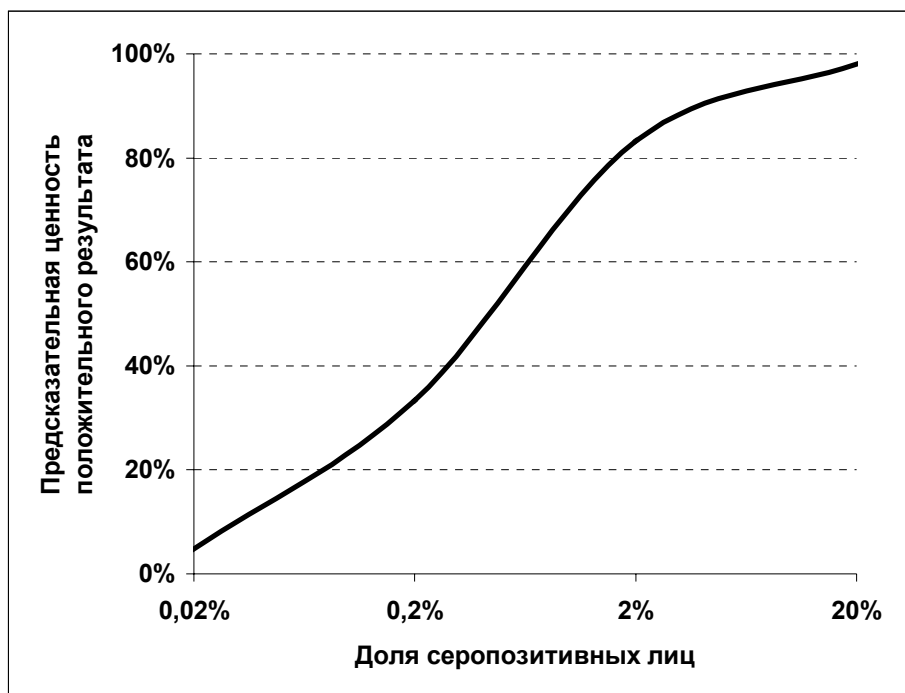


Рисунок 1. Зависимость предсказательной ценности положительного результата от доли серопозитивных лиц в исследуемой популяции при использовании теста с постоянной специфичностью 99,6% (4 ложноположительных результата на 1000 исследованных образцов).

Когда проводить тестирование?

С момента заражения до тех пор, пока в результате иммунного ответа в крови ВИЧ-инфицированного появится такое количество антител, которое может быть выявлено, обычно проходит от 3 до 12 недель. В связи этим не следует проводить тестирование вскоре после опасного заражения контактом даже если пациент по вполне понятным причинам обеспокоен и требует обследования. Однако при профессиональном контакте тестирование необходимо выполнить немедленно — это необходимо, чтобы убедиться, что подвергшийся риску заражения медицинский работник изначально серонегативен! Примерно у 5% лиц с момента заражения до появления в крови определяемого титра антител проходит более 2 месяцев. Следовательно, следующий тест можно назначить на более поздний срок.

Вероятность приобрести ВИЧ-инфекцию возрастает, если хотя бы на один из приведенных ниже вопросов пациент может ответить утвердительно.

- Вступали ли вы в половые отношения с ВИЧ-инфицированным партнером без презерватива?
- Имелись ли у вас ранее инфекции, передающиеся половым путем, такие как хламидиоз или гонорея?
- Пользовались ли вы теми же шприцами или иглами (общими иглами), что и другие потребители наркотиков?
- Делали ли вам переливание крови или ее препаратов в период с 1978 г. по 1985 г?
- Вступали ли вы в половой контакт с кем-либо, кто мог бы ответить «да» на приведенные выше вопросы?

Сегодня все чаще говорится о том, что тестирование на ВИЧ необходимо «лишить особого статуса» (Manavi et al., 2005; Beckwith et al., 2005). Установлено, что с распространением эпидемии за пределы групп риска многие случаи ВИЧ-инфекции могут быть упущены, а дополнительная нагрузка, связанная с необходимостью проводить полноценное предтестовое консультирование, может стать препятствием к тому, чтобы медицинские работники предлагали пациентам пройти тестирование.

Проблема «диагностического окна»

Одна из важнейших проблем тестирования на ВИЧ — так называемый период диагностического окна. Это срок, который проходит с момента заражения ВИЧ до появления определяемого уровня антител (Busch 1997). Переход неопределимого титра антител в определяемый называется сероконверсией. Со-временные скрининг-тесты выявляют ВИЧ-инфекцию через 6 недель после заражения примерно в 80% случаев, а через 12 недель — почти в 100% случаев. Крайне редко ВИЧ-инфекция выявляется только че-рез 3-6 месяцев после заражения. Чтобы сократить период диагностического окна, в скрининг-тестах четвертого поколения определяются и антитела к ВИЧ, и антиген p24 (Gürtler 1998, Ly 2001). Однако у тестов такого рода есть свои сложности: они раньше становятся положительными, но в силу методологи-ческих причин (Meier 2001) они дают второй период окна, то есть спустя некоторое время их результаты становятся отрицательными.

На ранних этапах сероконверсии скрининг-тесты дают пограничный или слабоположительный результат. Используемый для подтверждения иммуноблоттинг в этот период может не дать ни одной полосы, либо показать неполный набор полос, причем полоса p24 часто проявляется первой. Результаты тестирования в подобных случаях нередко неотличимы от результатов, получаемых у неинфицированных лиц при на-личии так или иначе выраженных неспецифических реакций — у них иногда тоже проявляется только полоса p24. Это ясно показывает, насколько важно сообщать в лабораторию, которая выполняет тест, все важные клинические данные (например: «подозревается недавнее заражение», «стандартный скрининг-тест» и так далее).

Прояснить ситуацию в подобных случаях порой не удастся на протяжении некоторого времени, но кон-трольные исследования достаточно скоро расставляют все по местам. Если сомнительный результат по-лучен в начале сероконверсии, уже в ближайшее время реактивность сыворотки возрастет и через не-сколько недель иммуноблоттинг даст полный набор полос. Целесообразность применения в начале серо-конверсии прямых тестов на ВИЧ (например, ПЦР), в каждом случае зависит от обстоятельств. Важно помнить, что антиретровирусная постконтактная профилактика влияет на результаты таких тестов и мо-жет отдалить сероконверсию.

Постепенное нарастание реактивности сыворотки в ходе сероконверсии можно использовать в целях эпидемиологической диагностики. Так называемая стратегия тестирования «со снижением чувстви-тельности» позволяет оценивать заболеваемость — то есть частоту новых случаев инфекции. Она в корне от-личается от распространенности (частоты всех выявляемых случаев ВИЧ-инфекции), которую опреде-ляют стандартные тесты на антитела к ВИЧ. Продуманно комбинируя высокочувствительные тесты на антитела к ВИЧ с менее чувствительными, можно определить, какая доля положительных результатов получена у людей, недавно заразившихся ВИЧ (Parekh 2001; Constantine et al. 2003).

Прямые тесты на ВИЧ

Диагноз ВИЧ-инфекции можно поставить не только на основании косвенных признаков (наличия анти-тел к ВИЧ), но и на основании прямых доказательств присутствия вируса. Непосредственно выявлять ВИЧ требуется лишь в некоторых случаях и только по показаниям, поскольку стоимость тестов, которые позволяют это сделать, высока.

Выделение вируса в культуре клеток — исследование, которое прибегают для особых случаев: оно требует специального оборудования и подготовки, а кроме того сопряжено с определенным риском и по-этому может проводиться только в лабораториях с повышенными мерами безопасности.

Существуют и другие прямые тесты на ВИЧ, в частности тест на антиген p24. В целом ИФА на антиген p24 сегодня вытеснили более чувствительные тесты на нуклеиновые кислоты ВИЧ, однако скрининг-тесты четвертого поколения помимо антител к ВИЧ выявляют и антиген p24, что позволяет сократить период диагностического окна (см. выше).

Вирусные нуклеиновые кислоты (то есть генетический материал ВИЧ) можно определить различными лабораторными методами. Одни из них выявляют провирусную кДНК в лейкоцитах (в цельной крови, обработанной ЭДТА), другие — вирусную РНК в бесклеточной фракции (в плазме или цельной крови, обработанной ЭДТА).

Качественные тесты на нуклеиновые кислоты ВИЧ позволяют судить о наличии инфекции. Они допол-няют или заменяют тесты на антитела к ВИЧ при диагностике ВИЧ-инфекции в отдельных случаях — например, при подозрении на недавнее заражение (в период диагностического окна, когда антитела не

определяются) или при обследовании детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами (в их крови присутствуют материнские антитела — см. ниже)

Количественные тесты на РНК ВИЧ в плазме позволяют составить прогноз, следить за результатами лечения и оценивать вирулентность (Berger 2002). Наиболее чувствительные количественные тесты определяют РНК ВИЧ в концентрации около 50 копий/мл.

Для выявления генетического материала ВИЧ существует множество коммерческих тестов и тестов «домашнего применения». В их основе лежат различные методики: полимеразная цепная реакция (ПЦР), метод разветвленной ДНК, метод амплификации, основанной на нуклеотидной последовательности, или лигазная цепная реакция. Исследование так называемой вирусной нагрузки сегодня в клинической практике незаменимо: оно позволяет как оценивать прогноз, так и следить за эффективностью лечения.

Результаты теста

Ложноположительный результат иммуноблоттинга — чрезвычайная редкость. В связи с этим положительный результат иммуноблоттинга подтверждает наличие специфических антител к ВИЧ и — следовательно — ВИЧ-инфекции.

О положительном результате тестирования говорят, когда скрининг-тест и подтверждающий тест дали положительные результаты, а вероятность ошибки при идентификации исследуемых образцов была исключена взятием другого образца. Положительный результат тестирования на ВИЧ означает, что обследованный:

- инфицирован ВИЧ, то есть в его организме присутствует вирус, являющийся причиной СПИДа (исключение — маленькие дети; см. ниже);
- способен передать ВИЧ другим людям, если не будут приняты меры предосторожности (см. гл. о передаче ВИЧ).

Положительный результат тестирования на ВИЧ НЕ означает, что обследованный пациент:

- болен СПИДом;
- обязательно заболеет СПИДом.

Отрицательный результат тестирования на ВИЧ означает, что:

- в крови обследованного на момент проведения исследования антитела к ВИЧ не определялись.

Отрицательный результат тестирования на ВИЧ НЕ означает, что обследованный:

- не инфицирован ВИЧ (тестирование могло проводиться в период диагностического окна);
- обладает иммунитетом или устойчивостью к ВИЧ;
- может вступать в половые отношения, не соблюдая правил безопасного секса.

По истечении периода диагностического окна (через 6 и более месяцев после чреватого заражением контакта) скрининг-тесты на ВИЧ редко дают ложноотрицательный результат. Следовательно, отрицательный результат тестирования на этом этапе означает, что обследуемый не инфицирован ВИЧ — при условии, конечно, что за это время риску заражения ВИЧ он более не подвергался.

«Сомнительный» результат подтверждающего теста встречается редко. Что он означает?

- Тест не дал однозначного результата. Следовательно, в ближайшем будущем необходимо провести контрольное тестирование. Подозревать острую лихорадочную стадию ВИЧ-инфекции и начало сероконверсии прежде всего заставляют такие клинические проявления, как лихорадка, увеличение лимфоузлов, сыпь и неврологические нарушения. Иногда тест на антитела реакцию дает, а при иммуноблоттинге полный набор полос еще не определяется. Сероконверсия следует определенной динамике, и при иммуноблоттинге одни полосы (например, p24 или gp120) проявляются раньше, а другие — позже.
- Если результат иммуноблоттинга сомнителен, но клиническая картина или данные анамнеза заставляют подозревать острую фазу ВИЧ-инфекции, следует провести прямое исследование на ВИЧ — ПЦР. Это необходимо, чтобы своевременно выявить и, возможно, начать лечить ВИЧ-инфекцию (см. также гл. «Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции»). Чем раньше, тем лучше!

Внимание! Если при подозрении на недавно приобретенную ВИЧ-инфекцию используется количественный тест на РНК ВИЧ в плазме (он часто доступнее ПЦР на провирусную кДНК в лейкоцитах), важно

помнить о вероятности ложноположительного результата (Rich 1999). В подобных случаях вирусная РНК как правило определяется в низкой концентрации (обычно не более 2000 копий/мл), что в острой фазе ВИЧ-инфекции маловероятно, поскольку для нее характерна высокая вирусная нагрузка. Как бы то ни было, ложноположительные результаты тестов на вирусную нагрузку порой вносят путаницу и приводят к ошибочному диагнозу.

Вероятность ошибки существует при использовании любого теста на вирусную нагрузку. Если упустить это из вида, не инфицированный пациент будет признан инфицированным, что чревато многочисленными пагубными последствиями. Не допустить подобной ошибки (безошибочное соблюдение методики теста и соответствующий контроль качества исследований в лаборатории мы не обсуждаем) позволяет тест на провирусную кДНК в лейкоцитах, который, однако, выполняют в относительно редкие лаборатории.

Особый случай: дети, рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами

К счастью, риск передачи ВИЧ от матери ребенку (ПМР) (см. гл. о ВИЧ-инфекции и беременности) в развитых странах весьма сократился и, по-видимому, сегодня не превышает 1%. Тем не менее, проводить диагностику ВИЧ-инфекции необходимо всем новорожденным, чьи матери инфицированы ВИЧ!

У детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, антитела к ВИЧ в норме определяются примерно до 12-15 мес. Это пассивно приобретенные антитела, которые проникали в кровь плода через плаценту начиная примерно с 30-й недели внутриутробного развития. Материнские IgG-антитела обеспечивают ребенку более или менее выраженный иммунитет ко многим инфекциям, однако против ВИЧ они бессильны. Таким образом, у всех детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, в том числе и у не инфицированных (их всегда большинство), тесты на антитела к ВИЧ изначально дают положительный результат. Однако со временем реактивность сыворотки снижается и, как только материнские антитела из крови не инфицированного ВИЧ ребенка исчезнут, тесты на антитела к ВИЧ становятся отрицательными.

Раньше диагностика ВИЧ-инфекции у новорожденных занимала очень много времени и требовала регулярных повторных исследований крови. Чтобы достоверно исключить ВИЧ-инфекцию у ребенка, обычно приходилось ждать 9 или больше месяцев, пока титр антител к ВИЧ в крови ребенка не упадет (Newell 1995). Если антитела к ВИЧ сохранялись в крови рожденного ВИЧ-инфицированной женщиной ребенка после того, как ему исполнилось 15 месяцев, ему ставили диагноз ВИЧ-инфекции.

Сегодня поставить диагноз ребенку можно раньше — с помощью ПЦР. Убедиться в присутствии или (как мы всегда надеемся) в отсутствии вируса в крови ребенка необходимо с помощью прямых тестов на ВИЧ. Пока не ясно, какой из двух методов более чувствителен: определение провирусной (внутриклеточной) кДНК в лейкоцитах или же вирусной РНК (внеклеточной) в плазме. В любом случае, каждый положительный результат теста необходимо подтверждать исследованием другого образца.

Внимание! Многие тесты на нуклеиновые кислоты ВИЧ не чувствительны, если инфекция вызвана «экзотическими» штаммами ВИЧ: ВИЧ-1 не подтипа В и ВИЧ-2. В подобных случаях они дают ложноотрицательный результат (Haas 1996). Чтобы исключить такую вероятность, при необходимости (например, если мать или лицо, от которого она заразилась ВИЧ, — не европейцы) тест проводят с кровью матери. Это позволяет установить, способен ли используемый тест определить данный штамм ВИЧ. Если ПЦР при исследовании материнской крови дала положительный результат, отрицательный результат ПЦР при исследовании крови ребенка можно считать достоверным. В противном случае кровь ребенка необходимо исследовать чувствительным к редким штаммам ВИЧ методом в специализированной лаборатории, либо прибегнуть к тестам на антитела к ВИЧ со всеми упомянутыми оговорками (см. выше).

Исключить ВИЧ-инфекцию у ребенка, рожденного ВИЧ-инфицированной женщиной, позволяют лишь два отрицательных результата ПЦР: один должен быть получен в возрасте от 1 до 4 месяцев, другой — в возрасте старше 4 месяцев. Только в таком случае можно уверенно утверждать, что у ребенка ВИЧ-инфекция отсутствует (Rossi 1992). Кроме того, ПЦР детям проводят раньше — до месячного возраста (но не в первые дни жизни, поскольку можно случайно определить материнский вирус). Это необходимо, поскольку ранняя диагностика ВИЧ у новорожденного позволяет начать профилактику пневмоцистной пневмонии и антиретровирусную терапию в первые месяцы жизни ребенка. Если первая же ПЦР положительна (и результат был подтвержден), ребенок был инфицирован внутриутробно (встречается реже). При передаче ВИЧ во время родов (именно так бывает чаще всего) обнаружить вирус удастся только более поздним исследованиям. Внимание! При естественном вскармливании риск передачи ВИЧ от матери

ребенку весьма высок, и все сказанное относится только к случаям, в которых передача ВИЧ в послеродовом периоде исключена.

Чтобы убедиться в отсутствии ВИЧ-инфекции у ребенка, рожденного ВИЧ-инфицированной женщиной, помимо отрицательных результатов ПЦР необходимо получить хотя бы один отрицательный результат теста на антитела к ВИЧ в возрасте, когда материнские антитела полностью элиминируются.

Особый случай: травма иглой и прочие контакты, чреватые заражением ВИЧ на рабочем месте

В данном случае возникают две проблемы: тестирование пациента, который может быть источником инфекции (источника или донора), и тестирование медицинского работника, подвергшегося риску заражения (пострадавшего или реципиента). Безусловно, по юридическим и прочим соображениям, решать эти проблемы необходимо в соответствии с национальными и местными нормативами.

Если источник известен, его (после соответствующего консультирования и получения согласия) необходимо обследовать. Теоретически, следует немедленно вызвать начальника пострадавшего, чтобы он отдал распоряжение о тестировании источника на антитела к ВИЧ, HBsAg (не следует забывать об иммунизации против гепатита В при необходимости) и антитела к вирусу гепатита С. Иногда (например, в выходной день) можно провести экспресс-тесты. Предварительное решение о ведении пострадавшего следует принять еще до получения результатов тестирования источника, поскольку любая проволоочка сокращает вероятность успеха постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции (ПКП) (CDC 2001). Следовательно, при малейшем риске заражения медицинский работник должен принять первые одну или две дозы по схеме ПКП (так называемый начальный набор ПКП должен быть доступен днем и ночью), если же результат тестирования источника окажется отрицательным, профилактику следует прекратить. Начинать ПКП только после получения положительного результата тестирования источника — ошибка, поскольку в этом случае медицинский работник получит первую дозу ПКП, когда время ее наибольшей профилактической эффективности уже будет упущено!

Если источник серонегативен и какие-либо симптомы острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции у него отсутствуют, вероятность того, что он находится в периоде диагностического окна крайне мала. Следовательно, отказаться от прямых тестов на ВИЧ (чтобы исключить недавно приобретенную инфекцию) в такой ситуации вполне оправдано. Если источник неизвестен, следует ориентироваться на эпидемиологические данные. Внимание! Искать антитела к ВИЧ в крови с использованных инъекционных игл и прочих инструментов в целом не рекомендуется: затраты сил и денег и — прежде всего — сомнительность результатов слишком велики, учитывая крайне низкий риск передачи столь, к счастью, нестойкого во внешней среде вируса.

Если источник ВИЧ-позитивен, для выбора метода ПКП (см. соответствующую гл.) необходимо собрать и учесть все сведения о нем (в том числе вирусную нагрузку в настоящее время, результаты тестов на лекарственную устойчивость ВИЧ и так далее).

При положительных результатах тестирования на ВИЧ источника пострадавшему необходимо сразу же провести стандартный скрининг-тест на антитела к ВИЧ. Подтвердить его серонегативный статус важно с юридической точки зрения — он станет основанием для подачи заявления на компенсацию и выплату страховки в связи с заражением на рабочем месте. Контрольные тесты рекомендуется проводить через 6 недель, 3 месяца и 6 месяцев после чреватого заражением контакта (Ciesielski, 1997). Если источник инфицирован ВИЧ, еще одно контрольное обследование пострадавшего проводят через 12 месяцев после контакта, в остальных случаях это не обязательно (Ridzon 1997). Кроме того, если у источника появятся симптомы острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции, тест на антитела к ВИЧ (и, возможно, прямой тест на ВИЧ) следует провести безотлагательно, независимо от срока, прошедшего после контакта.

Практические сведения

При проведении любого теста на ВИЧ необходимо принимать во внимание целый ряд факторов. Как ни печально, но легкомыслие и небрежность в данной области встречаются и поныне.

О чем важно помнить?

Несмотря на достижения в лечении ВИЧ-инфекции, положительный результат теста на ВИЧ по-прежнему чреват тяжелой психологической травмой для того, кто его получил. Его неблагоприятные последствия зачастую переоценивают.

В связи с этим каждому пациенту следует сообщать, что ему будет проведено тестирование на ВИЧ. Делать это необходимо заранее! Тестирование в рамках стандартного обследования перед хирургическим вмешательством, которое до сих пор иногда проводят, тем более, если оно даст положительный результат чревато не только неприятными психологическими, но порой и серьезными юридическими последствиями для персонала. Согласие на тестирование не обязательно получать в письменной форме, однако его обязательно регистрировать в истории болезни. Если речь идет о ребенке или недееспособном пациенте, информировать о предстоящем тестировании на ВИЧ следует родителей или официальных доверенных лиц.

Получить согласие на тестирование важно, но с другой стороны, при этом отнюдь не всегда следует подробно разъяснять пациенту все факторы риска, последствия и так далее. Предтестовое консультирование должно соответствовать обстоятельствам каждого конкретного случая. Пациента необходимо оберегать от неоправданных тревог и психических травм.

Сообщать результаты тестирования на ВИЧ должны только те врачи, которые сами хорошо осведомлены в вопросах ВИЧ-инфекции и СПИДа или знают, куда безотлагательно направить пациента с только что установленным диагнозом ВИЧ-инфекции. Люди, впервые столкнувшиеся с таким диагнозом, нуждаются в интенсивной поддержке, причем немедленно! Порой пациентам сообщают устаревшую информацию, и в результате выйти на необходимых специалистов им удастся лишь спустя недели и даже месяцы.

Положительный результат тестирования на ВИЧ ни в коем случае нельзя сообщать по телефону. Во-первых, во время телефонного разговора невозможно провести полноценное послетестовое консультирование. Во-вторых, не видя пациента, нельзя оценить его реакцию, тогда как столь тяжелое известие способно толкнуть человека на самоубийство. Порой сообщение диагноза провоцирует серьезные психические нарушения или бурную эмоциональную реакцию, что требует послетестового консультирования в расширенном объеме. В каждом случае реакция непредсказуема. По возможности, договариваться о встрече с пациентом следует при взятии у него материала для исследования. Отрицательный результат тестирования по телефону сообщать допустимо.

По указанным причинам, использование экспресс-тестов для самостоятельного применения связано с серьезными недостатками. Так называемые «тесты на месте» и «тесты у постели больного» в определенных обстоятельствах весьма полезны (в частности в приемных отделениях), однако за ними скрываются такие проблемы, как непрофессиональное применение без должного консультирования и помощи пациенту.

Сообщать пациенту положительный (реактивный) результат скрининг-теста до того, как он будет проверен, не следует ни при каких обстоятельствах! Поскольку по многим причинам результат скрининг-теста может оказаться ложноположительным, всегда необходимо дождаться результата подтверждающего теста. Неполный набор полос при подтверждающем иммуноблоттинге может свидетельствовать как о начале сероконверсии (то есть о недавнем заражении), так и о неспецифической реакции иммунитета. Такие результаты всегда необходимо сначала обсудить с лабораторией и опытным специалистом по диагностике ВИЧ-инфекции и только затем сообщать пациентам. Мы встречали пациентов, которые по нескольку дней и даже недель пребывали в уверенности, что они ВИЧ-инфицированы, лишь потому, что медицинские работники, не дождались результата подтверждающего теста и сообщили о положительном результате ИФА, хотя он был обусловлен перекрестными реакциями.

Даже после подтверждения серопозитивного ВИЧ-статуса иммуноблоттингом и получения первого подтвержденного положительного результата тестирования следует напомнить себе: «Наличие специфических антител к ВИЧ не означает, что человек болен СПИДом. Каждый положительный результат необходимо подтвердить, исследовав второй образец крови, полученный в другое время. Только после этого результаты тестирования можно сообщить пациенту!»

Каждый раз, направляя пациента на тестирование на ВИЧ, следует выяснять, почему человек решил его пройти. Страх СПИДа — серьезная проблема и представляет собой отнюдь не редкую фобию. Встречаются люди, столь же твердо, сколь и ошибочно убежденные в том, что они ВИЧ-инфицированы, хотя для этого почти всегда нет никаких оснований. Зачастую они обращаются за тестированием раз за разом через короткие промежутки времени, меняют специалистов и порой настаивают на проведении дорогостоящей ПЦР. Нередко они к тому же охвачены бредовой идеей, будто положительный результат тестирования от них скрывают. Такие пациенты нуждаются в психологической, а возможно, и психиатрической помощи, а не в повторном тестировании на ВИЧ.

Интернет-ресурсы о тестировании на ВИЧ

- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Отдел основных технологий здравоохранения:
http://www.who.int/bct/Main_areas_of_work/BTS/HIV_Diagnostics/HIV_Diagnostics.htm
 Следующие страницы:
 Обзор технологий диагностики ВИЧ-инфекции:
http://www.who.int/bct/Main_areas_of_work/BTS/HIV_Diagnostics/Overview_of_HIV_Diagnostic_Tech.htm
 Исследование тест-систем на ВИЧ:
http://www.who.int/bct/Main_areas_of_work/BTS/HIV_Diagnostics/HIV_Test_Kit_Evaluation.htm
 С данной страницы можно загрузить отчеты с результатами исследования различных имеющихся на рынке тестов на ВИЧ и документ «Схема снабжения тест-системами на ВИЧ ВОЗ».
- ЮНЭЙДС: диагностические тесты на ВИЧ
<http://www.unaids.org/en/in+focus/topic+areas/hiv+diagnostic+tests.asp>
 На сайте имеется ссылка на последнюю версию документа «Отдельные лекарственные средства и диагностические наборы для людей, живущих с ВИЧ/СПИДом: источники и цены»
- Инициатива «3 к 5», Лекарственные средства и диагностика при СПИДе, Диагностика ВИЧ/СПИДа:
<http://www.who.int/3by5/amds/diagnostics/en/>
- Центры контроля и профилактики заболеваний (CDC), США, Отдел профилактики ВИЧ/СПИДа:
<http://www.cdc.gov/hiv/testing.htm>, http://www.cdc.gov/hiv/rapid_testing/
- Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, Центр биологических исследований и анализов: Лицензированные и одобренные тесты на ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека и гепатит: <http://www.fda.gov/cber/products/testkits.htm>
- Европейская комиссия, Предприятия и индустрия, Медицинские принадлежности:
http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/index.htm
 Средства диагностики in vitro

Литература

1. Beckwith CG, Flanagan TP, del Rio C, Simmons E, Wing EJ, Carpenter CCJ, Bartlett JG. It is time to implement routine, not risk-based, HIV testing. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1037-40.
2. Berger A, Preiser W. Viral genome quantification as a tool for improving patient management: the example of HIV, HBV, HCV and CMV. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:713-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=12003963>
3. Branson BM. Patientennahe Schnelltests für den Nachweis von HIV-Antikörpern. Point-of-Care Rapid Tests for HIV Antibodies. *J Lab Med* 2003; 27:288-295.
4. Branson BM. Rapid Tests for HIV Antibody. *AIDS Reviews* 2000; 2:76-83.
5. Brust S, Duttman H, Feldner J, Gürtler L, Thorstensson R, Simon F. Shortening of the diagnostic window with a new combined HIV p24 antigen and anti-HIV-1/2/O screening test. *J Virol Meth* 2000; 90:153-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=11064116>
6. Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997; 102(suppl 5B): 117-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=9845513>
7. Centers for Disease Control and Prevention. Interpretation and Use of the Western-Blot Assay for Serodiagnosis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infections. *MMWR* 1989; 38: 1-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=2501638>
8. Centers for Disease Control and Prevention. Protocols for Confirmation of Reactive Rapid HIV Tests. *MMWR* 2004; 53: 221-2. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5310a7.htm>
9. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR* 2001; 50: 1-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=11442229>
10. Ciesielski CA, Metler RP. Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1997; 102 (suppl 5B):115-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9845512>
11. Connick E. Incomplete antibody evolution and seroreversion after treatment of primary HIV type 1 infection: What is the clinical significance? *Clin Infect Dis* 2005; 40:874-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15736022>
12. Constantine NT, Sill AM, Jack N, Kreisel K, Edwards J, Cafarella T, Smith H, Bartholomew C, Cleghorn FR, Blattner WA. Improved classification of recent HIV-1 infection by employing a two-stage sensitive/less-sensitive test strategy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Jan 1;32(1):94-103. <http://amedeo.com/lit.php?id=12514420>
13. Deutsches Institut für Normung e.V. (DIN). DIN-Norm 58969-41. DIN-Taschenbuch 222: Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Diagnostische Verfahren, 3. Auflage, Stand 2000. Berlin, Wien, Zürich: Beuth-Verlag.
14. Giles RE, Perry KR, Parry JV. Simple/rapid test devices for anti-HIV screening: Do they come up to the mark? *J Med Virol* 1999; 59:104-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10440816>
15. Gürtler L, Mühlbacher A, Michl U, et al. Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay. *J Virol Meth* 1998; 75:27-38. <http://amedeo.com/lit.php?id=9820572>
16. Gürtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet* 1996; 348:176-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=8684160>

17. Haas J, Geiss M, Böhrer T. False-negative polymerase chain reaction-based diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 in children infected with HIV strains of African origin. *J Infect Dis* 1996; 174:224-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=8656008>
18. Kassutto S, Johnston MN, Rosenberg ES. Incomplete HIV type 1 antibody evolution and seroreversion in acutely infected individuals treated with early antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40:868-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15736021>
19. King SD, Wynter SH, Bain BC, Brown WA, Johnston JN, Delk AS. Comparison of testing saliva and serum for detection of antibody to human immunodeficiency virus in Jamaica, West Indies. *J Clin Virol* 2000; 19:157-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11090751>
20. Ly TD, Laperche S, Couroucé AM. Early detection of human immunodeficiency virus infection using third-and fourth-generation screening assays. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:104-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=11305462>
21. Manavi K, Welsby PD. HIV testing: Should no longer be accorded any special status. *Brit Med J* 2005; 330:492-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=15746110>
22. Meier T, Knoll E, Henkes M, Enders G, Braun R. Evidence for a diagnostic window in fourth generation assays for HIV. *J Clin Virol* 2001; 23:113-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11595590>
23. Newell ML, Loveday C, Dunn D, Kaye S, Tedder R, et al. Use of polymerase chain reaction and quantitative antibody tests in children born to HIV -1-infected mothers. *J Med Virol* 1995; 47:330-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=8636699>
24. Parekh BS, McDougal JS. New Approaches For Detecting Recent HIV-1 Infection. *AIDS Rev* 2001; 3:183-93.
25. Preiser W, Brink NS, Hayman A, Waite J, Balfe P, Tedder RS. False-negative HIV antibody test results. *J Med Virol* 2000; 60:43-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10568762>
26. Rich JD, Merriman NA, Mylonakis E, Greenough TC, Flanigan TP, Mady BJ, Carpenter CC. Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series. *Ann Intern Med* 1999; 130:37-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9890848>
27. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *N Engl J Med* 1997; 336:919-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=9070472>
28. Rossi. Early diagnosis of HIV infection in infants – Report of a consensus workshop, Siena, Italy, January 17-18, 1992. *JAIDS* 1992; 5:1168-78. <http://amedeo.com/lit.php?id=1403648>
29. Tamashiro H, Constantine NT. Serological diagnosis of HIV infection using oral fluid samples. *Bull World Health Organ* 1994; 72:135-143. <http://amedeo.com/lit.php?id=8131250>
30. Tamashiro H, Maskill W, Emmanuel J, Fauquex A, Sato P, Heymann D. Reducing the cost of HIV antibody testing. *Lancet* 1993; 342:87-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=8100916>
31. UNAIDS (1997a): Blood safety and HIV. UNAIDS Technical Update (UNAIDS Best Practice Collection: Technical Update). Geneva: UNAIDS, October 1997. WC 503.3 <http://hiv.net/link.php?id=232>
32. UNAIDS (1997b): HIV testing methods. UNAIDS Technical Update (UNAIDS Best Practice Collection: Technical Update). Geneva: UNAIDS, November 1997. WC 503.1 <http://hiv.net/link.php?id=233>
33. UNAIDS (2001): Guidelines for Using HIV Testing Technologies in Surveillance: Selection, Evaluation, and Implementation. WHO/CDS/CSR/EDC/2001.16. UNAIDS/01.22E. <http://hiv.net/link.php?id=234>
34. UNAIDS / WHO. Recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Weekly Epidemiological Record* 1992; 67:145-49. <http://amedeo.com/lit.php?id=1599842>
35. UNAIDS / WHO. Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Weekly Epidemiological Record* 1997; 72:81-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9238418>
36. Voß L. HIV-Testpolitik und -Testpraxis in Deutschland – eine Bestandsaufnahme. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2000; 43:683-93.
37. WHO / UNAIDS. The importance of simple/rapid assays in HIV testing - WHO/UNAIDS recommendations. *Weekly Epidemiological Record* 1998; 73:321-6.
38. WHO. Rapid HIV tests: Guidelines for use in HIV testing and counselling services in resource-constrained settings. Geneva 2004. <http://www.who.int/hiv/pub/vct/rapidhivtests/en/>

4. Патогенез ВИЧ-1-инфекции

Андреа Рабберт и Марио Островски

Прошло уже почти 20 лет с тех пор как были открыты вирусы иммунодефицита человека типа 1 в 1983 г. (1, 2) и типа 2 в 1986 г. (3) и установлено, что они являются первопричиной синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа). Во всем мире большинство случаев СПИДа сегодня вызвано ВИЧ-1, поэтому говоря о ВИЧ мы будем подразумевать именно вирус первого типа. Число инфицированных ВИЧ-1 на земном шаре превышает 40 млн человек, большинство из них живет в Азии, Западной, Экваториальной и Южной Африке и Южной Америке.

С введением в схемы антиретровирусной терапии в 1995 г. ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы началась эра высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Она ознаменовалась значительным снижением смертности и числа осложнений у ВИЧ-инфицированных, включая оппортунистические инфекции и злокачественные новообразования. Однако несмотря на все успехи антиретровирусной терапии последних десяти лет, искоренение вируса у ВИЧ-инфицированных по-прежнему остается недостижимым.

Лечение ВИЧ-инфекции столкнулось и с новыми проблемами — ранней и отдаленной токсичностью препаратов и устойчивостью вируса как у отдельных больных, так и в целом. В большинстве стран Юго-Восточной Азии и Африки заболеваемость и распространенность ВИЧ-инфекции выше, чем в Европе и Северной Америке и продолжают расти. Из-за высокой стоимости лечения и слаборазвитой сети здравоохранения в развивающихся странах применение ВААРТ пока ограничено. Дальнейший ход пандемии ВИЧ-инфекции во многом зависит от того, смогут ли развивающиеся страны с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции в полной мере воспользоваться достижениями Европы и Северной Америки и от того, появится ли в ближайшем будущем вакцина для профилактики этой инфекции.

Главное условие, без которого невозможно ни упрочить завоеванных позиций в лечении ВИЧ-инфекции, ни достичь новых — будь то иммунотерапия или получение вакцин, — это понимание иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции. Не вызывает сомнений, что течение ВИЧ-инфекции зависит от свойств как возбудителя, так и макроорганизма.

Течение ВИЧ-инфекции отличается крайним непостоянством — у одних людей инфекция прогрессирует быстро, у других медленно — даже при заражении от одного и того же источника (4). У некоторых ВИЧ-инфицированных число лимфоцитов CD4 не снижается и СПИД не развивается в течение 7 и более лет — в таких случаях (их около 5%) говорят о длительном непрогрессирующем течении инфекции. В некоторых из этих случаев обнаружены дефектные вирусы с ослабленной способностью к репликации (5). Однако у большинства ВИЧ-инфицированных вирус активно реплицируется, а различия в скорости развития иммунодефицита объясняются особенностями макроорганизма.

С выяснением этих особенностей, в том числе генетических факторов и механизмов иммунной защиты, связывают перспективы дальнейшего изучения патогенеза ВИЧ-инфекции и создания методов иммунотерапии и профилактики.

Структура ВИЧ

ВИЧ относится к семейству ретровирусов, подсемейству лентивирусов. Лентивирусы вызывают хронические инфекции с длинным латентным периодом, персистирующей репродукцией вируса и поражением ЦНС. Возбудители типичных лентивирусных инфекций — вирус висны, вызывающий заболевание у овец, вирус иммунодефицита обезьян и вирус кошачьего иммунодефицита.

С помощью электронной микроскопии показано, что ВИЧ-1 и ВИЧ-2 имеют сходную структуру. В то же время у них есть и отличия — по молекулярной массе белков и некоторым дополнительным генам. Филогенетически ВИЧ-2 ближе к вирусу иммунодефицита обезьян, обнаруженному у воротничковых мангобеев, чем к ВИЧ-1. Предполагают, что у людей инфекция, вызванная ВИЧ-2, появилась в результате заражения от обезьян. Репликация как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2 происходит в лимфоцитах CD4; оба вируса вызывают СПИД, хотя у инфицированных ВИЧ-2 он обычно протекает легче.

Морфология ВИЧ

Диаметр ВИЧ-1 составляет 100 нм. Снаружи вирус окружен липидной мембраной, в которую встроены 72 гликопротеидных комплекса. Каждый из этих комплексов образован тремя молекулами поверхностного гликопротеида (gp120) и тремя трансмембранного (gp41). Связь между gp120 и gp41 довольно слабая, и поверхностный гликопротеид может спонтанно отсоединяться от вируса. Поэтому gp120 обнаруживается в сыворотке (6), а также лимфоидной ткани ВИЧ-инфицированных (7). При отпочковывании ВИЧ от клетки ее мембранные белки, в том числе HLA классов I и II, и молекулы адгезии, в частности ICAM-1, встраиваются в липидную мембрану вируса. Эти белки облегчают адгезию вируса к клеткам-мишеням. Внутри к липопротеидной оболочке прилежит матриксный белок p17. Сердцевину вируса (капсид) составляет капсидный белок p24, который окружает белковонуклеиновый комплекс: две молекулы вирусной РНК, связанные с протеидом p7 и обратной транскриптазой p66. Вирус содержит все необходимые ферменты для репликации: обратную транскриптазу, интегразу p32 и протеазу p11 (рис. 1) (подробнее см. 8).

Геном ВИЧ

Репродукция большинства ретровирусов определяется тремя генами: *gag*, *pol* и *env* (рис. 2). Название генов произошло от кодируемых ими белков: *gag* — "group-antigen" (капсидный белок), *pol* — "polymerase" (полимераза), *env* — "envelope" (белки внешней оболочки) (подробнее см. 9). Классическая схема генома ретровирусов записывается как 5'LTR-*gag*-*pol*-*env*-LTR 3'. Оба конца генома содержат длинные концевые повторы LTR (от англ. long terminal repeat), которые обеспечивают интеграцию в клеточный геном и вирусных белков не кодируют. Гены *gag* и *env* кодируют белки капсида и внешней оболочки, ген *pol* — обратную транскриптазу и другие ферменты. Геном ВИЧ-1 в составе своих 9000 пар нуклеотидов содержит еще шесть генов — *vif*, *vpr*, *vpr*, *tat*, *rev* и *nef*. Ранее гены *nef*, *vif*, *vpr* и *vpr* называли дополнительными, поскольку репликация *in vitro* возможна и без их участия. В последние годы функция этих генов и кодируемых ими белков стала более понятна. Установлено, что продукты генов *nef*, *tat* и *rev* синтезируются в ранней фазе репликации ВИЧ.

Регуляторные белки Tat и Rev накапливаются в ядре и связываются с определенными участками вирусной РНК: первый с трансктивируемым регуляторным элементом (TAR) в области длинных концевых повторов, второй — с Rev-чувствительным регуляторным элементом (RRE) в области гена *env*. Белок Tat активирует транскрипцию промоторной области длинных концевых повторов и необходим для репликации вируса почти во всех культурах клеток. Белок Tat нуждается в клеточном кофакторе — циклине T1 (10). Белки Tat и Rev стимулируют транскрипцию провирусной ДНК в РНК, элонгацию РНК и транспорт РНК из ядра в цитоплазму и необходимы для трансляции. Белок Rev обеспечивает также транспорт компонентов вируса из ядра и переключение синтеза регуляторных белков на синтез структурных.

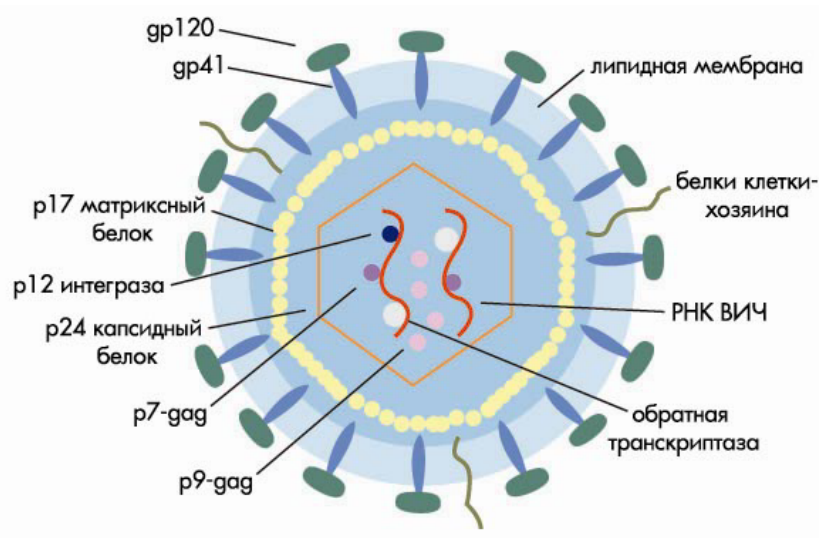


Рисунок 1. Схема строения ВИЧ (пояснения в тексте)

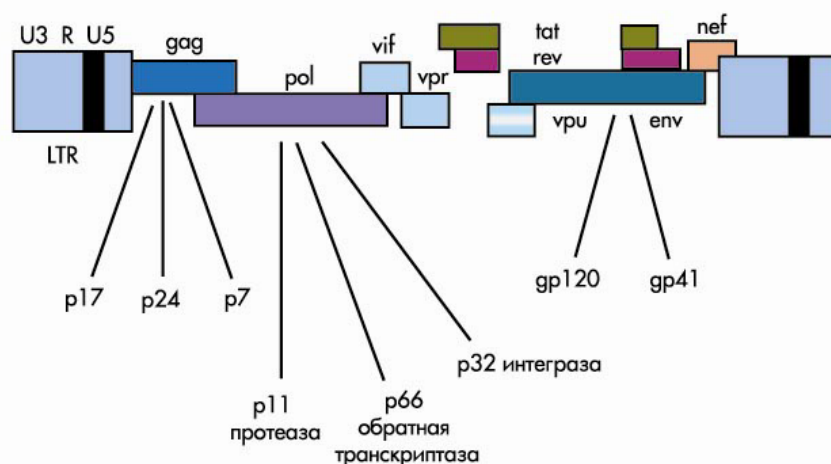


Рисунок 2. Геном ВИЧ (пояснения в тексте)

Белок Nef выполняет несколько функций. Он подавляет экспрессию молекул CD4 (11) и HLA классов I и II (12) на поверхности инфицированных клеток, и тем самым позволяет вирусу ускользать от атаки цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 и от распознавания лимфоцитами CD4. Белок Nef может также угнетать активацию Т-лимфоцитов, связываясь с различными белками — компонентами систем внутриклеточной передачи сигнала (подробнее см. 13).

У инфицированных вирусом иммунодефицита обезьян макак-резус активная репликация вируса и прогрессирование болезни возможны только при интактном гене *nef*. Делеции гена *nef* были обнаружены в штаммах ВИЧ, выделенных у группы австралийцев с длительным непрогрессирующим течением инфекции (5). Однако у части из них со временем появились признаки прогрессирования инфекции, в том числе снижение числа лимфоцитов CD4. Таким образом, хотя делеции гена *nef* и могут замедлять репликацию вируса, гарантией от СПИДа они не служат.

Белок Vpr необходим для репликации вируса в непролиферирующих клетках, в том числе макрофагах. Этот белок наряду с другими клеточными и вирусными промоторами активирует длинные концевые повторы генома ВИЧ. Недавно выяснено, что белок Vpr играет важную роль в переносе провируса в ядро (подробнее см. 14) и вызывает задержку пролиферации клетки в периоде G₂.

Белок Vpu важен для отпочковывания вируса из клетки: мутации гена *vpu* приводят к накоплению вирусных частиц у внутренней поверхности клеточной мембраны. Этот белок участвует также в разрушении комплексов CD4-gp160 в эндоплазматическом ретикулуме, позволяя тем самым gp160 включаться в формирование новых вирионов (15).

Согласно последним публикациям белок Vif играет важную роль в поддержке репликации вируса (16). Штаммы, лишенные этого белка, не реплицируются в лимфоцитах CD4, некоторых линиях Т-лимфоцитов («недоступных клетках») и макрофагах. Эти штаммы способны проникать в клетки-мишени и начинать обратную транскрипцию, однако синтез провирусной ДНК остается незавершенным. In vitro слияние «доступных» и «недоступных» клеток приводит к «недоступному» фенотипу; это означает, что репликация ВИЧ зависит от наличия или отсутствия клеточного ингибитора. Недавно такой эндогенный ингибитор был выявлен — APOBEC3G (17). APOBEC3G (от англ. «apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide like 3G») — фермент-каталитический полипептид, корректирующий мРНК апопротеина В, типа 3G») принадлежит к семейству внутриклеточных ферментов, специфически дезаминирующих цитозин в урацил в составе мРНК или ДНК, что приводит к накоплению мутаций G/A и распаду вирусной ДНК. Образуя комплекс с APOBEC3G, Vif блокирует ингибиторную активность APOBEC3G (рис. 3а). Примечательно, что противовирусная активность APOBEC3G очень специфична для разных видов животных, а блокада APOBEC3G белком Vif очень специфична для ВИЧ. Образуемый ВИЧ-1 белок Vif не образует комплекса с APOBEC3G мышей и макак-резус. В отсутствие Vif APOBEC3G встраивается в образующиеся вирусные частицы и затем проникает в клетки-мишени, блокируя провирусную ДНК (рис. 3б). При наличии же белка Vif APOBEC3G связывается, распадается и не встраивается в новые вирусные частицы. APOBEC3G синтезируется в лимфоцитах и макрофагах — основных мишенях ВИЧ-инфекции.

В настоящее время остается много вопросов о регулировании внутриклеточного АРОВЕС3G. Например, есть ли критическое количество внутриклеточного АРОВЕС3G, ограничивающее ВИЧ-инфекцию в присутствии Vif, и существует ли генетический полиморфизм АРОВЕС3G, способный влиять на течение болезни. В то же время уже описаны эпитопы, с помощью которых происходит взаимодействие Vif и АРОВЕС3G, и пути внутриклеточного распада комплекса АРОВЕС3G-Vif. Следует заметить, что специфические ингибиторы, блокирующие взаимодействие Vif и АРОВЕС3G или препятствующие внутриклеточному распаду АРОВЕС3G, в будущем могут стать перспективным методом лечения. В принципе риск развития устойчивости при блокаде клеточных структур минимальный, поэтому, воздействие на Vif и АРОВЕС3G представляется привлекательным методом лечения.

В целом эти данные объясняют не только почему Vif необходим для репликации ВИЧ, но почему репликация ВИЧ видоспецифична. Помимо АРОВЕС3G был открыт и другой клеточный фактор (см. ниже), который тоже может объяснять видоспецифичность репликации вируса.

Ключевая роль АРОВЕС3G и других цитидиновых дезаминаз может не ограничиваться ВИЧ-1. Накопление мутаций G/A было обнаружено у различных штаммов вируса гепатита В. In vitro накопление ДНК вируса гепатита В резко снижалось в присутствии АРОВЕС3G, но при трансфекции vif этот эффект был обратим (18).

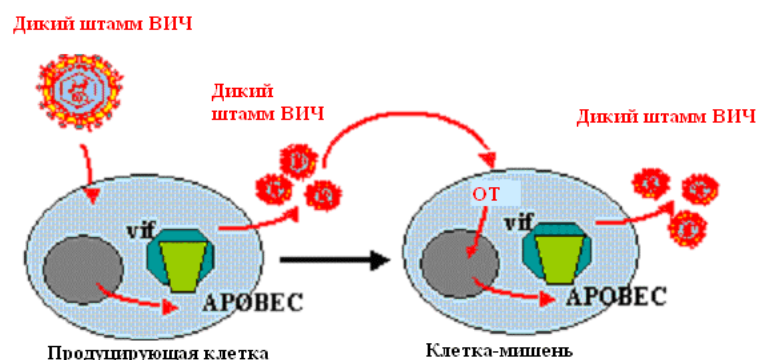


Рис.3а

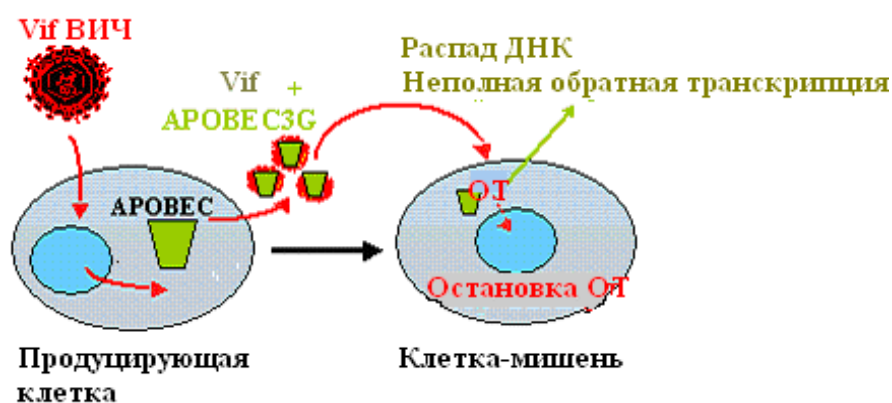


Рис. 3б

Рисунок 3. Инфекция, вызванная диким штаммом ВИЧ: Vif взаимодействует с АРОВЕС3G, связывается с ним и предотвращает его встраивание в новые вирусы (рис. 3а). Штаммы ВИЧ с делецией vif не способны подавить внутриклеточный АРОВЕС3G, который затем встраивается в новые вирусы и обрывает их обратную транскрипцию в клетке-мишени. ОТ — обратная транскрипция.

Цикл репликации ВИЧ

Проникновение в клетку

CD4 — главный рецептор ВИЧ

CD4 — это мономерный гликопротеид массой 58 кДа, который обнаруживается на поверхности примерно 60% Т-лимфоцитов, предшественников Т-лимфоцитов в костном мозге и тимусе, а также моноцитов, макрофагов, эозинофилов, дендритных клеток и клеток микроглии ЦНС. Внеклеточный участок CD4 на Т-лимфоцитах состоит из 370 аминокислот, гидрофобный трансмембранный и внутриклеточный участки — из 25 и 38 аминокислот соответственно. Внеклеточный участок содержит четыре иммуноглобулиноподобных домена D1-D4 и область V2 (аминокислоты 40-55), играющую важную роль в присоединении gp120 к CD4. Эта область перекрывается с участком связывания молекул HLA класса II, которые являются естественными лигандами CD4.

Идентификация на лимфоцитах CD4 участка связывания gp120 подтолкнула к попыткам использования свободных молекул CD4 (sCD4) с целью нейтрализации циркулирующего вируса и предупреждения заражения новых клеток. Однако эти попытки провалились: хотя лабораторные штаммы легко нейтрализовались sCD4, нейтрализации штаммов, полученных от больных, добиться не удалось. Более того, оказалось, что sCD4 способны вызывать конформационные изменения внешней оболочки вируса, которые облегчали заражение клеток-мишеней (19).

Молекулы CD4 связываются с антигенраспознающими рецепторами Т-лимфоцитов и молекулами HLA класса II на поверхности антигенпредставляющих клеток. Связывание gp120 с CD4 не только служит ключевым моментом в проникновении вируса в клетку, но и нарушает внутриклеточную передачу сигнала и вызывает апоптоз лимфоцитов CD4 (20). В последние два года возобновился интерес к идее блокирования CD4 как основного клеточного рецептора ВИЧ. PRO542 представляет собой полученный генно-инженерными методами тетравалентный белок слияния CD4-IgG2, который не только подавлял репликацию *in vitro*, но и показал впечатляющую противовирусную активность у больных с высокой вирусной нагрузкой в первых клинических испытаниях (21).

О том, что молекула CD4 является главным и необходимым рецептором для ВИЧ-1, ВИЧ-2 и вируса иммунодефицита обезьян, было известно уже в 1984 г. (22, 23). Однако позже с помощью трансфекции человеческих CD4 в клеточные линии животных было показано, что одних только молекул CD4 на поверхности клеток для проникновения ВИЧ недостаточно. Был сделан вывод о существовании дополнительных рецепторов — корецепторов. Оказалось также, что некоторые лабораторные штаммы ВИЧ-1, а также штаммы ВИЧ-2 и вируса иммунодефицита обезьян могут проникать в клетки, лишенные молекул CD4. Примечательно, что моноклональные антитела к CD4 индуцируют связывание конформационных эпитопов (CD4I) с gp120 этих CD4-независимых штаммов. Это позволило предположить, что gp120 CD4-независимых штаммов уже несут области, необходимые для распознавания корецепторов, поэтому связывание с CD4 не обязательно для проникновения этих штаммов в клетку. CD4-независимые штаммы легко нейтрализуются сывороткой ВИЧ-инфицированных, следовательно они являются мишенью иммунного ответа (22).

Рецепторы хемокинов — корецепторы ВИЧ

Важной вехой в изучении начальной стадии проникновения ВИЧ-1 в клетку стало открытие, сделанное в 1995 г. Сосси и коллегами: в совместных культурах лимфоциты CD8, полученные от ВИЧ-инфицированных, способны подавлять репродукцию ВИЧ в аутологических и аллогенных лимфоцитах CD4, причем этот эффект не связан с цитотоксичностью (25). В супернатантах лимфоцитов CD8, взятых у ВИЧ-инфицированных, были обнаружены хемокины MIP-1 α , MIP-1 β и RANTES. Было показано, что эти хемокины могут дозозависимо подавлять репродукцию некоторых штаммов вируса (26). MIP-1 α , MIP-1 β и RANTES — это естественные лиганды рецептора хемокинов CCR5. Спустя несколько месяцев после сообщения Сосси несколькими исследователями было показано, что CCR5 служит необходимым корецептором для моноцитотропных (М-тропных) штаммов ВИЧ-1 (27, 28, 29). За несколько недель до этого было выяснено, что корецептором для Т-лимфоцитотропных (Т-тропных) штаммов ВИЧ служит рецептор хемокинов CXCR4 (фузин) (28). Моноцитотропные (М-тропные) штаммы ВИЧ-1 — это штаммы, которые хорошо размножаются в культурах макрофагов, но не способны заражать Т-клеточные линии (т.е. перевиваемые культуры Т-лимфоцитов), однако легко инфицируют первичные культуры Т-лимфоцитов крови. Т-тропные штаммы, наоборот, хорошо культивируются в Т-клеточных линиях и плохо — в макрофагах, и легко инфицируют первичные культуры Т-лимфоцитов крови. Таким образом,

следует отметить, что М-тропные и Т-тропные штаммы ВИЧ-1 легко заражают первичные культуры Т-лимфоцитов человека.

Хемокины (**хемотаксические цитокины**) и их рецепторы изначально были описаны как факторы, усиливающие миграцию лейкоцитов (хемотаксис) и их провоспалительную активность. Хемокины представляют собой белки, имеющие в составе 68-120 аминокислот. В зависимости от порядка цистеиновых последовательностей хемокины делят на С-Х-С (α -хемокины), С-С (β -хемокины) и С-хемокины. Хемокины гомологичны между собой по структуре и могут связываться с одними и теми же рецепторами. Хемокины действуют через рецепторы, имеющие семь трансмембранных доменов и сопряженные с G-белками.

Естественный лиганд рецептора хемокинов CXCR4 — фактор SDF-1 (от англ. «stromal cell-derived factor» — выделенный из стромальных клеток). Этот фактор предотвращает заражение активированных лимфоцитов CD4 Т-тропными штаммами ВИЧ. Хемокины RANTES (от англ. Regulation-upon-Activation, Normal T Expressed and Secreted — молекулы «регуляции при активации», экспрессируемые и секретируемые нормальными Т-лимфоцитами) и макрофагальные воспалительные белки MIP-1 α и MIP-1 β (от англ. macrophage inhibitory protein) являются естественными лигандами рецептора CCR5 и способны предотвращать инфицирование Т-лимфоцитов М-тропными штаммами ВИЧ. Роль корецепторов показана на рис. 4: Т-тропные штаммы ВИЧ заражают преимущественно активированные лимфоциты CD4 крови и клеточные линии, используя для входа в клетку рецепторы CXCR4 и CD4. М-тропные штаммы способны заражать лимфоциты CD4, моноциты и макрофаги и используют для входа в клетку рецепторы CCR5 и CD4.

Взаимодействие gp120 и клеточных рецепторов сегодня стали более понятны. Гликопротеид gp120 сначала связывается с определенными эпитопами CD4. После этого gp120 претерпевает конформационные изменения, обеспечивающие более эффективное взаимодействие его петли V3 с соответствующим корецептором. От связывания gp120 с корецептором зависит слияние внешней оболочки вируса с клеточной мембраной. Трансмембранный гликопротеид gp41 (часть гликопротеида внешней оболочки вируса gp160) играет ключевую роль в слиянии внешней оболочки вируса и клеточной мембраны подобно гемагглютиниину вируса гриппа. После связывания gp120 с рецептором CD4, в gp41 происходят конформационные изменения, в результате которых гидрофобный N-концевой фрагмент gp41 внедряется в мембрану клетки-мишени.

Предположение о том, что gp41 действует наподобие пружинной защелки, было подтверждено с помощью кристаллографического анализа (31). После того, как были расшифрованы ключевые для этого процесса аминокислотные последовательности, усилия были направлены на синтез пептидов, способных связываться с доменами gp41, необходимыми для индукции конформационных изменений. Такое связывание должно предотвращать слияние внешней оболочки вируса с клеточной мембраной.

Первым из пептидов, связывающих gp41 и включенных в клинические испытания для оценки подавления репродукции вируса, был Т-20 (энфувиртид) (32). В настоящее время энфувиртид уже используется для лечения некоторых групп больных. Его недостаток — невозможность приема внутрь: препарат вводится в инъекциях.

С помощью трансфекции клеточных линий были открыты и другие рецепторы хемокинов, которые наряду с CCR5 и CXCR4 служат корецепторами для некоторых штаммов ВИЧ — CCR3, CCR2, CCR8, CCR9, STRL33 («Bonzo»), Gpr 15 («Bob»), Gpr 1, APJ и ChemR23 (33, 34). По некоторым данным, APJ служит корецептором ВИЧ для проникновения в клетки ЦНС. Несмотря на широкий спектр корецепторов ВИЧ-1, *in vivo* основное значение, по-видимому, играют CCR5 и CXCR4.

Важность CCR5 как ведущего корецептора М-тропных штаммов ВИЧ становится видна из следующего наблюдения: большинство людей с дефектным геном CCR5 не восприимчивы к ВИЧ-1 (35). Эксперименты показали, что лимфоциты этих людей *in vitro* устойчивы к М-тропным штаммам ВИЧ-1, но заражаются Т-тропными штаммами. Лимфоциты этих людей не экспрессируют на своей поверхности рецептор CCR5 вследствие делеции 32 пар нуклеотидов в гене CCR5. Во всем мире известно лишь несколько случаев ВИЧ-инфекции у гомозигот по делеции гена CCR5. Не удивительно, что все они были вызваны Т-тропными штаммами, корецептором которым служит CXCR4 (36).

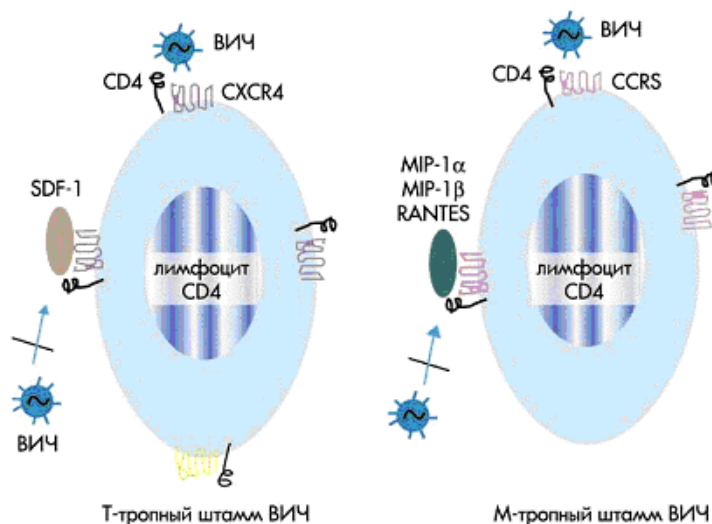


Рисунок 4. Предотвращение проникновения в клетку М-тропных и Т-тропных штаммов ВИЧ путем связывания естественными лигандами рецепторов хемокинов CCR5 и CXCR4.

Эпидемиологические исследования показали, что по делеции гена CCR5 гетерозиготны 10-20% белых (доля гетерозигот выше у выходцев из северной Европы), а гомозиготны — около 1% белых (37). У чернокожих и азиатов такой делеции гена CCR5 не обнаружено; это говорит о том, что мутация возникла уже после разделения человечества на расы в процессе эволюции.

У гетерозигот по делеции 32 пар нуклеотидов в гене CCR5 снижена экспрессия рецептора CCR5 на поверхности клеток; показано, что среди них больше лиц с длительным непрогрессирующим течением ВИЧ-инфекции (37). Кроме того, у ВИЧ-инфицированных гетерозигот по делеции 32 пар нуклеотидов в гене CCR5 медленнее прогрессирует СПИД, лучше ответ на ВААРТ и меньше частота лимфом. Это говорит о том, что плотность рецепторов CCR5 на поверхности клетки влияет на репликацию ВИЧ не только *in vitro*, но и *in vivo*.

Помимо делеции 32 оснований гена CCR5 были описаны и другие случаи генетического полиморфизма в отношении рецепторов хемокинов (CCR2) и их промоторов (CCR5), которые влияли на скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции (38, 39).

У больных с быстрым прогрессированием инфекции (быстрое падение числа лимфоцитов CD4) штаммы, использующие в качестве основного корецептора CXCR4, выделяются чаще, чем у больных со стабильным числом лимфоцитов CD4.

Экспрессия корецепторов на лимфоцитах CD4 зависит от уровня активности этих клеток.

Рецептор CXCR4 экспрессируется главным образом на девственных Т-лимфоцитах, а рецептор CCR5 — на активированных Т-лимфоцитах, клетках памяти и эффекторных лимфоцитах. В ранней стадии ВИЧ-1-инфекции обнаруживаются преимущественно М-тропные штаммы ВИЧ. Примечательно, что М-тропные штаммы ВИЧ передаются чаще независимо от того, какие штаммы — Т-тропные или нет — преобладают у источника инфекции. Пока неясно, обусловлено ли это избирательным транспортом М-тропных штаммов дендритными клетками подслизистого слоя или благоприятствованием местной хемокиновой и цитокиновой среды для репродукции М-тропных вирусов. Привлекают внимание последние исследования Cheng-Meyer и соавт., выдвинувших гипотезу о том, что благодаря репродукции в макрофагах М-тропным вирусам легче ускользнуть от иммунной системы, чем Т-тропным, что и дает им преимущество в выживании.

В связи с этим блокада рецепторов CCR5 представляется перспективным направлением терапии ВИЧ-инфекции. Моноклональные антитела к CCR5 (2D7 и другие) *in vitro* способны блокировать проникновение штаммов, использующих в качестве корецепторов CCR5, в лимфоциты CD4 и макрофаги. Разработаны и уже проходят клинические испытания низкомолекулярные блокаторы рецепторов CCR5. Однако исследования *in vitro*, а также эксперименты на мышах линии SCID, показали, что подавление штаммов, использующих корецепторы CCR5, может приводить к изменению их тропности в сторону корецепторов CXCR4.

Низкомолекулярные блокаторы, в том числе T-22, ALX40-4C и AMD3100, могут блокировать рецепторы CXCR4 (40, 41) и в настоящее время проходят доклинические и клинические испытания.

Сегодня разрабатываются методы модулирования экспрессии хемокиновых рецепторов. Интракины — это хемокины, которые находятся в цитоплазме и могут захватывать и связывать соответствующие рецепторы у поверхности клетки (42). «Короткие интерферирующие РНК» (киРНК) являются новым молекулярным инструментом селективной инактивации генов-мишеней. Двухцепочечная РНК расщепляется ферментом *discer-1* на короткие части («21-23-меры»). Эти олигомеры могут комплементарно связываться с длинными последовательностями РНК, после чего последние распадаются. Такие олигомеры сегодня обнаружены у растений с противовирусной активностью. Использование киРНК против CCR5 может предотвратить экспрессию CCR5 *in vitro*.

Хотя использование блокаторов хемокиновых рецепторов кажется перспективным направлением в лечении ВИЧ-инфекции, немало вопросов еще остаются открытыми. Эксперименты на мышах с инактивированными генами CXCR4 или SDF-1 обнаружили тяжелые нарушения кроветворения и развития мозжечка (43). Не вызовет ли блокада рецепторов CXCR4 у детей или взрослых нарушений со стороны каких-либо систем органов, пока не известно.

События после проникновения вируса в клетку

После слияния вируса с мембраной клетки вирусной ядро высвобождается в цитоплазму. Эти «ранние события» сегодня подробно изучаются. ВИЧ способен проникать в лимфоциты макак-резус, но до начала обратной транскрипции или вскоре после него репликация вируса прекращается. Эта внутриклеточная блокада опосредована клеточным фактором TRIM5 α , который является компонентом клеточных органелл. У разных видов животных TRIM5 α специфически подавляет определенные ретровирусы. Например TRIM5 α макак-резус (TRIM5 α_{rh}) сильнее подавляет репликацию ВИЧ, чем TRIM5 α человека, в то время как вирус иммунодефицита обезьян, который в естественных условиях патогенен для макак, менее чувствителен к другим формам TRIM5 α . Отчасти это объясняет видовую специфичность ВИЧ к клеткам человека (44). TRIM5 α клеток человека и других приматов может подавлять репликацию других лентивирусов и является новым фактором клеточной устойчивости, биологическое значение которого до конца не ясно. В точности не известно также, как TRIM5 α блокирует обратную транскрипцию; предполагается, что TRIM5 α воздействует на капсидный белок проникающего в клетку вируса, вызывая его полную протеолитическую деградацию.

ВИЧ проникает как в активированные Т-лимфоциты, так и в покоящиеся, однако в покоящихся клетках не завершается синтез вирусной ДНК (45). Синтез провирусной ДНК на матрице вирусной РНК в цитоплазме клетки под действием фермента обратной транскриптазы — это ключевой момент в репродукции ВИЧ. Блокирование обратной транскриптазы нуклеозидным ингибитором зидовудином было первой попыткой подавить репродукцию вируса у ВИЧ-инфицированных. Начиная с середины 80-х годов арсенал ингибиторов обратной транскриптазы значительно расширился, и сегодня в клинической практике применяются различные нуклеозидные, нуклеотидные и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Обратная транскрипция происходит в несколько этапов. После связывания праймеров тРНК в участке PBS (участок связывания праймера) начинается синтез минус-цепи провирусной ДНК, который завершается на 5'-концевом участке с образованием короткой цепи ДНК R/U5. Следующий этап — расщепление РНК над участком PBS вирусным ферментом РНКазой H и сдвиг рамки ДНК R/U5 с гибридизацией в области R-участка на 3'-концевом участке РНК. После этого завершаются синтез полноразмерной провирусной ДНК и расщепление тРНК. В результате обратной транскрипции образуется двойная цепь ДНК ВИЧ с длинными концевыми повторами LTR на каждом конце.

В покоящихся Т-лимфоцитах образованная в результате обратной транскрипции провирусная ДНК не встраивается в геном клетки хозяина. Для того, чтобы клеточная ДНК встроилась в ДНК клетки-хозяина необходима активация клетки и перемещение вирусного преинтеграционного комплекса из цитоплазмы в ядро. *In vitro* активация клеток происходит, например, после стимуляции антигенами или митогенами, *in vivo* активация иммунной системы наблюдается после контакта с антигеном, вакцинации или на фоне оппортунистической инфекции. Кроме того, имеется все больше указаний, что вирусный гликопротеид gp120 сам способен активировать зараженные клетки, способствуя тем самым встраиванию вирусной ДНК в клеточный геном. Помимо моноцитов, макрофагов и клеток микроглии невстроенная в клеточный геном провирусная ДНК ВИЧ содержится в покоящихся лимфоцитах CD4 — долгоживущих клетках, которые являются важным резервуаром ВИЧ и латентной инфекции (46). Поскольку естественное течение ВИЧ инфекции характеризуется постоянной репродукцией вируса в активированных лимфоцитах CD4,

пребывание вируса в латентном состоянии в покое лимфоцитах CD4 скорее всего является случайным феноменом, не имеющим большого значения в патогенезе этой инфекции. Однако этот небольшой резервуар латентного провируса приобретает особое значение с началом ВААРТ: антивирусные препараты не действуют на нереплицирующиеся провирусы, поэтому ВИЧ продолжает персистировать в этих клетках и способен к репродукции и новому витку инфекции при отмене препаратов. Таким образом, существование этого резервуара латентного вируса не позволяет добиться искоренения вируса у ВИЧ-инфицированных с помощью ВААРТ.

Лишь недавно стало ясно, почему ВИЧ плохо реплицируется в покое лимфоцитах CD4. Клеточный белок Mup1, участвующий в метаболизме меди, способен подавлять репликацию ВИЧ-1 в нестимулированных лимфоцитах CD4. Mup1 был обнаружен в первичных покое лимфоцитах CD4, в которых он подавлял активацию фактора транскрипции NFκB, блокируя деградацию IκBα. IκBα предотвращает миграцию NFκB в ядро, особенно после цитокиновой стимуляции (например, ФНОα). Поскольку области длинных концевых повторов ВИЧ имеют множество сайтов для NFκB, предотвращение миграции NFκB в ядро должно подавлять репликацию ВИЧ. Ингибирование Mup-1 с помощью кРНК приводит к репликации ВИЧ в покое лимфоцитах CD4 (47). Персистирование ВИЧ в покое лимфоцитах CD4 и других клетках-резервуарах считается основной причиной, по которой не удается добиться искоренения вируса. Если оно в принципе достижимо, подробное изучение того, как и когда появляются клеточные резервуары ВИЧ и как на них можно воздействовать, играет первостепенное значение в создании методов, нацеленных на искоренение инфекции.

Клеточные факторы транскрипции, в частности NF-κB, тоже могут связываться с длинными концевыми повторами LTR. После стимуляции митогенами или цитокинами фактор NF-κB транслоцируется в ядро, где связывается с длинным концевым повтором и запускает транскрипцию вирусных генов. В результате транскрипции сначала синтезируются регуляторные вирусные белки, в частности Tat и Rev. В ядре клетки белок Tat связывается с трансактивируемым регуляторным элементом (TAR), расположенным в начале вирусной РНК, и стимулирует транскрипцию и образование длинных транскриптов РНК. Белок Rev стимулирует экспрессию генов, отвечающих за синтез структурных белков и ферментов, и подавляет продукцию регуляторных белков, тем самым запуская образование зрелых вирусных частиц. Белки, кодируемые генами pol и gag, образуют вирусный капсид; продукты гена env образуют поверхностный гликопротеид gp120 — «шипы» внешней оболочки вируса. Гликопротеид gp120 образуется в результате расщепления вирусной протеазой своего предшественника — гликопротеида gp160 — на gp120 и gp41. Продукты гена gag также образуются в результате расщепления протеазой ВИЧ предшественника — полипротеина массой 53 кДа — на белки p24, p17, p9 и p7. Поскольку расщепление молекул-предшественников протеазой ВИЧ — необходимое условие для образования новых вирусных частиц, этот фермент служит еще одной мишенью для антиретровирусной терапии (48). Сборка вирусов происходит поэтапно: из вирусной РНК, белков Gag и ферментов Pol образуется нуклеокапсид, который перемещается к клеточной мембране. Крупные молекулы-предшественники расщепляются вирусной протеазой, после чего завершается сборка зрелых вирусов и они отпочковываются от клетки. При отпочковывании в липидную оболочку вируса могут встраиваться различные белки клетки-хозяина, фосфолипиды и холестерин. В отличие от Т-лимфоцитов, в которых отпочковывание происходит на поверхности клеток и приводит к выделению вирусов в межклеточное пространство, в моноцитах и макрофагах процесс завершается накоплением вируса внутри клеточных вакуолей.

Репликация ретровирусов подвержена ошибкам и характеризуется высокой частотой спонтанных мутаций. В среднем при обратной транскрипции происходит от 1 до 10 ошибок на один геном или один цикл репликации. Мутации могут приводить к утрате вирусом способности к репликации. С другой стороны, могут появляться и накапливаться мутации, в результате которых вирус приобретает устойчивость к антивирусным препаратам. Под давлением противовирусных средств и при неполном подавлении репликации вируса устойчивые вирусы начинают преобладать.

Кроме того, для ВИЧ характерна высокая скорость репликации и, соответственно, большой оборот вирусных частиц: в среднем за сутки образуется и разрушается 1 млрд вирусных частиц. Из-за высокой скорости репликации вируса и большой частоты мутаций у одного и того же больного накапливается множество близких вариантов вируса, называемых псевдовидами. В результате естественного отбора преимущественно сохраняются псевдовиды, приобретшие в результате мутаций устойчивость к антиретровирусным препаратам и факторам иммунной защиты, таким как нейтрализующие антитела и цитотоксические Т-лимфоциты.

ВИЧ и иммунная система

Роль антигенпредставляющих клеток в патогенезе ВИЧ-инфекции

Дендритные клетки как основные антигенпредставляющие клетки

Дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты — это основные антигенпредставляющие клетки иммунной системы. Дендритные клетки служат наиболее сильными индукторами специфического иммунного ответа и являются необходимым элементом для начала первичных антиген-специфических иммунных реакций. Предшественники дендритных клеток мигрируют из костного мозга в периферические органы иммунной системы и подслизистый слой кишечника, мочеполовой и дыхательной систем. Они способны захватывать и перерабатывать растворимые антигены и мигрировать во вторичные органы иммунной системы, где активируют антиген-специфические Т-лимфоциты.

Дендритные клетки — это гетерогенная группа клеток с различными функциональными возможностями и фенотипическими маркерами в зависимости от микроокружения и степени зрелости. Незрелые дендритные клетки могут захватывать и перерабатывать антигены, но их способность активировать Т-лимфоциты слаба. Зрелые дендритные клетки, напротив, обладают в основном иммуностимулирующей активностью. Тканевые дендритные клетки и клетки Лангерганса (специализированные клетки кожи и слизистых) имеют незрелый фенотип и могут захватывать антиген. После этого они мигрируют в лимфоидную ткань, где приобретают зрелый фенотип.

Для стимуляции лимфоцитов CD8 и образования антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов необходимо представление пептидного антигена в комплексе с HLA класса I. Дендритные клетки могут заражаться вирусами, например вирусом гриппа. При этом в цитоплазме клетки синтезируются вирусные белки, которые расщепляются на пептиды и переносятся в цитозоль эндоплазматического ретикулума, где связываются с HLA класса I. Образовавшийся комплекс перемещается на поверхность дендритной клетки. Число комплексов специфический пептидный антиген — HLA класса I обычно ограничено, и поэтому антиген распознается лишь одним клоном Т-лимфоцитов из 100 000 и более. Антигенраспознающие рецепторы Т-лимфоцитов (TCR) обладают низкой аффинностью к антигену (1 mM и менее). Высокая плотность дополнительных стимулирующих молекул на поверхности дендритных клеток позволяет усилить взаимодействие антигенраспознающих рецепторов с комплексом пептидный антиген — HLA и тем самым запустить пролиферацию (клональную экспансию) Т-лимфоцитов. Зараженные вирусом или опухолевые клетки нередко не экспрессируют дополнительных стимулирующих молекул и поэтому не способны вызывать клональную экспансию эффекторных клеток. Это лишний раз подчеркивает важность высокоспециализированной системы антигенпредставляющих клеток (в том числе дендритных) в запуске Т-клеточного ответа.

Взаимодействие дендритных клеток с В- и Т-лимфоцитами

Главные эффекторные клетки антиген-специфического иммунного ответа — В- и Т-лимфоциты. Функция этих клеток зависит от дендритных клеток. Последние захватывают антигены, перерабатывают и переносят их на свою поверхность. Там, в комплексе с дополнительными стимулирующими молекулами, они активируют Т-лимфоциты. В-лимфоциты могут распознавать антиген после связывания с антигенраспознающими рецепторами В-лимфоцитов. Распознавание антигена Т-лимфоцитами возможно только после предварительной переработки и представления пептидных фрагментов антигена дендритными клетками. Т-лимфоциты могут связываться с пептидными фрагментами антигена через различные антигенраспознающие рецепторы, при этом комплекс пептидный антиген — HLA класса I активирует Т-лимфоциты CD8, а комплекс пептидный антиген — HLA класса II — Т-лимфоциты CD4. Способность дендритных клеток активировать Т-лимфоциты зависит также от секреции стимулирующих цитокинов, в том числе ИЛ-12 — ключевого цитокина в образовании и активации Т-хелперов 1 типа и NK-лимфоцитов.

Для стимуляции выраженного антиген-специфического Т-клеточного ответа достаточно небольшого числа дендритных клеток и антигена, что говорит о высокой иммуностимулирующей способности дендритных клеток. Экспрессия молекул адгезии и лектинов (в частности DC-SIGN) способствует агрегации дендритных клеток и Т-лимфоцитов и усиливает взаимодействие с антиген-связывающими рецепторами Т-лимфоцитов.

DC-SIGN — это лектин типа C, который связывается с лентивирусами (в том числе с вирусом иммунодефицита обезьян, ВИЧ-1 и ВИЧ-2), посредством gp120 и углеводов (49). Иммуногистохимические исследования показали, что DC-SIGN экспрессируется на дендритных клетках подслизистого слоя и кожи. Полагают, что DC-SIGN играет роль в заражении ВИЧ через слизистые и при вертикальной передаче

инфекции. Было показано, что экспрессия DC-SIGN способствует проникновению ВИЧ в Т-лимфоциты и позволяет использовать корецепторы, если их экспрессия ограничена. Таким образом, DC-SIGN может оказаться тем средством, с помощью которого ВИЧ проникает в дендритные клетки слизистых оболочек. Зараженные дендритные клетки мигрируют в лимфоидную ткань, где ВИЧ передается лимфоцитам CD4.

Лимфоидная ткань как место репликации вируса

Уже на ранней стадии инфекции репликация вируса в лимфоидной ткани очень активна (50, 51). В первой фазе ВИЧ-инфекции происходит всплеск виремии, за которым следует относительное снижение концентрации вируса в крови. В это время в большом количестве появляются специфичные к ВИЧ цитотоксические Т-лимфоциты, что совпадает с первым снижением концентрации вируса крови. В лимфоидной ткани вирусы захватываются сетью фолликулярных дендритных клеток. Главная мишень вируса — макрофаги и активированные и покоящиеся лимфоциты CD4. На всем протяжении ВИЧ-инфекции лимфоидная ткань служит основным местом репликации ВИЧ. В лимфоидной ткани доля клеток, содержащих провирусную ДНК, в 5-10 раз выше, чем среди циркулирующих мононуклеаров крови, а репликация ВИЧ в лимфоидной ткани на 1-2 порядка выше, чем в крови. Таким образом, основным резервуаром ВИЧ служат лимфатические узлы.

После проникновения ВИЧ в покоящийся лимфоцит CD4 и завершения обратной транскрипции, вирусный геном представлен провирусной невстроенной ДНК. Для встраивания провирусной ДНК в геном клетки-хозяина, и следовательно, для образования новых вирусов необходима активация Т-лимфоцитов. Поэтому лимфоидная ткань служит самой благоприятной средой для репликации ВИЧ. Тесный контакт лимфоцитов CD4 и антигенпредставляющих клеток, наличие вирусов на поверхности фолликулярных дендритных клеток и избытие провоспалительных цитокинов (в частности, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α) способствуют началу репликации ВИЧ в инфицированных клетках и поддерживают ее в дальнейшем. Отметим, что ИЛ-1 и ФНО α индуцируют NF- κ B, который связывается с длинным концевым повтором и запускает транскрипцию провируса. Важность антигензависимой активации лимфоцитов CD4 была подчеркнута несколькими исследованиями *in vivo* и *in vitro*, которые показали усиление репликации ВИЧ на фоне вакцинации против столбняка или гриппа и при туберкулезе (52). Хотя польза вакцинации (например, профилактика гриппа или столбняка) у ВИЧ-инфицированных перевешивает риск временного повышения вирусной нагрузки, факт неоспорим: любая активация иммунной системы сопровождается усилением репликации ВИЧ.

На фоне ВААРТ в лимфоидной ткани значительно снижается число Т-лимфоцитов, в которых идет активная репликация вируса (53). Однако, несмотря на успешное подавление виремии, во всех случаях остаются покоящиеся Т-лимфоциты с латентной формой вируса (46). Эти клетки способны давать новый виток вирусной репликации после отмены антивирусных препаратов.

При естественном течении ВИЧ-инфекции число лимфоцитов CD4 постепенно снижается, в то время как концентрация ВИЧ в крови постепенно увеличивается. Серийные исследования лимфоидной ткани показали, что прогрессирование инфекции сопряжено с разрушением архитектоники лимфоидной ткани и снижением захвата вирусных частиц. Различные иммуногистологические исследования показывают, что паракортикальная зона лимфоузлов — это главная область, в которой начинается репликация ВИЧ (50, 51). Заражение соседних лимфоцитов CD4, а также их активация дендритными клетками определяют распространение ВИЧ по лимфоидной ткани.

Как и при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита обезьян у резус-макак, при ВИЧ-инфекции на всех ее стадиях репликация вируса и разрушение лимфоцитов CD4 происходят в собственной пластинке слизистой и подслизистой кишечника активнее, чем в лимфоузлах (54, 55, 56). Это обусловлено тем, что в кишечнике представлена основная популяция несущих рецептор CCR5 эффекторных клеток памяти CD4, которые служат лучшей мишенью для репликации ВИЧ по сравнению со смешанной популяцией лимфоцитов CD4 в лимфоузлах. Однако еще предстоит выяснить, играет ли выраженное снижение лимфоцитов CD4 в кишечнике важную роль в общем нарушении CD4-гомеостаза в течение заболевания.

Сегодня изучается также влияние ВИЧ-инфекции на тимус и его роль в снижении числа лимфоцитов CD4. Последние работы показывают, что образование в тимусе лимфоцитов CD4 при ВИЧ-инфекции снижается, особенно с возрастом, и что этот эффект связан с пролиферацией Т-лимфоцитов в тимусе; механизм этого остается неясным, так как тимоциты не экспрессируют CCR5 и не являются обязательной мишенью ВИЧ (57, 58).

HLA и иммунный ответ на ВИЧ

Лимфоциты CD8 распознают «свой» антиген (пептидный фрагмент) в комплексе с HLA класса I антигенпредставляющей клетки, а лимфоциты CD4 — в комплексе с HLA класса II. Таким образом, специфический иммунный ответ на ВИЧ зависит от индивидуального набора антигенов HLA.

На антигенпредставляющих клетках связывание пептидов ВИЧ с углублением молекулы HLA класса I может происходить по-разному. В результате активация лимфоцитов CD8 может быть достаточной, недостаточной или вообще не произойти. В крупных когортных исследованиях было проанализировано влияние HLA на естественное течение ВИЧ-инфекции (быстрое прогрессирование и медленное прогрессирование инфекции). Связь между HLA и благоприятным течением инфекции прослеживалась примерно у 40% инфицированных из группы длительного непрогрессирующего течения инфекции. Протективным фактором от прогрессирования ВИЧ признана гомозиготность по HLA-Bw4. У гетерозигот по локусам HLA класса I иммунодефицит развивается медленнее, чем у гомозигот (59). Первое исследование Kaslow в 1996 г. показало, что у носителей HLA-B14, B27, B51, B57 и C8 инфекция прогрессирует медленнее, а у носителей HLA-A23, B37 и B49 иммунодефицит развивается быстро (60). У всех ВИЧ-инфицированных с HLA-B35 СПИД развивался не ранее, чем через 8 лет от заражения. Недавние исследования показали: у половых партнеров, несовместимых по HLA класса I, риск заражения ВИЧ при гетеросексуальных контактах ниже (61).

Исследования *in vitro* обнаружили у носителей HLA-B57 специфичные к вирусным пептидам лимфоциты, опосредующие ограниченную по HLA-B57 цитотоксичность. Однако вполне возможно, что протективный эффект некоторых аллелей HLA или пептидов ВИЧ, определяющих ограниченную по HLA цитотоксичность, не обязательно найдет применение в создании профилактических вакцин. Kaul и соавт. обнаружили, что лимфоциты CD8 контактировавших, но не заразившихся африканок и лимфоциты CD8 ВИЧ-инфицированных африканок распознавали разные эпитопы ВИЧ (62). Это говорит о том, что протективные эпитопы и иммуногенные могут не совпадать.

Антигены HLA класса II играют ключевую роль в специфическом к ВИЧ иммунном ответе, опосредованном лимфоцитами CD4. Rosenberg в 1997 г. впервые обнаружил у лиц с длительным непрогрессирующим течением инфекции специфичные к ВИЧ лимфоциты CD4, способные к пролиферации в ответ на антигены ВИЧ (63). Протективное и неблагоприятное влияния различных аллелей HLA класса II изучены меньше, чем класса I. В когортных исследованиях заразившихся от матерей детей и ВИЧ-инфицированных взрослых протективный эффект обнаружен у HLA-DR13 (64).

Рецепторы KIR (от англ. «killer cell immunoglobulin like receptors» — рецепторы типа иммуноглобулинов клеток-киллеров) представляют лиганды, которые связываются с антигенами HLA класса I и путем активации или ингибирования рецепторов регулируют активацию NK-клеток. Показано, что полиморфизм по генам KIR коррелирует с медленным или быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции, особенно, если в анализ включали полиморфизм HLA класса I (65).

В целом, различный генетический полиморфизм оказывает влияние на течение ВИЧ-инфекции. Однако сегодня нет оснований для того, чтобы рекомендовать генетические исследования у больных или лечение в зависимости от их результатов.

Клеточный ответ на ВИЧ

Цитотоксические Т-лимфоциты (лимфоциты CD8) способны распознавать и элиминировать инфицированные вирусом клетки. Ряд исследований четко показывает, что цитотоксические Т-лимфоциты играют ключевую роль в сдерживании репликации ВИЧ и существенно влияют на прогрессирование болезни. Однако значимая роль этих клеток в первичной защите от инфекции пока не доказана.

По сравнению с ВИЧ-инфицированными с быстрым падением числа лимфоцитов CD4 у больных с длительно непрогрессирующим течением болезни в изобилии обнаруживаются предшественники цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичные ко многим белкам ВИЧ. Связь более быстрого или медленного прогрессирования инфекции с различными аллелями HLA может объясняться различной способностью этих аллелей к представлению вирусных антигенов, от которой зависит сила иммунного ответа (см. выше).

Описаны случаи, когда через несколько лет стабильного течения ВИЧ-инфекции с выраженным Т-клеточным цитотоксическим ответом появлялись «ускользающие» от цитотоксических Т-лимфоцитов мутантные штаммы ВИЧ. Появление таких ускользающих мутантов совпадало с быстрым снижением числа лимфоцитов CD4, что свидетельствует о защитной роли цитотоксических Т-лимфоцитов (66).

Специфичные к ВИЧ цитотоксические Т-лимфоциты были обнаружены у контактировавших с ВИЧ, но не заразившихся людей. У ВИЧ-отрицательных гетеросексуальных половых партнеров ВИЧ-инфицированных были обнаружены цитотоксические Т-лимфоциты, специфичные к белку Nef, а у ВИЧ-отрицательных медицинских работников, подвергшихся уколу загрязненной иглой — специфичные к белку Env (67). К сожалению, даже сильный цитотоксический ответ не защищает инфицированных от суперинфекции другим, близким штаммом ВИЧ (68).

Появление цитотоксических Т-лимфоцитов совпадает не только со спадом вiremии в начальной стадии ВИЧ-инфекции, но и с перерывами в антиретровирусной терапии (особенно если она была начата на ранней стадии инфекции).

Однако до сих пор неясно, почему сильный Т-клеточный цитотоксический ответ в большинстве случаев со временем ослабевает. Возможно, дело объясняется появлением «ускользающих» мутантов: распознанные ранее эпитопы перестают быть иммунодоминантными.

Белок Nef может подавлять экспрессию антигенов HLA класса I и тем самым препятствовать распознаванию инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. Цитотоксические Т-лимфоциты определяются у большинства ВИЧ-инфицированных, однако непонятно, почему их недостаточно для подавления вируса. Интересно, что цитотоксическим Т-лимфоцитам ВИЧ-инфицированных присущи недостаток перфорина и незрелый фенотип по сравнению с эффекторными клетками, направленными против цитомегаловируса (69), хотя их способность секретировать хемокины и цитокины может быть нормальной. Другое недавнее исследование показало, что цитотоксическая активность специфичных к ВИЧ лимфоцитов CD8 зависит от их способности одновременно продуцировать интерферон γ и ФНО α (70).

Лимфоциты CD8 также могут заражаться ВИЧ (71), правда среди специфичных к ВИЧ Т-лимфоцитов CD8 зараженных обнаружено не было. Не ясно, могут ли лимфоциты CD8 на какое-то время экспрессировать молекулы CD4 и какие корецепторы хемокинов участвуют в проникновении ВИЧ в эти клетки.

Пролиферация и активация лимфоцитов CD8 зависит от антиген-специфичных Т-хелперов CD4. Rosenberg и соавт. показали, что начало ВААПТ во время острой лихорадочной фазы приводит к сохранению ВИЧ-специфичного ответа лимфоцитов CD4, который не заметен у больных на более поздних стадиях инфекции (63). ВИЧ поражает в первую очередь активированные лимфоциты CD4, а поскольку специфичные к ВИЧ лимфоциты входят в число первых клеток, активируемых в ходе ВИЧ-инфекции, они страдают одними из первых (Douek и соавт., 72). Поэтому пока не ясно, является потеря ВИЧ-специфичных цитотоксических лимфоцитов следствием их внутреннего дефекта или же вторичным результатом потери специфичных Т-хелперов CD4.

В последние годы было разработано множество лечебных вакцин, большинство из которых изучалось на макаках-резус, инфицированных вирусом иммунодефицита обезьян. Цель применения этих вакцин — вызвать специфичный цитотоксический иммунный ответ, который бы изменил естественное течение инфекции. Недавно Lu и соавт. опубликовали обнадеживающие результаты испытания у макак-резус, инфицированных вирусом иммунодефицита обезьян, вакцины с аутологичными дендритными клетками, на которые воздействовал инактивированный вирус (73). По сравнению с контрольной группой у вакцинированных обезьян отмечено существенное снижение вирусной нагрузки и развитие специфического гуморального и клеточного иммунного ответа. Сейчас проходит предварительное испытание вакцины у 18 ВИЧ-инфицированных со стабильной вирусной нагрузкой, не получавших АРВ препаратов. Этим больным ввели вакцину с аутологичными дендритными клетками, на которые воздействовал инактивированный аутологичный вирус. В последующие 112 дней медиана снижения вирусной нагрузки составила 80%, у 8 больных низкая вирусная нагрузка сохранялась более года. Параллельно выявлены gag-специфичные лимфоциты CD8 и ВИЧ-специфичные лимфоциты CD4, продуцирующие интерферон γ и ИЛ-2 (74). Вакцины с аутологичными дендритными клетками служат перспективным методом иммунотерапии, однако нуждаются в дальнейших контролируемых клинических испытаниях.

Помимо цитотоксического действия на инфицированные клетки, полученные от ВИЧ-инфицированных, лимфоциты CD8 обладают выраженной гуморальной ингибиторной активностью в отношении ВИЧ: показано, что они подавляют репликацию ВИЧ в аутологичных и аллогенных культурах клеток (75). Несмотря на многочисленные усилия объяснение этой активности (активность «CAF») пока не найдено. Возможно, что хотя бы отчасти она связана с хемокинами, в частности с MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES (26), IL-16 (76), MDC (77) и дефенсиными (78).

Т-хелперы 1 и 2 типа

В зависимости от секретируемых цитокинов лимфоциты CD4 делят на Т-хелперы 1 и 2 типа. Т-хелперы 1 типа вырабатывают в основном интерлейкин-2 (ИЛ-2) и интерферон- α . Эти цитокины поддерживают

эффекторные функции иммунной системы (цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-лимфоцитов, макрофагов). Т-хелперы 2 типа вырабатывают преимущественно ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-5 и ИЛ-6. Эти цитокины активируют гуморальный иммунный ответ. Т-хелперы 1 типа играют важную роль в образовании цитотоксических Т-лимфоцитов, поэтому появление специфичных к ВИЧ Т-хелперов 1 типа рассматривают как протективную иммунную реакцию. Исследования *in vitro* показали, что после стимуляции вирусными антигенами Env (gp120/gp160) и пептидами Т-лимфоциты контактировавших с ВИЧ, но не заразившихся людей секретируют ИЛ-2, а контрольные Т-лимфоциты не контактировавших — нет (79). Подобные наблюдения сделаны и у подвергшихся уколу инфицированной иглой медицинских работников и у новорожденных, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей. Хотя это может указывать на протективную роль Т-хелперов 1 типа, следует учесть и другую возможность: подобный иммунный ответ мог быть вызван контактом с дефектными, не способными к развитию инфекции, вирусными частицами и поэтому не обязательно подразумевает защиту от способного к репликации вируса.

Гуморальный иммунный ответ на ВИЧ

Роль гуморального иммунного ответа в течении ВИЧ-инфекции изучена меньше. В экспериментах с вирусом иммунодефицита обезьян инъекция различных антител (включая нейтрализующие), предотвращала проникновение вируса через слизистую (80). Это говорит о том, что первичная защита от инфекции в основном зависит от широкого гуморального иммунного ответа. При уже развившейся инфекции, напротив, снижение числа В-лимфоцитов моноклональными антителами, не влияло на концентрацию вирусной РНК в крови обезьян (81).

Медленное прогрессирование иммунодефицита наблюдалось у больных с высокими титрами антител к р24 (82), стабильностью титров нейтрализующих антител к первичным и аутологичным штаммам вируса (83) и отсутствием антител к некоторым эпитопам gp120 (84).

У больных с длительным непрогрессирующим течением инфекции отмечена тенденция к широкой активности нейтрализующих антител к ряду первичных штаммов и устойчивость титров нейтрализующих антител против аутологичного штамма вируса. Пока не ясно, играют ли нейтрализующие антитела защитную роль или просто отражают сохранность относительно интактной иммунной системы. К числу людей с высоким риском ВИЧ-инфекции — контактировавших, но не заболевших — по определению относят лиц, у которых не определяются антитела к ВИЧ. Это определение подразумевает, что системный гуморальный ответ может и не играть ведущей роли в защите от инфекции. У этих людей на слизистых обнаружены секреторные IgA к белкам ВИЧ, которые обычными методами не выявляются (85). Таким образом, защита от ВИЧ-инфекции может определяться местными секреторными IgA, а не циркулирующими IgG. По некоторым наблюдениям, определенные антитела к ВИЧ-1 могут облегчать проникновение вируса в лимфоциты CD4.

Наличие нейтрализующих антител у ВИЧ-инфицированных подтверждено рядом исследований. Однако появление этих антител, по-видимому, запаздывает: ко времени, когда появляются антитела, в плазме появляются и новые — устойчивые к ним — штаммы вируса. Таким образом, гуморальный ответ напоминает стрельбу по движущейся мишени — вирус постоянно ускользает от антител. Возможно, дальнейшее изучение этой проблемы позволит создать новые методы воздействия на вирус.

Расширение знаний в области патофизиологии ВИЧ-инфекции позволяет совершенствовать антиретровирусную терапию и открывать новые перспективы — например, применение цитокинов (ИЛ-2 и других) и терапевтическую вакцинацию. Однако самой важной задачей, определяющей дальнейшее изучение иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции, остается создание профилактической вакцины — жизненно необходимого средства для борьбы с эпидемией, особенно в странах Африки и Юго-Восточной Азии.

Литература

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983, 220: 868-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=6189183>
2. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983, 220: 865-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=6601823>
3. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira O. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986, 233: 343
4. Liu SL, Schacker T, Musey L, et al. Divergent patterns of progression to AIDS after infection from the same source: HIV type 1 evolution and antiviral responses. *J Virol* 1997, 71: 4284-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=9151816>
5. Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Brief report: Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995, 332: 228-32
6. Oh SY, Cruickshank WW, Raina J, et al. Identification of HIV-1 envelope glykoprotein in the serum of AIDS and ARC patients. *J Acquired Immune Defic Syndr* 1992, 5: 251.

7. Sunila I, Vaccarezza M, Pantaleo G, Fauci AS, Orenstein JM. Gp120 is present on the plasma membrane of apoptotic CD4 cells prepared from lymph nodes of HIV-1-infected individuals: an immunoelectron microscopic study. *AIDS* 1997, 11: 27-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=9110072>
8. Gelderblom HR, Gentile M, Scheidler A, Özel M, Pauli G. Zur Struktur und Funktion bei HIV. *AIFO* 1993, 5: 231.
9. Wong-Staal F. HIVes and their replication. In: *Fundamental Virology*, Ed.: Fields BN, Knipe DM et al. Raven Press, Ltd., New York 1991.
10. Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer WH, Jones KA. A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA. *Cell* 1998, 92: 451-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=9491887>
11. Aiken C, Konner J, Landau NR, Lenburg ME, Trono D. Nef induces CD4 endocytosis: Requirement for a critical dileucine motif in the membrane-proximal CD4 cytoplasmic domain. *Cell* 1994, 76: 853-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=8124721>
12. Collins KL, Chen BK, Walker BD, Baltimore D. HIV-1 nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 1998, 391: 397-401. <http://amedeo.com/lit.php?id=9450757>
13. Peter F. HIV nef: The mother of all evil? *Immunity*, 1998, 9: 433-7.
14. Miller RH, Sarver N. HIV accessory proteins as therapeutic targets. *Nat Med* 1997, 3: 389-94.
15. Bour S, Schubert U, Strebel K. The HIV type 1 vpu protein specifically binds to the cytoplasmic domain of CD4: Implications for the mechanism of degradation. *J Virol* 1995, 69: 1510-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=7853484>
16. Mariani R, Chen D, Schröfelbauer B et al. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by vif. *Cell* 2003; 114: 21-31
17. Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD et al. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral vif protein. *Nature* 2002; 418: 646-650 <http://amedeo.com/lit.php?id=12167863>
18. Turelli P, Mangeat B, Jost S, Vianin S, Trono D. Inhibition of hepatitis B virus replication by APOBEC3G. *Science* 2004; 303: 1829
19. Bour S, Geleziunas R, Wainberg MA. The HIV type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection. *Microbiol Rev* 1995, 59: 63-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=7708013>
20. Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, et al. Cross-linking CD4 by HIV gp120 primes T cells for activation induced apoptosis. *J Exp Med* 1992, 176: 1099-106. <http://amedeo.com/lit.php?id=1402655>
21. Olson W, Israel R, Jacobson J et al. Viral resistance and pharmacologic analyses of phase I/II study patients treated with the HIV-1 entry inhibitor PRO542. Abstract 561, 10th CROI 2003, Boston. Abstract 561
22. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984, 312: 763-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=6096719>
23. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984, 312: 767-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=6083454>
24. Edwards TG, Hoffman TL, Baribaud F, et al. Relationships between CD4 independence, neutralization sensitivity and exposure of a CD4-induced epitope in an HIV-1 envelope protein. *J Virol* 2001, 75:5230-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11333905>
25. Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Controlling HIV pathogenesis: the role of the noncytotoxic anti-HIV response of CD8+ T cells. *Immunol Today* 1996,17: 217-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=8991383>
26. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya S, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 α , and MIP-1 β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995, 270: 1811-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=8525373>
27. Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996, 381: 661-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8649511>
28. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the β -chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996, 85: 1149-58. <http://amedeo.com/lit.php?id=8674120>
29. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996, 381: 667-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=8649512>
30. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996, 272: 872-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=8629022>
31. Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997, 89: 263-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=9108481>
32. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 1998, 4: 1302-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9809555>
33. Deng HK, Unutmaz D, Kewalramani VN, Littman DR. Expression cloning of new receptors used by simian and human immunodeficiency viruses. *Nature* 1997, 388: 296-300. <http://amedeo.com/lit.php?id=9230441>
34. Liao F, Alkhatib G, Peden KWC, Sharma G, Berger EA, Farber JM. STRL-33, a novel chemokine receptor-like protein, functions as a fusion cofactor for both macrophage-tropic and T cell line-tropic HIV-1. *J Exp Med* 1997, 185: 2015-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=9166430>
35. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996, 86: 367-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=8756719>
36. Biti R, French RF, Young J, Bennetts B, Stewart G, Liang T. HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. *Nature Med* 1997, 3: 252-3.
37. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restrictions of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. *Science* 1996, 273: 1856-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=8791590>
38. Anzala AO, Ball TB, Rostron T, O'Brien SJ, Plummer FA, Rowland-Jones SL. CCR2-64I allele and genotype association with delayed AIDS progression in African women. *Lancet* 1998, 351: 1632-3.
39. Winkler C, Modi W, Smith MW, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. *Science* 1998, 279: 389-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=9430590>
40. Murakami T, Nakajima T, Koyanagi Y, et al. A small molecule CXCR4 inhibitor that blocks T cell line-tropic HIV-1 infection. *J Exp Med* 1997, 186: 1389-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=9334379>
41. Schols D, Struyf S, Van Damme J, et al. Inhibition of T-tropic HIV strains by selective antagonization of the chemokine receptor CXCR4. *J Exp Med* 1997, 186: 1383-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9334378>
42. Chen JD, Bai X, Yang AG et al. Inactivation of HIV-1 chemokine co-receptor CXCR-4 by a novel intrakine strategy. *Nat Med*. 1997,; 3:1110-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9334722>
43. Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998, 393: 595-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9634238>

44. Stremlau M, Owens CM, Perron MJ et al. The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkey s. *Nature* 2004; 427: 848-853
45. Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen ISY. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: Molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. *Cell* 1990, 61: 213-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=2331748>
46. Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 1997, 387:183-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9144289>
47. Ganesh L, Burstein E, Guha-Niyogi A et al. The gene product murr1 restricts HIV-1 replication in resting CD4+ lymphocytes. *Nature* 2003; 426: 853-857
48. Kohl NE, Emini EA, Schleif WA, et al. Active HIV protease is required for viral infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85: 4686-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=3290901>
49. Geijtenbeek TB, Torensma R, van Vliet SJ, et al. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell* 2000, 100: 575-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=10721994>
50. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993, 362: 359-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=8096068>
51. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993, 362: 355-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8455722>
52. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995, 86: 1082-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7620162>
53. Tenner-Racz K, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. The unenlarged lymph nodes of HIV-1-infected, asymptomatic patients with high CD4 T cell counts are sites for virus replication and CD4 T cell proliferation. The impact of HAART. *J Exp Med* 1998, 187: 949-59. <http://amedeo.com/lit.php?id=9500797>
54. Veazey RS, DeMaria MA, Chailfoux LV et al. Gastrointestinal tract as a major site of CD4 T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* 1998; 280: 427-31
55. Brechley JM, Schacker TW, Ruff LE et al. CD4 T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004; 200: 749-59
56. Mehndru S, Poles MA, Tenner-Racz K et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4 T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004; 200: 761-70
57. Douek DC, Betts MR, Hill BJ et al. Evidence for increased T cell turnover and decreased thymic output in HIV infection. *J Immunol* 2001; 167: 6663-8
58. Dion ML, Poulin JF, Bordi R et al. HIV infection rapidly induces and maintains a substantial suppression of thymocyte proliferation. *Immunity* 2004; 21: 757-68
59. Carrington M, Nelson GW, Martin MP, et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science* 1999; 12, 28: 1748-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=10073943>
60. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996; 2: 405-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=8597949>
61. Lockett SF, Robertson JR, Brettle RP, et al. Mismatched human leukocyte antigen alleles protect against heterosexual HIV transmission. *J Acq Imm Defic Syndr* 2001; 27: 277-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464148>
62. Kaul R, Rowland-Jones SL, Kimani J, et al. New insights into HIV-1 specific cytotoxic T-lymphocyte responses in exposed, persistently seronegative Kenyan sex workers. *Immunol Lett* 2001, 79: 3-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=11595284>
63. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4 T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997, 278: 1447-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=9367954>
64. Keet IP, Tang J, Klein MR, et al. Consistent associations of HLA class I and II and transporter gene products with progression of HIV type 1 infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1999, 180: 299-309. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395843>
65. Martin MP, Gao X, Lee JH, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat Genet.* 2002, Aug;31(4):429-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=12134147>
66. Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, et al. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat Med* 1997, 3: 212-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9018241>
67. Pinto LA, Sullivan J, Berzofsky JA, et al. Env-specific cytotoxic T lymphocyte responses in HIV seronegative health care workers occupationally exposed to HIV contaminated body fluids. *J Clin Invest* 1995, 96: 867-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=7635981>
68. Altfeld M, Allen TM, Yu XG, et al. HIV-1 superinfection despite broad CD8+ T-cell responses containing replication of the primary virus. *Nature.* 2002; 420: 434-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12459786>
69. Harari A, Rizzardì GP, Ellefsen K et al. Analysis of HIV-1 and CMV specific memory CD4 T cell responses during primary and chronic infection. *Blood* 2002; 100: 1381-1387
70. Lichterfeld M, Yu XG, Waring MT et al. HIV-1 specific cytotoxicity is preferentially mediated by a subset of CD8+ T cells producing both interferon gamma and tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 2004, 104, 487-494
71. Saha K, Zhang J, Gupta A et al. Isolation of primary HIV-1 that target CD8+ T lymphocytes using CD8 as a receptor. *Nat Med* 2001, 7: 65-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=11135618>
72. Douek DC, Brechley JM, Betts MR et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4 T cells. *Nature* 2002; 417: 95-98
73. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med* 2003; 9(1): 13-14
74. Lu W, Arraes LC, Ferreira WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. *Nat Med* 2004; 10 (12): 1359-1365
75. Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing viral replication. *Science* 1986, 234: 1563-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=2431484>
76. Baier M, Werner A, Bannert N, Metzner K, Kurth R. HIV suppression by interleukin-16. *Nature* 1995, 378: 563.
77. Pal R, Garzino-Demo A, Markham PD, et al. Inhibition of HIV-1 infection by the α -chemokine MDC. *Science* 1997, 278: 695-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9381181>
78. Zhang L, Yu W, He T et al. Contribution of human α -defensin 1, 2, and 3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor. *Science* 2002, 298: 995-1000.
79. Clerici M, Giorgi JV, Chou CC, et al. Cell-mediated immune response to HIV (HIV) type-1 in seronegative homosexual men with a recent sexual exposure to HIV-1. *J Infect Dis* 1992, 165: 1012-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=1533867>

80. Ferrantelli F, Rasmussen RA, Buckley KA et al. Complete protection of neonatal rhesus macaques against oral exposure to pathogenic simian-human immunodeficiency virus by human anti-HIV monoclonal antibodies. *J Infect Dis* 2004; 189: 2167-2173
81. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S et al. Effect of humoral immune responses on controlling viremia during primary infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Virol* 2003; 77: 2165-2173
82. Wong MT, Warren RQ, Anderson SA, et al. Longitudinal analysis of the humoral immune response to HIV type 1 gp160 epitopes in rapidly progressing and nonprogressing HIV-1 infected subjects. *J Infect Dis* 1993, 168: 1523-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=7504036>
83. Hogervorst E, Jurriaans S, de Wolf F, et al. Predictors for non-and slow progression in HIV type 1 infection: low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV-1 p24-specific but not V3-specific antibody levels. *J Infect Dis* 1995, 171: 811-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=7706807>
84. Montefiori DC, Pantaleo G, Fink LM, et al. Neutralizing and infection-enhancing antibody responses to HIV type 1 in long-term nonprogressors. *J Infect Dis* 1996, 173: 60-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=8537683>
85. Mazzoli S, Trabattini D, Lo Caputo S, et al. HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. *Nat Med* 1997, 3:1250-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9359700>

5. АРТ в 2005 году

1. История

Антиретровирусная терапия — одно из величайших достижений в истории медицины. Очень немногие отрасли менялись столь быстро и столь часто. Каждый, кто имел отношение к антиретровирусной терапии в последние несколько лет, на себе испытал ее взлеты и падения.

Заря антиретровирусной терапии — 1987–1990 годы. Этот период связан с большими надеждами и первыми скромными успехами антиретровирусной монотерапии (Volberding, 1990; Fischl, 1990). Однако вскоре результаты исследования Concorde (Hamilton, 1992; Concorde, 1994) на несколько лет лишили радужных иллюзий и больных, и врачей. Первым широко применяемым антиретровирусным препаратом стал зидовудин: в 1985 году он прошел клинические испытания, а с марта 1987 года его начали назначать больным. Вера в него была велика, однако поначалу результаты его применения, мягко говоря, не впечатляли. То же произошло и с другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы — зальцитабином, диданозином и ставудином, которые появились в 1991–1994 годах. Других серьезных возможностей лечения ВИЧ-инфекции тогда не было, и несколько лет все споры сводились к обсуждению эффективности имеющихся препаратов и режима их приема. В частности, очень долго специалисты не могли договориться, следует ли больным просыпаться ночью, чтобы принять шестую дозу зидовудина.

Многие больные, заразившиеся ВИЧ в начале или середине 1980-х годов, начали умирать. Открывались хосписы, появлялись все новые группы поддержки для больных и амбулаторные сестринские службы. СПИД и связанная с ним высокая смертность стали привычны. В то же время очевидных успехов достигла борьба с оппортунистическими инфекциями: триметоприм/сульфаметоксазол, пентамидин, ганцикловир, фоскарнет и флуконазол продлили, пусть и ненадолго, многие жизни. Некоторые врачи начали всерьез уповать на «всеобъемлющую профилактику». Но в целом вокруг ВИЧ-инфицированных царила безнадежность. Многие помнят, какой мрачной и подавленной была атмосфера IX Всемирной конференции по СПИДу в Берлине, прошедшей в июне 1993 года. С 1989 по 1994 год заболеваемость ВИЧ-инфекцией и смертность от нее выросли чрезвычайно.

Однако вскоре — в сентябре 1995 года — внимание медицинской общественности привлекли результаты европейско-австралийского исследования DELTA (Delta, 1995) и американского исследования ACTG 175 (Hammer, 1996). Из них следовало, что сочетание двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы эффективнее монотерапии. Действительно, частота двух неблагоприятных клинических исходов (СПИДа и смерти) на фоне двухкомпонентной терапии оказалась значительно ниже. Оба исследования показали, что, судя по всему, крайне важно сразу назначать два препарата, а не использовать их по очереди. Несомненно, в антиретровирусной терапии произошел прорыв. К тому времени уже несколько месяцев шли первые исследования препаратов совершенно нового класса — ингибиторов протеазы. Они были созданы в научных лабораториях на основании данных о молекулярной структуре ВИЧ и его протеазы. Клиническое их значение представлялось неясным. Между тем, стали известны предварительные результаты клинических испытаний ингибиторов протеазы, и постепенно об их эффективности поползли слухи. Осенью 1995 года между тремя фармацевтическими компаниями (Abbott, Roche и MSD) разразилась жесточайшая борьба. В стремлении вывести на рынок первый ингибитор протеазы, каждая из них проводила интенсивные клинические испытания своего препарата — ритонавира, саквинавира и индинавира. Исследователи неделями не покидали клинические базы, ночами обрабатывая данные наблюдений и тысяч анкет. В результате такой напряженной работы с декабря 1995 года по март 1996 года для лечения ВИЧ-инфекции были одобрены все три препарата: первым — саквинавир, затем — ритонавир и, наконец, — индинавир.

Многие врачи (в том числе автор) не знали, что именно происходило в эти месяцы. СПИД не исчез. Больные все так же умирали: лишь немногие из них участвовали в испытаниях ингибиторов протеазы, а тех, кто получал действительно эффективную терапию, соответствующую нашим современным представлениям, было еще меньше. Сомнения оставались. Слишком много раз за последние годы надежды на чудодейственные лекарства терпели крах. В начале января 1996 года всех волновали другие проблемы: паллиативная терапия, лечение цитомегаловирусной инфекции, инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*, ВИЧ-кахексии и боли, организация амбулаторной инфузионной терапии и даже эйтаназия.

В феврале 1996 года на третьей Конференции по ретровирусным и оппортунистическим инфекциям в Вашингтоне участников вечернего заседания заставил затаить дыхание доклад Билла Камерона (Bill Cameron) о первых результатах исследования препарата АВТ-247. Аудитория замерла. Потрясенные

слушатели узнали, что простое дополнение терапии раствором ритонавира для приема внутрь привело к сокращению смертности среди больных СПИДом с 38% до 22% (Cameron, 1998). Таких сенсационных результатов антиретровирусная терапия еще не знала!

К сожалению, комбинированная антиретровирусная терапия для многих больных появилась слишком поздно: широко применять ее стали с 1996 года. Кому-то из тяжелых больных удалось устоять перед СПИДом, но даже в 1996 году он погубил многих. Тогда как в крупных центрах лечения ВИЧ-инфекции в 1996 году смертность от СПИДа сократилась вдвое по сравнению с 1992 годом (Brodth, 1997), в центрах поменьше от него все еще умирал каждый пятый больной.

Как бы то ни было, возможности новых лекарственных средств постепенно становились все более очевидными, и в июне 1996 года Всемирная конференция по СПИДу в Ванкувере превратилась в настоящее торжество во славу ингибиторов протеазы. Даже обычные новостные программы в подробностях рассказывали о «коктейлях против СПИДа». Безудержно распространялся удивительно ненаучный термин «высокоактивная антиретровирусная терапия» (ВААРТ). Врачи же были слишком счастливы, чтобы не заразиться всеобщим энтузиазмом.

К тому времени доктор Дэвид Хо (David Ho), признанный в 1996 году журналом «Тайм» Человеком года, завершил исследование, пролившее свет на цикл жизнедеятельности ВИЧ, который ранее представляли совершенно неверно (Ho, 1995; Perelson, 1996). Лозунг «Бить ВИЧ раньше и сильнее!», провозглашенный доктором Хо годом раньше, теперь подхватили почти все врачи. Узнав о том, что в организме человека ВИЧ постоянно и все более активно воспроизводится, безжалостно, день за днем, уничтожая лимфоциты CD4, никто больше не думал о «латентной фазе ВИЧ-инфекции» и не представлял жизни без антиретровирусной терапии. Во многих центрах лечения ВИЧ-инфекции буквально все больные получали ВААРТ. Всего за три года — с 1994 по 1997 год — в Европе доля больных, не получающих антиретровирусную терапию, сократилась с 37% до примерно 9%, а доля получающих ВААРТ возросла с 2% до 64% (Kirk, 1998).

Ситуация складывалась благоприятно. К июню 1996 года был зарегистрирован первый ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы невирапин, и в практику вошел новый класс антиретровирусных препаратов. Появился еще один ингибитор протеазы — нелфинавир. Переносились препараты в большинстве случаев вроде бы нормально. Надо принимать 30 таблеток в сутки? Пожалуйста, лишь бы помогло! Число случаев СПИДа резко сократилось. С 1994 по 1998 год, то есть всего за 4 года, заболеваемость СПИДом в Европе сократилась более, чем в 10 раз — с 30,7% до 2,5%. Еще заметнее упала заболеваемость некоторыми грозными оппортунистическими инфекциями, особенно цитомегаловирусной инфекцией и инфекцией, вызываемой *Mycobacterium avium-intracellulare*. Офтальмологам, которые занимались заболеваниями глаз при ВИЧ-инфекции, пришлось переквалифицироваться. Начатые всего несколькими месяцами раньше крупные клинические исследования, посвященные лечению оппортунистических инфекций, споткнулись о недостаток больных. Прежде обеспеченные хосписы были вынуждены закрываться или менять сферу деятельности. Первые больные стали возвращаться к работе. Амбулаторные сестринские службы теряли клиентов. Палаты для больных СПИДом теперь заполнялись другими пациентами.

В 1996 и 1997 годах посылались первые жалобы больных на неуемный аппетит и прибавку в весе. Но разве это плохо после стольких-то лет истощения и парентерального питания? Да и в состав ингибиторов протеазы входят лактоза с желатином, а в результате низкой вирусемии энергозатраты падают. Кроме того, специалисты сочли, что повышенный аппетит для больных вполне естественен, раз уж и состояние иммунитета, и самочувствие в целом у них улучшились. Пожалуй, единственное, что несколько смущало специалистов — худые лица располневших больных. Тем временем росло недовольство пациентов необходимостью принимать таблетки горстями.

В июне 1997 года Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) впервые сообщило о повышенном риске сахарного диабета на фоне приема ингибиторов протеазы (Ault, 1997). В феврале 1998 года Конференция по ретровирусным и оппортунистическим инфекциям в Чикаго окончательно убедила врачей, что ингибиторы протеазы действуют не так уж избирательно, как долгое время считалось. Плакат следовал за плакатом, и вот уже вся стена заполнена фотографиями пациентов с огромными животами, «бычьими горбами», тонкими руками и ногами, худыми лицами. И вот в начале 1998 года появилось новое понятие — липодистрофия. Отныне оно будет оказывать огромное влияние на антиретровирусную терапию. Древняя медицинская мудрость вновь подтвердилась — теперь и в отношении ВААРТ — все хорошие препараты дают побочные эффекты. Тем временем, истинная причина липодистрофии оставалась совершенно не ясной. Но уже в начале 1999 года в Нидерландах возникло предположение, что липодистрофия обусловлена токсическим действием препаратов на митохондрии. Сегодня об этом знает каждый, кто занимается лечением ВИЧ-инфекции.

Подобно многим другим надеждам, надежда на полное искоренение (и излечение) ВИЧ-инфекции, которая поначалу казалась такой осуществимой, тоже развеялась. Конечно, математические модели не способны дать точных прогнозов. Но в 1997 году на них полагались: тогда считалось, что для полного и окончательного уничтожения ВИЧ в организме потребуется самое большее три года лечения антиретровирусными средствами в терапевтических дозах. Уничтожение — вот волшебное слово тех времен. Однако изначально отведенный на него срок увеличивался с каждой следующей конференцией. Предсказывать природные явления не так уж просто, и данные новых исследований заставили всех протрезветь: оказалось, что ВИЧ даже после длительного подавления сохраняется в латентном состоянии в клетках. До сих пор никто не знает, как долго могут прожить эти зараженные клетки и достаточно ли нескольких таких клеток, чтобы без лечения инфекция вспыхнула вновь. Наконец, на Всемирной конференции по СПИДу в Барселоне специалисты согласились с безрадостным фактом: освободить организм от ВИЧ невозможно. По последним данным, для этого ВИЧ-инфицированному потребовалось бы принимать антиретровирусные препараты 50–70 лет. Точно пока можно сказать лишь одно: в ближайшие 10 лет ВИЧ-инфекция излечимой не станет.

Сегодня более здравой представляется мысль не об уничтожении ВИЧ, а о возможности длительного, пожизненного лечения ВИЧ-инфекции — такого же, как при любой хронической болезни, скажем, сахарном диабете. Однако это означает, что больным придется долгие годы принимать препараты, соблюдая жесточайшую дисциплину. Любой, кто знаком с лечением сахарного диабета, поймет, какие трудности встают перед врачами и больными, и насколько важно в ближайшие годы усовершенствовать комбинации антиретровирусных средств. Далеко не каждый ВИЧ-инфицированный обладает такой самодисциплиной и такими душевными и физическими силами, чтобы десять, двадцать, а то и тридцать лет подряд ни на шаг не отступать от режима лечения и принимать препараты по нескольку раз в день в одно и то же время. К счастью, по-видимому, это и не понадобится. Схемы антиретровирусной терапии совершенствуются и обновляются. На подходе схемы, при которых препараты потребуется принимать раз в день, а может быть даже всего два раза в неделю.

Поскольку за последние три года сведений о неблагоприятных последствиях антиретровирусной терапии стало больше, многие практические врачи существенно изменили подход к ней. К 2000 году многие жесткие рекомендации прежних лет были пересмотрены. Сегодня чаще услышишь не «Бить ВИЧ раньше и сильнее!», а «Бить как можно сильнее, но только при необходимости» (Harrington and Carpenter, 2000). Теперь основным предметом долгих обсуждений стал простой вопрос: «Когда начинать лечение?» Ответ на него нередко требует крайней осторожности.

Что бы ни говорили скептики, о возможностях ВААРТ нельзя забывать. Она способна на чудеса! Благодаря ВААРТ криптоспоридиоз и саркома Капоши излечиваются полностью, даже с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией удастся справиться, а потребность в профилактике цитомегаловирусной инфекции отпадает. Но главная заслуга ВААРТ — существенное улучшение самочувствия больных, хотя некоторые общественные деятели и консультанты по вопросам СПИДа признавать этого не желают.

Скептическое отношение к ВААРТ отчасти связано с тем, что многие молодые западные врачи, которые начали заниматься лечением ВИЧ-инфекции лишь в конце 1990-х годов, просто не знают, что такое СПИД. Для них СПИД — редкость, тяжелый случай, развитие которого можно остановить. Они не застали «каменный век» борьбы со СПИДом.

Пожалуй, врачам, занимающимся лечением ВИЧ-инфекции, как никаким другим следует, оставаясь открытыми для новых методов, помнить о «каменном веке» своей специальности. Тот, кто категорически против прерывания терапии и упорно придерживается жестких схем, не только остается в стороне от современных реалий, но и теряет чутье. Тот, кто не утруждает себя приобретением новых знаний и не посещает по нескольку раз в год специальные конференции, не сможет правильно лечить своих пациентов, ведь подходы к лечению ВИЧ-инфекции меняются по крайней мере каждые два-три года. Тот, кто неукоснительно следует принципам доказательной медицины и в своей практике ни на шаг не отступает от официальных рекомендаций, быстро отстает от жизни. ВИЧ-медицина постоянно развивается. Рекомендации остаются всего лишь рекомендациями. Многие из них уже в момент выхода устарели. В этой области нет непреложных правил. В то же время и тот, кто принимает за свободу случайность выбора, либо полагает, что данные фундаментальных исследований можно не принимать во внимание, тоже ошибается. Индивидуальный подход к лечению не означает, что лечить можно, как придется. Кроме того, следует запомнить раз и навсегда: ответственность за плохую соблюдаемость режима лечения с больным разделяет врач. И еще. Даже многие опытные врачи пренебрегают важным правилом: каждый больной имеет право знать, почему ему назначено или не назначено то или иное лечение.

ВИЧ — опасный и коварный противник. Бороться с ним врачам и больным необходимо сообща. О том, как это можно сделать, рассказано далее.

Литература

1. Ault A. FDA warns of potential protease-inhibitor link to hyperglycaemia. *Lancet*, 1997, 349:1819.
2. Brinkman K., Smeitink J. A., Romijn J. A., Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet*, 1999, 354:1112-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>
3. Brodt H. R., Kamps B. S., Gute P. et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS*, 1997, 11:1731-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386808>
4. Cameron D. W., Heath-Chiozzi M., Danner S. et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet*, 1998, 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=94927721>. Perspective 89
5. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet*, 1994, 343:871-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=7908356>
6. Consensus Statement on Antiretroviral Treatment for AIDS in Poor Countries by Individual Members of the Faculty of Harvard University. 2001. <http://hiv.net/link.php?id=182>
7. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet*, 1996, 348: 283-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=8709686>
8. Gulick R. M., Mellors J. W., Havir D. et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med*, 2000, 133:35-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10877738>
9. Hamilton J. D., Hartigan P. M., Simberkoff M. S. et al. A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic HIV infection. *N Engl J Med*, 1992, 326:437-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=1346337>
10. Hammer S. M., Katzenstein D. A., Hughes M. D. et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med*, 1996, 335:1081-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813038>
11. Harrington M., Carpenter C. C. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet*, 2000, 355:2147-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=10902643>
12. Ho D. D. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med*, 1995, 333:450-1.
13. Ho D. D., Neumann A. U., Perelson A. S., Chen W., Leonard J. M., Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, 1995, 373:123-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=7816094>
14. Kirk O., Mocroft A., Katzenstein T. L. et al. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. *AIDS*, 1998, 12: 2031-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9814872>
15. Mocroft A., Katlama C., Johnson A. M. et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet*, 2000, 356:291-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11071184>
16. Perelson A. S., Neumann A. U., Markowitz M., Leonard J. M., Ho D. D. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, 1996, 271:1582-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8599114>
17. Volberding P. A., Lagakos S. W., Koch M. A. et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990, 322:941-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=1969115>

2. Группы и описание антиретровирусных средств

К. Хоффман, Ф. Малкахи

Таблица 2.1. Антиретровирусные средства

Торговое название	Распространенное сокращение	Международное название	Производитель
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)			
Комбивир®	CBV	Зидовудин + ламивудин	GlaxoSmithKline
Эмтрива®	FTC	Эмтрицитабин	Gilead
Эпивир®	3TC	Ламивудин	GlaxoSmithKline
Хивид®	ddC	Зальцитабин	Roche
Кивекса®		Ламивудин + абакавир	
Ретровир®	AZT	Зидовудин	GlaxoSmithKline
Тризивир®	TZV	Зидовудин + ламивудин + абакавир	GlaxoSmithKline
Трувада®		Эмтрицитабин + тенофовир	Gilead
Видекс®	ddl	Диданозин	Bristol-Myers Squibb
Вирид®	TDF	Тенофовир	Gilead
Зерит®	d4T	Ставудин	Bristol-Myers Squibb
Зиаген®	ABC	Абакавир	GlaxoSmithKline
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)			
Рескриптор®	DLV	Делавирдин	Pfizer
Сутива®	EFV	Эфавиренз	Bristol-Myers Squibb
Виамун®	NVP	Невирапин	Boehringer Ingelheim
Ингибиторы протеазы (ИП)			
Агенераза®	APV	Ампренавир	GlaxoSmithKline
Криксиван®	IDV	Индинавир	MSD
Фортоваза®	SQV-FTV	Саквинавир-МЖК	Roche
Инвираза®	SQV-INV	Саквинавир-ТЖК	Roche
Калетра®	LPV	Лопинавир/ритонавир	Abbott
Лексива®/ Тельзир®	FPV	Фосампренавир	GlaxoSmithKline
Норвир®	RTV	Ритонавир	Abbott
Реатаз®	ATV	Атазанавир	Bristol-Myers Squibb
Вирасепт®	NFV	Нелфинавир	Roche
Ингибиторы слияния			
Фузеон®	T-20	Энфувиртид	Roche

В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции доступны четыре группы антиретровирусных препаратов: нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП) и ингибиторы слияния, родоначальником которых стал энфувиртид. В общей сложности зарегистрировано около 20 препаратов, в том числе комбинированных. Работа над новыми антиретровирусными средствами и их группами не прекращается, и многие из них, скорее всего, будут одобрены к применению в ближайшие годы. Кроме того, проводятся исследования в области иммунотерапии ВИЧ-инфекции с помощью вакцин и цитокинов (интерферонов, интерлейкинов).

В этом разделе представлен обзор антиретровирусных препаратов, их особенностей и недостатков. Основные комбинации препаратов описаны в главе, посвященной началу ВААРТ.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

Механизм действия

Как следует из названия, действие НИОТ направлено на обратную транскриптазу — фермент ВИЧ. НИОТ выступают в качестве «подложного строительного материала», конкурируя с естественными нуклеозидами, аналогами которых они являются и от которых отличаются лишь небольшим изменением в молекуле рибозы. Из-за этого изменения аналоги нуклеозидов не способны образовывать фосфодиэфирную связь, которая необходима для построения и стабилизации двойной цепи ДНК, так что когда они встраиваются в формирующуюся ДНК, ее синтез останавливается.

Чтобы начать действовать, НИОТ должен сначала попасть в клетку, а затем подвергнуться внутриклеточному фосфорилированию и превратиться в активный метаболит — трифосфат. Зидовудин и ставудин — это аналоги тимидина, а зальцитабин, эмтрицитабин и ламивудин — аналоги цитидина. Соответственно, комбинировать зидовудин со ставудином, зальцитабин с ламивудином или эмтрицитабин с ламивудином бессмысленно, ведь в таких комбинациях препарата будут конкурировать с одним и тем же нуклеозидом. Диданозин является аналогом инозина и превращается в дидезоксиаденозинтрифосфат. Абакавир — аналог гуанозина. Устойчивость к НИОТ очень часто бывает перекрестной (см. гл., посвященную лекарственной устойчивости ВИЧ).

НИОТ просты в применении, большинство из них достаточно принимать раз в сутки. Переносятся они в целом хорошо. В первые недели лечения нередко наблюдаются слабость, головная боль и желудочно-кишечные нарушения. Последние разнообразны — от легких неприятных ощущений в животе до тошноты, рвоты и диареи — и хорошо поддаются симптоматической терапии.

В то же время НИОТ дают множество отдаленных побочных эффектов, в числе которых угнетение кроветворения, лактацидоз, полинейропатия и панкреатит. Если ранее липодистрофию связывали исключительно с применением ИП, теперь известно, что и НИОТ способны вызвать различные нарушения липидного обмена (прежде всего липоатрофию) (Galli, 2002). Отдаленные побочные эффекты НИОТ, обусловленные токсическим действием на митохондрии, впервые были описаны в 1999 году (Brinkmann, 1999). Дело в том, что митохондриям тоже требуются нуклеозиды. Когда вместо настоящих нуклеозидов они получают подложные, в них нарушается метаболизм и они дегенерируют. Судя по последним клиническим и научным данным, НИОТ существенно отличаются друг от друга по выраженности токсического действия на митохондрии. Так, ставудин вредит митохондриям сильнее абакавира (подробнее см. гл. о токсическом действии антиретровирусных средств на митохондрии).

Выведение НИОТ осуществляется в основном за счет почечной экскреции, поэтому они не взаимодействуют с препаратами, которые метаболизируются в печени. В связи с этим в лекарственные взаимодействия НИОТ вступают не так уж часто. Однако некоторые препараты (в частности, рибавирин), которые тоже активируются путем внутриклеточного фосфорилирования, способны взаимодействовать с НИОТ зидовудином, ставудином и диданозином (Piscitelli 2001).

Отдельные НИОТ: особенности и недостатки

Абакавир (Зиаген®) является аналогом гуанозина. Это средство обладает хорошей проникающей способностью в ЦНС. Ранние исследования показали, что за четыре недели абакавир способен снизить вирусную нагрузку примерно на $1,4 \log_{10}$ (в 25 раз), однако и устойчивость к нему развивается относительно быстро (Harrigan, 2000). В результате внутриклеточного фосфорилирования абакавир превращается в карбовира трифосфат — метаболит с продолжительным периодом полужизни (Harris, 2002). В октябре 2004 года абакавир был лицензирован для приема раз в сутки (Gazzard, 2003; Clumeck, 2004).

Абакавир наряду с зидовудином и ламивудином входит в состав комбинированного препарата Тризивир®, в связи с чем во многих исследованиях действие абакавира изучалось именно в этой комбинации (см. раздел о сочетаниях трех НИОТ). В клиническом испытании 5095 было установлено, что данная комбинация снижает вирусную нагрузку хуже, чем эфавиренз в сочетании с той же комбинацией зидовудин + ламивудин (Gulick, 2004). По данным рандомизированного двойного слепого исследования, абакавир уступает в эффективности индинавиру, особенно у пациентов с высокой вирусной нагрузкой (Staszewski, 2001). Однако в рандомизированном неслепом клиническом испытании CNA3014 он показал себя эффективнее индинавира, что объяснялось лучшей соблюдаемостью режима лечения (Vibhagool, 2004). Еще одно исследование показало, что абакавир обладает такой же эффективностью, как и нелфинавир (Matheron, 2003). Абакавир с ламивудином составляют комбинированный препарат Кивекса®. Базовая комбинация абакавир + ламивудин не уступает в эффективности комбинациям зидовудин + ламивудин (DeJesus, 2004) и ставудин + ламивудин (Podzamczek, 2004), но по сравнению с последней реже вызывает липодистрофию.

Ряд исследований, в частности CNA3002 и CNA3009, показали, что абакавир можно использовать для повышения активности схемы терапии, потерпевшей вирусологическую неудачу, но сделать это важно достаточно рано — прежде, чем вирусная нагрузка станет слишком высокой (Katlama, 2000; Rozenbaum, 2001). Часто абакавиром заменяют какой-либо ИП или ННИОТ, чтобы упростить режим ВААРТ. По данным нескольких исследований (TRIZAL, NEFA, CNA30017, SimplifyHAART и некоторых других), замена успешной схемы на основе ИП или ННИОТ на схему, содержащую абакавир и два других НИОТ, относительно безопасна (Katlama, 2003; Montaner, 2000; Martinez, 2003; Bonjoch, 2004). В то же время, подобная замена бывает рискованна, поскольку иногда — особенно у пациентов с богатым анамнезом антиретровирусной терапии — приводит к вирусологической неудаче (Opravi, 2002; Martinez, 2003).

Абакавир менее вреден для митохондрий, чем ставудин. Однако замена ставудина на абакавир в лучшем случае дает слабый эффект, который при уже сформировавшейся липодистрофии бывает незаметен (Carr, 2002; Thompson, 2003; John, 2003). Большинство данных, полученных *in vitro*, подтверждают, что регрессия липодистрофии сопровождается повышением концентрации митохондриальной ДНК (Hoу, 2004; Martin, 2004; McComsey, 2004+2005).

Одним из препятствий к применению абакавира служит реакция гиперчувствительности. Она возникает примерно у 4–6% больных, причем почти всегда (в 93% случаев) в первые 6 недель приема препарата. Знать о данном осложнении обязан каждый врач, занимающийся лечением ВИЧ-инфекции. Риск особенно высок (до 18%) на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, поэтому в этот период абакавир назначать не следует (Stekler, 2004). Повторная реакция гиперчувствительности на абакавир порой смертельна. Известны случаи тяжелой реакции даже на одну таблетку абакавира (De la Rosa, 2004) и даже у пациентов, которые возобновили прием абакавира после некоторого перерыва и ранее переносили его хорошо (El-Sahly, 2004). Работать с абакавиром всегда трудно: с одной стороны, в инструкции к препарату содержится крайне грозное предостережение, которое пациент обязательно прочтет, с другой — проявления реакции гиперчувствительности бывают весьма непонятными, и сразу распознать ее бывает сложно. В нескольких публикациях высказывалось предположение, что наличие антигенов HLA B5701 свидетельствует о генетической предрасположенности к реакции гиперчувствительности на абакавир и повышает ее риск (Mallal, 2002; Netherington, 2002).

Зидовудин (Азидотимидин, Ретровир®) — первый антиретровирусный препарат. Он появился на рынке в 1987 году. Даже давние — посвященные монотерапии — исследования показывали, что зидовудин существенно повышает выживаемость, по крайней мере, при тяжелом иммунодефиците (Fischl, 1987). Однако еще двум давним — и при том очень крупным — исследованиям (ACTG 016 и ACTG 019) подтвердить заметное влияние зидовудина на выживаемость (при бессимптомной ВИЧ-инфекции) не удалось, хотя они и показали, что он значительно сокращает риск прогрессирования ВИЧ-инфекции (Fischl, 1990b; Volberding, 1990). Уже тогда исследователи начали понимать, что эффективность монотерапии зидовудином не так уж и высока. Вскоре репутация зидовудина пострадала еще больше: в исследовании Concorde было установлено, что лечение зидовудином не дает отдаленного положительного эффекта. Кроме того, на заре антиретровирусной терапии зидовудин назначали в слишком высоких дозах, и он часто вызывал угнетение кроветворения (Fischl, 1990a).

Сегодня зидовудин применяют в более низких — стандартных — дозах, но следить за составом крови на фоне лечения им следует обязательно. Длительный прием зидовудина почти всегда приводит к макроцитозу, который отчасти служит косвенным показателем соблюдения режима лечения. Поначалу зидовудин нередко вызывает желудочно-кишечные нарушения, но обычно они быстро проходят. Миопатия и даже кардиомиопатия — достаточно редкие побочные эффекты зидовудина. В целом же он дает не много отдаленных побочных эффектов. Главные и очень важные преимущества этого препарата, который и поныне остается основой многих схем ВААРТ и антиретровирусной профилактики, — отсутствие нейротоксичности и способность проникать в ЦНС.

Зидовудин входит в состав комбинированных препаратов Комбивир® и Тризивир®. В них его разовая доза чуть выше стандартной (не 250 мг, а 300 мг), в связи с чем на фоне их приема угнетение кроветворения и, следовательно, анемия, развиваются несколько чаще. И еще одно важное замечание: срок действия патента на зидовудин истекает в 2005 году, в связи с чем его цена, судя по всему упадет — по крайней мере вдвое. Тем временем производитель зидовудина, компания GlaxoSmithKline, в исследованиях почти полностью перешла на комбинацию абакавир + ламивудин.

Зальцитабин (Хивид®) появился на рынке в 1992 году, став третьим вошедшим в применение НИОТ. Исследования, в частности Delta-1, ACTG 175 и CPCRA007, показали, что у нелеченных пациентов комбинация зидовудин + зальцитабин повышает выживаемость в большей мере, чем монотерапия зидовудином (Hammer, 1996; Delta, 1996; Saravolatz, 1996). В то же время пациентам, которые ранее получали зидовудин, добавление зальцитабина пользы почти не приносило (Fischl, 1995; Delta 1996; Saravolatz,

1996). Кроме того, оказалось, что комбинация зидовудин + диданозин эффективней комбинации зидовудин + зальцитабин (HCTG, 1999). В последнее время зальцитабин пребывает в изгнании, поскольку устойчивость к нему сопровождается устойчивостью к диданозину и ламивудину (Craig, 1997), а кроме того он вызывает периферическую нейропатию, требует приема три раза в сутки и мало изучен в комбинациях ВААРТ. По всем этим причинам зальцитабин сегодня — наименее применяемый НИОТ. Судя по всему, принимать его дважды в сутки допустимо (Moyle, 1998), но несмотря на это, конкуренции с другими НИОТ он не выдерживает, так что вскоре зальцитабин, по-видимому, из антиретровирусной терапии исчезнет.

Диданозин (Видекс®) — хорошо изученный НИОТ, высокая эффективность которого подтверждена многими рандомизированными клиническими испытаниями. В 2000 году появилась новая лекарственная форма препарата — таблетки в кислотоустойчивой оболочке (раньше он выпускался в таблетках для разжевывания). Благодаря этому значительно улучшилась его переносимость. Диданозин по-прежнему включают во многие схемы ВААРТ. Рандомизированные клинические испытания (в частности Delta 1, ACTG 175 и CPCRA007) показали, что комбинация зидовудин + диданозин гораздо заметнее повышает выживаемость нелеченных пациентов, чем монотерапия зидовудином. Как и в случае с зальцитабином, этот эффект был не столь ярким среди тех, кто ранее получал зидовудин. Добавление же диданозина к зидовудину привело к неоднозначным результатам: исследование Delta 2 показало, что выживаемость возросла значительно, а вот исследование CPCRA007 ничего подобного не обнаружило (Saravolatz 1996). По данным клинического испытания ACTG 175, монотерапия диданозином гораздо эффективнее монотерапии зидовудином, причем даже в отношении влияния на прогрессирование ВИЧ-инфекции (Hammer, 1996). Однако в других исследованиях эти данные не подтвердились (Dolin, 1995; Florida 1997). По некоторым сведениям, при неэффективности зидовудина диданозин действеннее ставудина (Havliv, 2000).

Основные побочные эффекты диданозина — желудочно-кишечные нарушения и полинейропатия. Ему свойственен также особый побочный эффект — панкреатит. Он развивается в 10% случаев и иногда становится причиной смерти. Есть основания полагать, что этот побочный эффект является дозозависимым (Jablonowski, 1995). Почему на фоне лечения диданозином развивается панкреатит, точно не установлено. Предполагают, что диданозин оказывает специфическое воздействие на пуриновый обмен (Moyle, 2004). Особой бдительности требуют сочетания диданозина со ставудином, гидроксимочевинной и тенофовиrom (Havliv, 2001; Martinez, 2004). Панкреатит в анамнезе и хронический панкреатит служат противопоказаниями к назначению диданозина. Пациентам весом менее 60 кг диданозин следует назначать не по 400 мг, а по 300 мг; в комбинациях же с тенофовиrom дозу диданозина следует сокращать до 250 мг (Kearney, 2003). Однако сочетать диданозин с тенофовиrom по ядру причин (см. ниже) нежелательно.

Преимущество диданозина — простой режим приема: поскольку внутри клетки он сохраняется долго, его достаточно назначать раз в сутки. Однако это преимущество несколько меркнет из-за необходимости принимать препарат натошак. К тому же сегодня есть много других НИОТ, одобренных для приема раз в сутки.

Ставудин (Зерит®) стал вторым после зидовудина аналогом тимидина. В начале лечения он переносится лучше зидовудина: вызывает меньше желудочно-кишечных нарушений и не столь пагубно влияет на кроветворение. В эффективности же ставудин зидовудину определенно не уступает (Spruance, 1997; Squires, 2000). Много лет он входил в число наиболее часто назначаемых антиретровирусных средств. Однако недавно репутация ставудина была ощутимо подорвана. Причиной тому стали данные нескольких рандомизированных исследований. В двойном слепом клиническом испытании Gilead 903 ставудин сопоставляли с тенофовиrom (оба препарата применяли в сочетании с ламивудинoм и эфавирензом) у нелеченных пациентов. Эффективность обоих препаратов была примерно одинаковой, а вот побочное действие тенофовира оказалось гораздо мягче, особенно это касалось влияния на митохондрии и липидный обмен (Gallant, 2004). Еще одно двойное слепое клиническое испытание (FTC-301), в котором ставудин сопоставляли с эмтрицитабином (оба препарата применяли в комбинации с диданозином и эфавирензом), пришлось завершить досрочно, поскольку ставудин проявил себя не только более токсичным, но и давал гораздо меньший вирусологический эффект (Saag, 2004).

Сегодня уже достоверно известно, что ставудин чаще всех НИОТ вызывает липоатрофию. Имеющиеся данные удручают: не только лабораторные исследования (Thompson, 2003; Van der Valk, 2003; Martin, 2004; McComsey, 2004), но и клинические наблюдения подтверждают, что ставудин оказывает токсическое действие на митохондрии. Небольшое проспективное исследование показало, что прием ставудина — главный фактор риска утраты жировой ткани на предплечьях и голених (Mallon, 2003). По данным проведенного в Германии когортного исследования, через год приема ставудина риск липоатрофии возрастает вдвое (Mauss, 2002), а швейцарское когортное исследование показало, что через два года этот риск выше уже втрое (Bernasconi, 2002). Эти данные подтверждены и несколькими исследованиями (Mal-

lal, 2000; Chene, 2002; Saves, 2002), а опровергнуты лишь одним (Bogner, 2001). Сегодня опубликованы результаты многочисленных исследований, показавших, что при замене ставудина другим НИОТ, прежде всего абакавиром или тенофовиром, липоатрофия и другие метаболические нарушения регрессируют (Carr, 2003; John, 2003; Moyle, 2003; Martin, 2004; McComsey, 2004; Suleiman, 2004). В то же время, восстановление подкожного жирового слоя клинически как правило не заметно и определяется лишь двухфотонной рентгеновской абсорбциометрией, так что видимый эффект может быть достигнут лишь через несколько лет после отмены ставудина. Таким образом, современные научные данные указывают, что для борьбы с липоатрофией сегодня имеется лишь одно средство: ставудин необходимо заменять — желательнее на абакавир или тенофовир (если к ним нет устойчивости). Эта мера, однако, не гарантирует избавления от липоатрофии. В любом случае, следует запастись терпением.

Ставудин опасен не только липодистрофией, но и токсическим действием на митохондрии. При назначении ставудина, особенно в сочетании с диданозином или ламивудином, возрастает риск лактацидоза, гиперпролактинемии и нарушений по типу синдрома Гийена—Барре (Gerard, 2000; John, 2001; Miller, 2000; Mokrzycki, 2000; Marcus, 2002; Shah, 2003). Улучшится ли переносимость ставудина с появлением его новой лекарственной формы — капсул длительного действия (см раздел, посвященный новым антиретровирусным средствам) — пока сказать сложно.

Эмтрицитабин (Эмтрива®) — новый аналог цитидина, изначально выпущенный под названием «Ковирацил». По биохимическим свойствам эмтрицитабин весьма похож на ламивудин, но обладает гораздо более продолжительным периодом полужизни. Его достаточно принимать раз в сутки по 200 мг. Кроме того, он обладает активностью в отношении вируса гепатита В. Переносится эмтрицитабин хорошо, хотя в одном исследовании была показана его способность провоцировать гиперпигментацию. Установлено, что *in vitro* эмтрицитабин активнее ламивудина (Van der Horst, 2001). Недавно это было подтверждено и небольшим клиническим испытанием *in vivo* (Rousseau, 2003). В то же время, проявлению эффекта эмтрицитабина, равно как и ламивудина, препятствует лекарственная устойчивость, для развития которой ВИЧ достаточно единственной точечной мутации M184V. Эмтрицитабин был успешно лицензирован в 2003 году на основании данных преждевременно завершеного исследования FTC-301 (Saag, 2004). Это рандомизированное двойное слепое клиническое испытание показало, что по эффективности и переносимости эмтрицитабин явно лучше ставудина (оба препарата применялись в сочетании с диданозином и эфавирензом). По данным другого исследования, проходившего в течение 24 недель, комбинация тенофовир + эмтрицитабин эффективнее комбинации зидовудин + ламивудин и лучше переносится (Gazzard, 2004). Комбинации зидовудин + эмтрицитабин и зидовудин + ламивудин одинаково эффективны (Benson, 2004). Судя по имеющимся данным, сродство эмтрицитабина к митохондриальной ДНК-полимеразе невелико, так что и риск токсического воздействия на митохондрии должен быть относительно низким. То, что эмтрицитабин (в принимаемой раз в сутки комбинации с диданозином и эфавирензом) не дает серьезных отдаленных побочных эффектов, подтвердило исследование ALIZE (Molina, 2003). Эмтрицитабин уже занял прочное место в ВААРТ, прежде всего в схемах для приема раз в сутки. В 2005 году в Европе был лицензирован комбинированный препарат эмтрицитабина с тенофовиром (Трувада®).

Ламивудин (Эпивир®) — НИОТ, отличающийся хорошей переносимостью. Его главный недостаток в том, что ВИЧ быстро приобретает устойчивость к нему — для этого ему достаточно единственной точечной мутации (M184V). Так как устойчивость к ламивудину возникает буквально за несколько недель (Eron, 1995), его эффективность при монотерапии ниже таковой всех прочих НИОТ. Полноценно ламивудин действует лишь в комбинациях с другими НИОТ. Действительно, ряд крупных клинических испытаний, таких как NUCB 3002 и CAESAR, показали, что с добавлением ламивудина в схемы на основе НИОТ прогрессирование ВИЧ-инфекции значительно замедляется, а выживаемость существенно возрастает (Staszewski, 1997). Ламивудин входит в комбинированные антиретровирусные препараты Комбивир® и Тризивир®, и сегодня является наиболее часто применяемым антиретровирусным средством. Даже то, что ламивудин провоцирует точечную мутацию M184V, обеспечивает ему преимущества. В-первых, иногда в результате этой мутации отдельные устойчивые к зидовудину штаммы ВИЧ вновь приобретают некоторую чувствительность к нему (Boucher, 1993). Во-вторых, эта мутация подрывает биологическую приспособляемость ВИЧ (Miller, 2002). Таким образом, ламивудин целесообразно оставлять в схеме лечения даже после появления устойчивости к нему, поскольку, закрепляя мутацию M184V, мы ослабляем способность ВИЧ к репродукции. Это уже подтверждено исследованием, которое показало, что на фоне монотерапии ламивудином у пациентов с богатым анамнезом антиретровирусной терапии и ВИЧ с мутацией M184V вирусная нагрузка нарастала медленнее, а число лимфоцитов CD4 падало не столь стремительно, как при полной отмене антиретровирусных средств (Castagna, 2004) (см. гл. о резервной антиретровирусной терапии).

Клиническое испытание Atlantic показало, что в комбинации со ставудином и диданозином ламивудин обладает значительно более слабым вирусологическим эффектом, нежели индинавир или невирапин (Van Leeuwen, 2003). Судя по опубликованным результатам исследования ESS30009, неудачна и комбинация ламивудина с абакавиром и тенофовиром (Gallant, 2003) (см. также раздел о комбинациях из трех НИОТ).

Ламивудин можно назначать раз в сутки — для применения в таком режиме он уже лицензирован (Sension, 2002; DeJesus, 2004). Таким образом, он скорее всего по-прежнему будет играть важную роль в ВААРТ, поскольку будет входить во многие схемы для приема раз в сутки. Еще одно положительное качество ламивудина — его активность в отношении вируса гепатита В. Правда, и этот вирус достаточно быстро приобретает устойчивость к ламивудину (Dienstag, 1999; Dore, 1999).

Тенофовир (Вирид[®]), как и все НИОТ, выступает в качестве подложного строительного материала для вирусной ДНК и подавляет обратную транскриптазу ВИЧ. Однако этот препарат представляет собой аналог нуклеотида, а не нуклеозида, поскольку не только включает пентозу и азотистое основание, но и является монофосфатом. Более точное название препарата — тенофовир дизопроксил фумарат. Это вещество представляет собой фосфонат и лишь под действием сывороточной эстеразы превращается в собственно тенофовир, который, будучи монофосфатом, требует только двукратного внутриклеточного фосфорилирования (Robbins, 1998).

В клинических испытаниях 902 и 907 тенофовир включали в уже принимаемые пациентами схемы ВААРТ. Было установлено, что за 48 недель вирусная нагрузка сократилась примерно в 4 раза (Schooley, 2002; Squires, 2003). Побочные эффекты в этих исследованиях были сравнимы с наблюдаемыми в группах получавших плацебо. В испытании 903 среди нелеченных больных тенофовир и ставудин (в сочетании с комбинацией ламивудин + эфавиренз) сравнивали двойным слепым методом. Результаты показали, что по эффективности тенофовир по крайней мере не уступает ставудину (Gallant, 2004). В то же время переносился тенофовир гораздо лучше, особенно заметной была разница в частоте полинейропатии и нарушений липидного обмена. Это согласуется с данными исследований *in vitro*, которые показали, что фосфорилированный тенофовир обладает низким сродством к митохондриальным полимеразам (Suo, 1998). Благодаря столь убедительным клиническим данным, тенофовир, лицензированный в 2001 году, сегодня очень широко применяется в антиретровирусной терапии.

Активное использование тенофовира позволило выявить ряд его недостатков. По-видимому, он вступает в довольно выраженные лекарственные взаимодействия. Так, тенофовир замедляет расщепление диданозина, подавляя пуриннуклеозидфосфорилазу, в связи с чем дозу диданозина непременно следует сокращать до 250 мг (Kearney, 2002). Самые свежие данные (Clotet, 2004; Negredo, 2004; Podzamczek, 2004; Moyle, 2004) свидетельствуют, что комбинацию тенофовира с диданозином лучше не использовать. Относиться к ней с высочайшей осторожностью заставляют случаи панкреатита, отмеченные даже при сокращении дозы диданозина (Blanchard, 2003; Martinez, 2004). Опубликованы данные и о случае смертельного лактацидоза, который развился при добавлении тенофовира к комбинации ставудин + диданозин (Rivas, 2003). Сывороточную концентрацию атазанавира тенофовир, напротив, снижает, поэтому в при использовании тенофовира с ИП необходимо прибегать к усилению ИП ритонавиром (Taburet, 2003). Кроме того, известны случаи, когда тенофовир провоцировал почечную недостаточность, отчасти обусловленную синдромом Фанкони, то есть нарушением функции проксимальных почечных канальцев (Karras, 2003; Schaaf, 2003; Peyriere, 2004). Таким образом, при заболеваниях почек тенофовир следует либо не использовать вообще, либо назначать его в низкой дозе. Кроме того, самые последние данные свидетельствуют, что включающие тенофовир комбинации из трех НИОТ недостаточно эффективны (см. также гл. о комбинациях из трех НИОТ), так что по современным представлениям, использовать его в них не стоит. Вирусологическая неудача лечения у получающих тенофовир пациентов нередко обусловлена мутацией K65R — весьма нежелательной мутацией устойчивости к аналогам нуклеозидов.

Подбор базовых комбинаций НИОТ

Классические схемы ВААРТ по сей день включают два НИОТ — так называемую базовую комбинацию. В сущности, так сложилось исторически, поскольку НИОТ были первыми антиретровирусными средствами, и к моменту появления в нашем арсенале ИП сочетание двух НИОТ уже стало нормой. Но сегодня, когда уже многое известно о токсическом воздействии НИОТ на митохондрии, данная традиция представляется все более спорной. В то же время, данных о результатах использования комбинаций без НИОТ (см. раздел о комбинациях без НИОТ) пока относительно мало, и рекомендации по их применению пока не разработаны. При этом НИОТ и их сочетания изучены очень хорошо, поскольку за многие годы, особенно за годы, прошедшие до появления ИП и ННИОТ, было проведено бесчисленное количество исследований, посвященных поиску оптимальных комбинаций двух НИОТ.

Зидовудин + ламивудин

Многие международные рекомендации по антиретровирусной терапии до сих пор в качестве основной базовой комбинации НИОТ для схем ВААРТ первого ряда указывают комбинацию зидовудин + ламивудин. Опыт ее применения непревзойден. Лекарственная устойчивость, развивающаяся у принимающих ее пациентов, представляется вполне благоприятной: мутация M184V, которая часто развивается под действием ламивудина, судя по всему, повышает чувствительность к зидовудину. Для начала комбинацию зидовудин + ламивудин обычно назначают в виде комбинированного препарата Комбивир®. По данным исследований, предвалявших его лицензирование, он не токсичнее зидовудина и ламивудина по отдельности (Eron, 2000), но по нашему опыту доза зидовудина в составе Комбивира® (300 мг) для некоторых пациентов слишком высока и провоцирует у них анемию. В таких случаях стоит попробовать перейти на лечение зидовудином и ламивудином в виде отдельных препаратов, сократив дозу зидовудина до 250 мг.

По эффективности комбинация зидовудин + ламивудин сопоставима с такими часто используемыми комбинациями, как ставудин + диданозин, ставудин + ламивудин и зидовудин + эмтрицитабин (Foudraine, 1998; Carr, 2000; Eron, 2000; French, 2002; Gathe, 2002; Squires, 2000; Benson, 2004). Исследование ACTG 384 показало даже, что она эффективнее комбинации ставудин + диданозин (Robbins, 2003; Shafer, 2003), а по некоторым данным она реже вызывает побочные эффекты, особенно липодистрофию (Molina, 1999; Chene, 2002). Тем не менее, вскоре комбинация зидовудин + ламивудин свои позиции утратит. Тому есть две причины. Во-первых, ее требуется принимать дважды в сутки, тогда как уже имеется множество комбинаций для приема раз в сутки. Во-вторых, она все же оказывает побочное действие на митохондрии: в исследовании ACTG 384 липодистрофия на ее фоне развивалась лишь немногим позже, чем при использовании комбинации ставудин + диданозин (Robbins, 2003; Shafer, 2003).

Современные базовые комбинации, не включающие зидовудин и ставудин

До сих пор почти все базовые комбинации НИОТ включают один из аналогов тимидина — зидовудин или ставудин. Токсичность обоих, равно как и достаточно неблагоприятный характер лекарственной устойчивости при неудаче лечения ими (см. гл. о лекарственной устойчивости) заставили задуматься о целесообразности соблюдения данной традиции. Сегодня предложен ряд эффективных базовых комбинаций, в которых аналоги тимидина отсутствуют. Крупные исследования показали, что некоторые из них ни в чем не уступают комбинации зидовудин + ламивудин. Это прежде всего тенофовир + ламивудин и тенофовир + эмтрицитабин, а также — в чуть меньшей степени — комбинация абакавир + ламивудин. Еще одно преимущество базовых комбинаций без аналогов тимидина заключается в том, что их достаточно принимать раз в сутки. Уже в 2005 году пациенты смогут принимать комбинации тенофовир + эмтрицитабин и абакавир + ламивудин в одной таблетке один раз в день.

Тенофовир + ламивудин или тенофовир + эмтрицитабин

В исследовании Gilead 934 с участием 509 нелеченных пациентов комбинацию тенофовир + эмтрицитабин (Трувада®) сопоставляли с комбинацией зидовудин + ламивудин (Комбивир®). Исследование проводилось неслепым методом, дополнительно пациенты получали эфавиренз. Через 24 недели частота сокращения вирусной нагрузки ниже 50 мл^{-1} оказалась выше в группе получавших тенофовир + эмтрицитабин (73 % по сравнению с 65 %, $p=0,04$), причем даже в группе пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой. По данным анализа данных обо всех включенных в исследование пациентах, такая разница в первую очередь объяснялась худшей переносимостью Комбивира®: его перестали принимать 21% больных, тогда как тенофовир + эмтрицитабин — лишь 10%. Частота вирусологической неудачи лечения и лекарственной устойчивости в обеих группах была примерно одинаковой и не высокой. Интересно, сохранятся ли выявленные различия через 48 недель.

Что касается схем с ИП, то получены хорошие данные о применении комбинации тенофовир + эмтрицитабин с лопинавиром/ритонавиром, назначаемым 1 или 2 раза в сутки (Molina, 2004). Исследование Gilead 903 показало, что комбинация тенофовир + ламивудин не только не уступает в вирусологической эффективности комбинации ставудин + ламивудин, но и гораздо лучше переносится (Gallant, 2004). Известные на сегодня данные этого исследования указывают, что эта разница сохраняется спустя 144 недели лечения.

Абакавир + ламивудин

Еще одна комбинация, способная заменить зидовудин + ламивудин — это абакавир + ламивудин. В 2005 году будет лицензирован комбинированный препарат из этих средств для применения раз в сутки — Кивекса®. Двойное слепое рандомизированное клиническое испытание CNA30024 показало, что комбинации зидовудин + ламивудин и абакавир + ламивудин при использовании с эфавирензом облада-

ют одинаковой эффективностью (DeJesus, 2004). Кроме того, у получающих абакавир + ламивудин отмечено значительно большее увеличение числа лимфоцитов CD4, хотя и частота аллергических реакций у них выше: 9% против 3% (DeJesus, 2004). Высокая эффективность комбинации абакавир + ламивудин в сочетании с эфавирензом показана и другими исследованиями, в частности CLASS и ZODIAC, (Bartlett, 2002; Gazzard, 2003). По данным исследования ABCDE, комбинация абакавир + ламивудин не уступает в эффективности комбинации ставудин + ламивудин (Podzamczek, 2004), но при этом менее токсична. Важно отметить, что у абакавира и ламивудина значительно короче период полужизни, чем у тенофовира и эмтрицитабина. Это означает, что комбинация абакавир + ламивудин не столь снисходительна к недисциплинированности пациентов, и вероятность лекарственной устойчивости на фоне ее приема выше. С другой стороны, у комбинации абакавир + ламивудин может быть другое преимущество: мутация L74V, часто сочетающаяся с мутацией M184V, реже дает перекрестную устойчивость, чем развивающаяся под действием тенофовира мутация K65R.

При использовании абакавира в сочетании с ННИОТ прослеживается один явный недостаток: и абакавир, и ННИОТ часто дают аллергические реакции, а отличить сыпь, обусловленную ННИОТ, от аллергической реакции на абакавир очень сложно. В связи с этим мы не советуем назначать эти средства одновременно, поскольку это чревато неоправданным сокращением возможностей выбора лекарственных средств.

Следует отметить, что упомянутые в данном разделе исследования в основном посвящались изучению комбинаций первого ряда. Леченным пациентам — в силу наличия лекарственной устойчивости или непереносимости — зачастую требуется подбирать другие базовые комбинации НИОТ. Далее речь пойдет о комбинациях, которых стоит по возможности избегать в любом случае.

Не эффективные и не рекомендуемые базовые комбинации НИОТ

В новых рекомендациях, вышедших в Англии и Германии, четко указано на необходимость избегать назначения ранее весьма популярной комбинации ставудин + диданозин. Она оказывает слишком сильное токсическое действие на митохондрии и к тому же в исследовании ACTG 384 показала себя хуже комбинации зидовудин + ламивудин (Robbins, 2003). Неудачи лечения обычно сопровождаются мутациями устойчивости к аналогам тимидина, которые способны ограничить возможности дальнейшего лечения. Учитывая современный широкий выбор НИОТ, использовать комбинацию диданозин + ставудин в схемах первого ряда нецелесообразно.

Еще одна нежелательная для схем первого ряда комбинация — ставудин + ламивудин. Поначалу она переносится очень хорошо, однако ставудин дает серьезные отдаленные побочные эффекты. В связи с этим назначать эту комбинацию следует лишь в особых случаях: при угнетении кроветворения на фоне лечения зидовудином или при невозможности использовать тенофовир в силу нарушения функции почек. Исследования ABCDE и 903 четко показали, что со временем частота липодистрофии на фоне лечения комбинацией ставудин + ламивудин становится явно более высокой, чем при использовании комбинаций абакавир + ламивудин и тенофовир + ламивудин (Podzamczek, 2004; Gallant, 2004), так что заменять ставудин другим средством следует как можно скорее.

Не очень благоприятна комбинация зидовудин + диданозин, поскольку часто оказывает выраженное побочное действие на ЖКТ. Кроме того, диданозин необходимо принимать натощак, а зидовудин переносится лучше при приеме с пищей.

В целом, избегать следует любых базовых комбинаций НИОТ, включающих зальцитабин (НТСТ, 1999; Bartlett, 1996). В силу антагонизма нельзя сочетать зидовудин со ставудином и эмтрицитабин с ламивудином. Осторожно следует использовать комбинацию тенофовир + диданозин — по крайней мере в двух исследованиях было показано, что при тяжелом иммунодефиците и высокой вирусной нагрузке она малоэффективна (Podzamczek, 2004; Moyle, 2004), к тому же установлено, что и восстановление иммунной системы на фоне ее применения происходит плохо (Clotet, 2004; Negredo, 2004). Из-за быстрого развития лекарственной устойчивости невелика вероятность успеха при использовании комбинации тенофовир + абакавир. Сегодня мы бы не стали рекомендовать и смену базовой комбинации НИОТ (то есть регулярную замену одной базовой комбинации на другую), хотя первые результаты исследований показали, что этот поход по крайней мере безвреден (Molina, 1999; Martinez-Picado, 2003).

Литература к разделу «Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы»

1. Bartlett JA, Benoit SL, Johnson VA, et al. Lamivudine plus zidovudine compared with zalcitabine plus zidovudine in patients with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996, 125: 161-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=8686973>
2. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48-week results. Abstract TuOrB1189, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona.

3. Benson CA, van der Horst C, Wakeford C, et al. Efficacy and safety of emtricitabine (FTC) – zidovudine (ZDV) compared to lamivudine (3TC) – ZDV containing HAART in HIV+ adults. Abstract H-559, 44th ICAAC 2004, Washington.
4. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 31:50-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352150>
5. Blanchard JN, Wohlfleier M, Canas A, et al. Pancreatitis treated with didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. Clin Infect Dis 2003; 37: e57-62. <http://amedeo.com/p2.php?id=12942419&s=hiv>
6. Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. J AIDS 2001, 27: 237-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464142>
7. Bonjoch A, Miralles C, Miranda J, et al. Efficacy of three NRTIs (Trizivir) or two NRTIs (Combivir) plus nevirapine as simplified strategies in HIV-1 infected patients with viral suppression : SimplifyHAART study. Abstract H-562, 44th ICAAC 2004, Washington.
8. Boucher CA, Cammack N, Schipper P, et al. High-level resistance to (-) enantiomeric 2'-deoxy-3'-thiacytidine in vitro is due to one amino acid substitution in the catalytic site of HIV type 1 reverse transcriptase. Antimicrobial Agents Chemother 1993, 37:2231-2234. <http://amedeo.com/lit.php?id=7504909>
9. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of ART-related lipodystrophy. Lancet 1999, 354:1112-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>
10. CAESAR Co-ordinating Committee. Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. Lancet 1997, 349:1413-1421. <http://amedeo.com/lit.php?id=9164314>
11. Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three HAART regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. AIDS 2000, 14: 1171-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894281>
12. Carr A, Martin A, Rinald C et al. Long-term changes in lipodystrophy after switching from thymidine analogues to abacavir. Antiviral Therapy 8:L15, 2003.
13. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. JAMA 2002, 288:207-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095385>
14. Castagna A, Danise A, Carini E, et al. E-184V. Pilot study to evaluate immunological response to lamivudine monotherapy vs treatment interruption in failing HIV-1 infected subjects, harbouring the M184V mutation. Abstract WeOrB1286, 15th Int Conf AIDS 2004, Bangkok.
15. Chene G, Angelini E, Cotte L, et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2002, 34: 649-57. <http://amedeo.com/lit.php?id=11810598>
16. Clotet B, Negredo E, Bonjoch A, Paredes R. Concurrent administration of tenofovir (TDF) and didanosine (ddl) compromises immunologic recovery in treatment-experienced patients. Results from the TORO studies. Abstract P3, 7th Int Congress Drug Therapy HIV Inf 2004, Glasgow.
17. Clumeck N, Lamarka A, Fu K, et al. Safety and efficacy of a fixed-dose combination of ABC/3TC OAD versus ABC BID and 3TC OAD as separate entities in antiretroviral-experienced HIV-1-infected patients: CAL30001. Abstract 558, 44th ICAAC 2004, Washington.
18. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Lancet 1994, 343:871-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=7908356>
19. Craig C et al. C, Moyle G. The development of resistance of HIV-1 to zalcitabine. AIDS 1997, 11:271-279.
20. De la Rosa R, Harris M, Uyeda L, et al. Life-threatening reaction after first ever dose of abacavir in an HIV-1-infected patient. AIDS 2004, 18:578-9.
21. DeJesus E, Grinsztejn B, Gough K, et al. Comparable antiviral efficacy and safety of lamivudine administered 300mg once-daily (QD) versus 150mg BID both in combination with zidovudine (300mg BID) and efavirenz (600mg QD) in HIV-1 infected, antiretroviral-naïve adults: EPV20001. Abstract H-161, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
22. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. Clin Infect Dis 2004, 39:1038-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472858>
23. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Efficacy and safety of abacavir versus zidovudine in antiretroviral therapy naïve adults with HIV-1 infection (Study CNA30024). Abstract 446, 43rd ICAAC 2003, Chicago
24. DeJesus E, McCarty D, Farthing CF, et al. Once-daily versus twice-daily lamivudine, in combination with zidovudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV infection: a randomized equivalence trial. Clin Infect Dis 2004, 39:411-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15307010>
25. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet 1996, 348: 283-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=8709686>
26. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. New Eng J Med 1999, 341:1256-1263, 1999. <http://amedeo.com/lit.php?id=10528035>
27. Dolin R, Amato DA, Fischl MA, et al. Zidovudine compared to didanosine in patients with advanced HIV-1 infection and little or no previous experience with zidovudine. Arch Int Med 1995, 155:961-97. <http://amedeo.com/lit.php?id=7726705>
28. Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, et al. Dual efficacy of lamivudine treatment in HIV/hepatitis B virus coinfecting persons in a randomized, controlled study (CAESAR). J Infect Dis 1999, 180:607-613. <http://amedeo.com/lit.php?id=10438346>
29. El-Sahly HM. Development of abacavir hypersensitivity reaction after rechallenge in a previously asymptomatic patient. AIDS 2004, 18:359-60.
30. Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). AIDS 2000, 14: 1601-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983647>
31. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. New Eng J Med 1995, 333:1662. <http://amedeo.com/lit.php?id=7477218>
32. Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1990; 323:1009-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=1977079>
33. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, Placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987; 317:185-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=3299089>
34. Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic HIV infection. A double-blind, Placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1990; 112:727-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=1970466>
35. Fischl MA, Stanley K, Collier AC et al. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. Ann Int Med 1995, 122:24-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=7985892>

36. Floridia M, Vella S, Seeber AC, et al. A randomized trial (ISS 902) of didanosine versus zidovudine in previously untreated patients with mildly symptomatic HIV infection. *J Infect Dis* 1997, 175:255-264. <http://amedeo.com/lit.php?id=9203645>
37. Foudraine NA, de Jong JJ, Weverling J, et al. An open randomized controlled trial of zidovudine plus lamivudine versus stavudine plus lamivudine. *AIDS* 1998, 12: 1513-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9727573>
38. French M, Amin J, Roth N, et al. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: the OzCombo 2 study. *HIV Clin Trials* 2002, 3:177-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12032876>
39. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg W, et al. Early Non-response to tenofovir DF (TDF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009. Abstract 1722a, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
40. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004, 292: 191-201. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249568>
41. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naïve HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J AIDS* 2002, 29: 21-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782586>
42. Gathe J Jr, Badaro R, Grimwood A, et al. Antiviral activity of enteric-coated didanosine, stavudine, and nelfinavir versus zidovudine plus lamivudine and nelfinavir. *J AIDS* 2002;31:399-403. <http://amedeo.com/lit.php?id=12447010>
43. Gazzard B, DeJesus E, Campo R, et al. The combination of tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) has significantly greater response vs fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV in antiretroviral naïve patients: a 24 week preliminary analysis. Abstract H1137c, 44th ICAAC 2004, Washington.
44. Gazzard BG, DeJesus E, Cahn P, et al. Abacavir once daily plus lamivudine (3TC) OAD in combination with efavirenz OAD is well-tolerated and effective in the treatment of antiretroviral therapy naïve adults with HIV-1 infection: ZODIAC Study-CNA30021. Abstract H-1722b, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
45. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of ART. *AIDS* 2000, 14:2723-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125891>
46. Gulick RM, Ribado HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004, 350:1850-1861. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115831>
47. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500/ul. *N Engl J Med* 1996, 335:1081-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813038>
48. Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. *JID* 2000, 181:912-920. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720512>
49. Harris M, Back D, Kewn S, et al. Intracellular carbovir triphosphate levels in patients taking abacavir once a day. *AIDS* 2002, 16:1196-7
50. Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. *AIDS* 2001, 15: 1379-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504959>
51. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 321-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10882616>
52. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002, 359:1121-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943262>
53. HIV Trialists' Collaborative Group. Zidovudine, didanosine, and zalcitabine in the treatment of HIV infection: meta-analyses of the randomised evidence. *Lancet* 1999, 353: 2014-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=10376616>
54. Hoy JF, Gahan ME, Carr A, Smith D, Lewin SR, Wesselingh S, Cooper DA. Changes in mitochondrial DNA in peripheral blood mononuclear cells from HIV-infected patients with lipoatrophy randomized to receive abacavir. *J Infect Dis* 2004, 190:688-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=15272394>
55. Jablonowski H, Arasteh K, Staszewski S, et al. A dose comparison study of didanosine in patients with very advanced HIV infection who are intolerant to or clinically deteriorate on zidovudine. *AIDS* 1995, 9:463-469. <http://amedeo.com/lit.php?id=7639971>
56. John M, McKinnon EJ, James IR, et al. Randomized, controlled, 48 week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to Combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. *JAIDS* 2003, 33: 29-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792352>
57. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking ART. *AIDS* 2001, 15: 717-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371686>
58. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1070-1073
59. Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, et al. The role of abacavir (ABC, 1592) in antiretroviral therapy-experienced patients: results from a randomized, double-blind, trial. *AIDS* 14:781-789, 2000. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839585>
60. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Medicine* 2003, 4: 79-86. <http://amedeo.com/lit.php?id=12702127>
61. Kearney BP, Damle B, Plummer A, et al. Pharmacokinetic evaluation of tenofovir DF and enteric-coated didanosine. Abstract 9026, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
62. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. Abstract 533, 10th CROI 2003, Boston. <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=181>
63. Kuritzkes DR, Marschner I, Johnson VA, et al. Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, Placebo-controlled trial. *AIDS* 1999, 13: 685-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397563>
64. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002, 359:727-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888582>
65. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000, 14:1309-1316. <http://amedeo.com/lit.php?id=10930144>
66. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003, 17: 971-979
67. Marcus K, Truffa M, Boxwell D, Toerner J. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals: cases from the FDA's adverse event reporting system. Abstract LB14, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/14036.htm>
68. Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004, 18:1029-36.

69. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2003, 349:1036-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12968087>
70. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004, 364:65-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234858>
71. Martinez-Picado J, Negro E, Ruiz L, et al. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 81-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12859157>
72. Matheron S, Descamps D, Boue F, et al. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial. *Antivir Ther* 2003, 8:163-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12741629>
73. Mauss S, Corzilius M, Wolf E, et al. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med* 2002, 3:49-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=12059951>
74. McComsey GA, Ward DJ, Hestenthaler SM, et al. Improvement in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin Infect Dis* 2004, 38:263-270. <http://amedeo.com/lit.php?id=14699460>
75. McComsey GA, Paulsen DM, Loneragan JT, et al. Improvements in lipodystrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS* 2005, 19:15-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=15627029>
76. McMahon D, Lederman M, Haas DW, et al. Antiretroviral activity and safety of abacavir in combination with selected HIV-1 protease inhibitors in therapy-naïve HIV-1-infected adults. *Antivir Ther* 2001, 6:105-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491415>
77. Miller KD, Cameron M, Wood LV, et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med* 2000, 133:192-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10906833>
78. Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. *HIV Med* 2002, 3:135-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010361>
79. Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, Palmisano J. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. *Clin Infect Dis* 2000, 30: 198-200. <http://amedeo.com/lit.php?id=10619755>
80. Molina JM, Chene G, Ferchal F, et al. The ALBI trial: a randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients infected with HIV. *J Infect Dis* 1999, 180: 351-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395849>
81. Molina JM, Ferchal F, Journot V, et al. Emtricitabine, didanosine and efavirenz once daily versus continued PI based HAART in HIV-infected adults with undetectable plasma HIV-RNA: 48 week results of a prospective randomized multicenter trial (ALIZE-ANRS 099). Abstract 37, 2nd IAS 2003, Paris.
82. Molina JM, Gathe J, Lim JL, et al. Comprehensive resistance testing in antiretroviral naïve patients treated with once-daily lopinavir/ritonavir plus tenofovir and emtricitabine: 48-week results from study 418. Abstract WePeB5701, XV Int AIDS Conf 2004, Bangkok.
83. Montaner JSG for the CNA30017 Study Team. A novel use of abacavir to simplify therapy & reduce toxicity in PI experienced patients successfully treated with HAART: 48-week results (CNA30017). Abstract 477, 40th ICAAC 2000.
84. Moyle G, Baldwin C, Langroudi B, Mandala S, Gazzard BG. A 48 week, randomized, open label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipodystrophy. *J AIDS* 2003, 33: 22-28. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792351>
85. Moyle G, Boffito M. Unexpected drug interactions and adverse events with antiretroviral drugs. *Lancet* 2004, 364:8-10.
86. Moyle G, Maitland D, Hand J, et al. Early virological failure in persons with viral loads > 100,000 cps/ml and CD4 counts < 200/mm³ receiving ddI/tenofovir/efavirenz as initial therapy: Results from a randomised comparative trial. Abstract H-566, 44th ICAAC 2004, Washington.
87. Moyle GJ, Gazzard BG. Finding a role for zalcitabine in the HAART era. *Antivir Ther* 1998, 3: 125-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=10682130>
88. Negro E, Moltó J, Burger D, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS* 2004, 18:459-463. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090798>
89. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. *J Inf Dis* 2002, 185:1251-1260. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>
90. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J AIDS* 2004, 35:269-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15076241>
91. Phillips AN, Pradier C, Lazzarin A, et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. *AIDS* 2001, 15:2385-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740189>
92. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001, 344:984-96.
93. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, et al. Early virologic failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Therapy* 2004. http://www.informedhorizons.com/resistance2004/Posters/POSTERS/Podzamczar_POSTER_Resist%20ININ%202004.pdf
94. Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, et al. Toxicity and Efficacy of 3TC/EFV Associated with Stavudine or Abacavir in Antiretroviral-naïve Patients: 48-week Results of a Randomized Open and Multicenter Trial (ABCDE Study). Abstract 716, 11th CROI 2004, San Francisco.
95. Rivas P, Polo J, de Gorgolas M, Fernandez-Guerrero ML. Drug points: Fatal lactic acidosis associated with tenofovir. *BMJ* 2003; 327: 711.
96. Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, et al. Anti-HIV activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis (isopropylloxymethyl-carbonyl)PMPA. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:612-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9517941>
97. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2293-303. <http://amedeo.com/lit.php?id=14668455>
98. Rousseau FS, Wakeford C, Mommeja-Marin H, et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2003;188:1652-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=14639535>
99. Rozenbaum W, Katlama C, Massip P, et al. Treatment intensification with abacavir in HIV-infected patients with at least 12 weeks previous lamivudine/zidovudine treatment. *Antiviral Therapy* 2001, 6:135-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491418>
100. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA* 2004, 292:180-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249567>
101. Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *New Eng J Med* 1996, 335:1099-1106. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813040>

102. Saves M, Raffi F, Capeau J, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Inf Dis* 2002, 34: 1396-1405.
103. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003, 37(3):e41-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12884188>
104. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002, 16:1257-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045491>
105. Sension MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg BID with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. *HIV Clin Trials* 2002, 3:361-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12407485>
106. Shafer R, Robbins G, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparison of 4-drug versus sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
107. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2304-15. <http://amedeo.com/p2.php?id=14668456&s=hiv>
108. Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP. Miller Fisher variant of Guillain-Barre syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. *Clin Infect Dis* 2003, 36:e131-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12746793>
109. Spruance SL, Pavia AT, Mellors JW, et al. Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV-infected, zidovudine-experienced patients. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Int Med* 1997, 126:355-363. <http://amedeo.com/lit.php?id=9054279>
110. Squires K, Pozniak AL, Pierone G, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection. *Ann Int Med* 2003, 139: 313-320. <http://amedeo.com/lit.php?id=12965939>
111. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000, 14: 1591-600. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983646>
112. Staszewski S, Hill AM, Bartlett J, et al. Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. *AIDS* 1997, 11:477-483. <http://amedeo.com/lit.php?id=9084795>
113. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 1155-1163. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>
114. Stekler J, Maenza J, Stevens C, et al. Abacavir hypersensitivity reaction in primary HIV infection. Abstract H 168, 44th ICAAC 2004, Washington.
115. Suleiman JM, Lu B, Enejosa J, Cheng A. Improvement in lipid parameters associated with substitution of stavudine to tenofovir DF in HIV-infected patients participating in GS 903. Abstract H-158, 44th ICAAC 2004, Washington.
116. Suo Z, Johnson KA. Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by an antiviral inhibitor, (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine. *J Biol Chem* 1998, 273:27250-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9765248>
117. Taburet AM, Piketty C, Gérard L, et al. Pharmacokinetic parameters of atazanavir/ritonavir when combined to tenofovir in HIV infected patients with multiple treatment failures: a sub-study of Puzzle 2 – ANRS 107 trial. Abstract 537, 10th CROI 2003, Boston.
118. Thompson K, McComsey G, Paulsen D et al. Improvements in body fat and mitochondrial DNA levels are accompanied by decreased adipose tissue cell apoptosis after replacement of stavudine therapy with either abacavir or zidovudine. Abstract 728, 10th CROI 2003, Boston. <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1110>
119. Van der Horst C, Sanne I, Wakeford C, et al. Two randomised controlled equivalence trials of emtricitabine (FTC) to lamivudine (3TC). Abstract 18, 8th CROI 2001, Chicago. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/18.htm>
120. Van der Valk M, Casula M, van Kuijk C, et al. Relation between use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors, mitochondrial DNA depletion, and severity of lipodystrophy: results from a randomized trial comparing stavudine and zidovudine-based antiretroviral therapy. Abstract 739, 10th CROI 2003, Boston. <http://www.retroconference.org/Archive/Posters/Retro10/739.pdf>
121. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003, 17:987-99. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700448>
122. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naïve adults: results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014). *Curr Med Res Opin* 2004, 20:1103-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=15265255>
123. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990; 322:941-9.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

Механизм действия и эффективность

Действие ННИОТ, как и НИОТ, направлено на обратную транскриптазу ВИЧ. Первые сообщения о ННИОТ относятся к 1990 году. В отличие от НИОТ, средства этой группы не выступают в качестве подложного строительного материала, а напрямую неконкурентно связываются с обратной транскриптазой в непосредственной близости от участка присоединения к ней нуклеозидов. Образовавшийся комплекс блокирует участок связывания обратной транскриптазы, в результате фермент связывается с меньшим числом нуклеозидов, и процесс полимеризации существенно замедляется. В отличие от НИОТ, ННИОТ не нуждаются во внутриклеточной активации.

Три имеющихся на сегодня ННИОТ — невирапин, делавирдин и эфавиренз — появились в 1996–1998 годах. Хотя такие исследования, как INCAS и клиническое испытание по протоколу 0021П ясно продемонстрировали, что схемы из трех препаратов, одним из которых является невирапин или делавирдин, гораздо эффективнее схем их двух НИОТ (Gallant, 1998; Raboud, 1999; Conway, 2000), «взлет» ННИОТ прошел почти незаметно и, в отличие от ИП, внимания прессы эта группа антиретровирусных средств не привлекла.

Столь прохладное отношение к ННИОТ можно объяснить тем, что по данным первых наблюдений, функциональная монотерапия ННИОТ (то есть добавление ННИОТ к неэффективной схеме терапии) была фактически безрезультатной (Mayers, 1998; D'Aquila, 1996). Кроме того, с самого начала серьезные трудности вызывала устойчивость к ННИОТ. Риск перекрестной лекарственной устойчивости на фоне приема ННИОТ очень высок, и развиться она может очень быстро — одной точечной мутации в положении 103 (K103N) гидрофобного участка связывания достаточно, чтобы исключить из арсенала терапии целую группу антиретровирусных средств! Сегодня описаны случаи лекарственной устойчивости даже у женщин, принимавших невирапин однократно во время родов с целью профилактики передачи ВИЧ ребенку (Eshleman, 2002). И это не редкость. По данным двух крупных исследований, частота мутаций устойчивости к ННИОТ после перинатальной профилактики невирапином достигает от 14 до 32% (Cunningham, 2002; Jourdain, 2004). Недавние исследования с применением ПЦР в режиме реального времени показали, что мутации устойчивости обнаруживаются в 89 % образцов.

Таким образом, очень важно навсегда запомнить, что схемы, в которые входят ННИОТ, весьма уязвимы, и при недостаточно подавленной вирусной нагрузке промедление с заменой препарата почти наверняка приведет к устойчивости ко всем ННИОТ. Отмена же ННИОТ не сопровождается никакими иммунологическими или вирусологическими изменениями (Pockety, 2004). Объясняется это тем, что мутации устойчивости к ННИОТ не сокращают способность ВИЧ к репродукции настолько, насколько мутации устойчивости к ИП или НИОТ.

И рандомизированные, и крупные когортные исследования неоднократно подтверждали, что ННИОТ в сочетании с двумя НИОТ чрезвычайно эффективны. По способности восстанавливать иммунную систему и подавлять вирусную нагрузку у нелеченных пациентов ННИОТ по крайней мере не уступают ИП (Staszewski, 1999; Friedl, 2001; Torre, 2001; Podzamczek, 2002; Robbins, 2003; Squires, 2003). В то же время клиническая эффективность ННИОТ, в отличие от ИП, не доказана, поскольку в предлицензионных испытаниях ННИОТ всегда использовались только косвенные показатели. У леченных пациентов, судя по всему, ННИОТ менее эффективны, чем ИП (Yazdanpanah, 2004).

Тем не менее, простой режим приема и в целом хорошая переносимость позволили невирапину и эфавирензу занять видное место в схемах ВААРТ — их применяют даже чаще, чем ИП. Во многих рандомизированных исследованиях последних лет удалось показать, что при уже достигнутом хорошем вирусологическом эффекте ИП в схеме ВААРТ можно безболезненно заменить на ННИОТ. Более того, сдерживать вирусную нагрузку при переходе на ННИОТ иногда получалось даже лучше, чем при продолжении лечения прежней схемой с ИП (см. также гл. об изменении схемы ВААРТ).

Тогда как делавирдин по ряду причин (см. ниже) свои позиции утратил, эфавиренз и невирапин почти равнозначны. Пока ни одно исследование не смогло показать превосходство одного из них над другим. Когортные исследования нескольких последних лет указывают на некоторое преимущество эфавиренза (Phillips, 2001; Cozzi-Lepri, 2002); но ценность их результатов невелика, поскольку проводились они в слишком разнородных группах пациентов. Как бы то ни было, можно смело сказать, что разница между эфавирензом и невирапином — особенно для нелеченных больных — в целом незначительна. По крайней мере, проведенное в Испании пилотное рандомизированное клиническое испытание SENC в данной популяции больных существенных различий между этими препаратами не выявило (Nunez, 2002).

Исследование 2NN («Двойное исследование ННИОТ») стало первым крупным рандомизированным клиническим испытанием, посвященным сопоставлению невирапина с эфавирензом (Van Leth, 2004). В общей сложности в нем участвовали 1216 пациентов, которые получали базовую комбинацию НИОТ stavudin + lamivudin и либо невирапин по 400 мг 1 раз в сутки, либо невирапин по 200 мг 2 раза в сутки, либо эфавиренз по 600 мг 1 раз в сутки, либо эфавиренз по 800 мг 1 раз в сутки + невирапин по 400 мг 1 раз в сутки. Через 48 недель лечения в указанных группах вирусная нагрузка менее 50 мл^{-1} наблюдалась у 56 %, 56 %, 62 % и 47 % пациентов соответственно. Единственным значимым различием в вирусологической эффективности оказалось, таким образом, преимущество эфавиренза над комбинацией двух ННИОТ, которое в основном объяснялось более высокой токсичностью последней схемы. В группе получавших невирапин по 400 мг 1 раз в сутки тяжелое побочное действие на печень встречалось чаще, чем в группе получавших эфавиренз. С другой стороны, у пациентов, получавших невирапин без эфавиренза, не так драматично изменялись уровни липопротеидов крови. Таким образом, исследование 2NN, как и многие другие клинические испытания с заменой препаратов (Fisac, 2002; Martinez, 2003), показало, что выбирать между эфавирензом или невирапином прежде всего следует на основании различий в спектре их побочного действия (см. ниже).

Метаболизм эфавиренза и невирапина осуществляется изоферментами цитохрома P450 (Miller, 1997). Невирапин их активирует, а эфавиренз как активирует, так и подавляет. Сочетание эфавиренза с сакви-

навиром либо лопинавиром чревато выраженными лекарственными взаимодействиями, что требует крайне аккуратно подходить к подбору доз этих препаратов.

Отдельные ННИОТ: особенности и недостатки

Невирапин (Вирамун®) — первый разрешенный к применению ННИОТ. Невирапин в сочетании с комбинацией зидовудин + диданозин — пожалуй, самая древняя схема ВААРТ. Ее изучают с 1993 года, когда было проведено клиническое испытание ACTG 193A, доказавшее ее преимущества перед монотерапией и схемами из двух антиретровирусных средств у пациентов с глубоким иммунодефицитом. Эти преимущества проявлялись как в отношении выживаемости, так и клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции, хотя различия во влиянии на выживаемость значимыми не были (Henry, 1998). Весьма подробно схема зидовудин + диданозин + невирапин изучалась и в исследованиях INCAS и ACTG 241 (Raboud, 1999; D'Aquila, 1996). Исследование INCAS показало, что через год применения этой схемы достичь вирусной нагрузки менее 20 мл^{-1} удается у 51% пациентов, тогда как такой же результат наблюдался лишь у 12% пациентов, получавших зидовудин + диданозин, и у 0% получавших зидовудин + невирапин. Частота клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции в этих группах составляла 12%, 25% и 23% соответственно, однако эта разница не была статистически значимой в силу малой выборки пациентов ($p=0,08$). В то же время в исследовании ACTG 241, проведенном среди леченных пациентов, преимуществ невирапина перед плацебо в сочетании с комбинацией зидовудин + диданозин выявлено не было.

В рандомизированных испытаниях невирапин сопоставляли также с ИП. Исследование Atlantic показало, что результаты применения невирапина и индинавира с комбинацией зидовудин + диданозин сравнимы (van Leeuwen, 2003). В исследовании Combine невирапин и нелфинавир использовали с комбинацией зидовудин + ламивудин. В этом случае была выявлена по крайней мере тенденция к более высокой вирусологической эффективности невирапина (Podzamczek, 2002).

Невирапин провоцирует повышение активности печеночных ферментов у 16% пациентов; изредка нарушение функции печени бывает тяжелым. В связи с этим подбор дозы препарата следует всегда проводить под контролем биохимических показателей функции печени. Данные недавно опубликованного исследования, в соответствии с которыми эти предосторожности у пациентов, ранее получавших эфавиренз (Winston 2004), излишни, пока не подтверждены. В первые 8 недель лечения невирапином активность АлАТ и АсАТ необходимо определять раз в две недели. У 15–20% больных невирапин вызывает сыпь, которая в 7% случаев заставляет отменять препарат (Miller, 1997). Как правило, только сыпь или только увеличение активности аминотрансфераз (не более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) отмены препарата не требуют. Предотвратить вызываемую невирапином сыпь антигистаминные средства и стероиды не способны (GESIDA26/02, 2004; Launay, 2004). Показанием к отмене невирапина служит сочетание сыпи с даже незначительным повышением активности аминотрансфераз (в 2 и более раз выше нормы). Риск побочного действия невирапина повышен при хроническом гепатите (Sulkowski, 2000). Кроме того, в одном исследовании было показано, что этот риск зависит и от сывороточной концентрации препарата (Gonzalez, 2002), хотя другие исследования такой связи не обнаружили (Almond, 2004; Dailly, 2004). Сообщалось, что риск побочного действия невирапина повышен при хорошем состоянии иммунной системы. Так, у женщин с числом лимфоцитов CD4 более 250 мкл^{-1} он был повышен в 12 раз (у 11% женщин с числом лимфоцитов CD4 более 250 мкл^{-1} и лишь у 0,9% женщин с числом лимфоцитов CD4 менее 250 мкл^{-1}). Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США в 2004 году даже выпустило предупреждение на этот счет. Важно отметить, что гепатотоксичность невирапина иногда проявляется лишь спустя несколько месяцев (Sulkowski, 2002). Очень часто на фоне прима невирапина стойко и значительно возрастает активность γ -ГТ, что нередко навлекает на пациентов ложные подозрения в злоупотреблении алкоголем.

На липидный обмен невирапин воздействует положительно. По данным исследований Atlantic и 2NN, невирапин вызывает благоприятные изменения уровней холестерина и триглицеридов и повышает уровень липопротеидов высокой плотности (Van der Valk, 2001; Van Leth, 2004). Это подтверждено испанским исследованием Nefa, которое также показало, что аналогичным, хотя и несколько менее выраженным действием обладает эфавиренз (Fisac, 2002). Предстоит выяснить, будет ли этот положительный побочный эффект невирапина и эфавиренза иметь долговременное клиническое значение и сможет ли он действительно помочь в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Судя по данным о фармакокинетических свойствах, невирапин можно назначать раз в сутки (Van Heeswijk, 2000). Уже в нескольких исследованиях (2NN, SCAN, VIRGO и Atlantic) невирапин с успехом применяли в дозе 400 мг 1 раз в сутки (Garcia, 2000; Raffi, 2000; van Leeuwen, 2003; Van Leth, 2004).

Эфавиренз (ифавиренц, Сузива®) стал третьим одобренным к применению ННИОТ. Именно на его примере было впервые показано, что ННИОТ по крайней мере не уступают, а возможно и превосходят в эффективности ИП у нелеченных пациентов и пациентов со скромным анамнезом антиретровирусной терапии. В частности, исследование 006, которое сегодня считается вехой в истории лечения ВИЧ-инфекции, показало, что в сочетании с комбинацией зидовудин + ламивудин эфавиренз эффективнее индинавира (Staszewski, 1999). С тех пор эфавиренз сравнивали с другими антиретровирусными средствами во многих крупных рандомизированных исследованиях. Как правило, он показывал себя с самой лучшей стороны. Так, в исследовании CLASS, эфавиренз в сочетании с комбинацией абакавир + ламивудин был значительно эффективнее как ставудина, так и усиленного ампренавира (Bartlett, 2002). Исследование ACTG 5095 установило, что при использовании с базовой комбинацией зидовудин + ламивудин эфавиренз эффективнее абакавира (Gulick, 2004), исследование ACTG 384 показало его превосходство над нефинавиром (Robbins, 2003; Shafter, 2003), а по данным исследования A1424-034, он по крайней мере не уступает в эффективности атазанавира (Squires, 2004).

Эфавиренз способен вызывает легкое угнетение ЦНС, поэтому его желательно принимать вечером. Пациентов следует предупреждать о возможности этого побочного действия — обычно оно проявляется дурнотой и сонливостью. Некоторых больных на фоне приема эфавиренза мучают ночные кошмары. Кроме того, пациентов необходимо предостерегать от вождения машины и управления сложной техникой после приема этого препарата. Возможно, выраженность побочного действия эфавиренза на ЦНС зависит от его сывороточной концентрации (Marzolini, 2001). По последним данным, он нарушает структуру сна (Gallego, 2004). Одно исследование показало, что через 4 недели приема эфавиренза на дурноту жаловались 66% больных, на патологические сновидения — 48%, на сонливость — 37%, на бессонницу — 35% (Fumaz, 2002). Со временем все эти нарушения обычно проходят, но у каждого пятого больного сохраняются (Lochet, 2003) — в таких случаях эфавиренз лучше заменить другим препаратом, если это возможно.

В отличие от невирапина, эфавиренз не оказывает выраженного пагубного действия на печень, и подбирать его дозу под контролем активности печеночных ферментов не требуется. Поскольку эфавиренз обладает большим периодом полужизни, его можно спокойно назначать раз в сутки. В то же время, на липидный обмен эфавиренз действует далеко не столь благоприятно, как невирапин. Кроме того, эфавиренз часто вызывает гинекомастию, которая не только служит психологическим испытанием для пациентов, но и сопровождается болью (Rahim, 2004). Если этот побочный эффект возник, эфавиренз лучше заменить невирапином. Во время беременности эфавиренз противопоказан.

Делавирдин (Рескриптор®) стал вторым ННИОТ, одобренным к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (апрель 1997 года). Сегодня его используют редко, поскольку он требует приема большого количества таблеток 3 раза в сутки. Прежде чем его назначать, необходимо взвесить все за и против. В 1999 году в Европе заявка на регистрацию делавирдина была отклонена из-за недостатка подтверждений эффективности. Тем не менее, по вирусологической эффективности этот препарат, скорее всего, не уступает другим ННИОТ (Wood, 1999; Conway, 2000). Исследование DLV 21, в котором участвовали 369 пациентов, большинство из которых ранее антиретровирусных средств не получали, эффективность схемы делавирдин + зидовудин + ламивудин сопоставляли с эффективностью комбинаций зидовудин + ламивудин и зидовудин + делавирдин. Через год вирусная нагрузка ниже 50 мл^{-1} наблюдалась у 68% получавших схему из трех препаратов и менее чем у 10% пациентов из групп, которым были назначены по два препарата (Para, 1999). Делавирдин вызывает сыпь еще чаще, чем эфавиренз и невирапин. В исследовании DLV 21 частота данного побочного эффекта составила 30%, и это было подтверждено другими клиническими испытаниями (Sagest, 1998). На фоне приема делавирдина возрастает сывороточная концентрация различных ИП, в том числе ритонавира, нефинавира и саквинавира (Fletcher, 2000; Harris, 2002). Тем не менее, использовать его в качестве усилителя ИП пока не принято.

Таблица 2.2. Частота наиболее серьезных побочных эффектов невирапина и эфавиренза (по данным исследований, упомянутых в настоящем разделе)

	Невирапин	Эфавиренз
Угнетение ЦНС	Редко	58–66%
Тяжелое побочное действие на ЦНС	Крайне редко	5–7%
Гепатотоксичность	17%	8%
Дислипопропротеидемия	Нет	Часто
Гинекомастия	Нет	Редко
Сыпь	15%	5%

Литература к разделу «Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы»

1. Almond LM, Boffito M, Hoggard PG, et al. The relationship between nevirapine plasma concentrations and abnormal liver function tests. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004, 20:716-22. 15307917
2. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48 week results. Abstract TuOrB1189, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
3. Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful substitution of protease inhibitors with efavirenz in patients with undetectable viral loads - A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 20, 8th CROI 2001, Chicago. <http://hiv.net/link.php?id=206>
4. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. *Clin Infect Dis*. 2000, Suppl 2:S130-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860897>
5. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. *J Infect Dis* 2002, 185: 1062-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11930316>
6. Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. *J Infect Dis* 2002, 186:181-8.
7. Dailly E, Billaud E, Reliquet V, et al. No relationship between high nevirapine plasma concentration and hepatotoxicity in HIV-1-infected patients naive of antiretroviral treatment or switched from protease inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:343-8.
8. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, Placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996, 124:1019-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=8633815>
9. Eron JJ, Yetzer ES, Ruane PJ, et al. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. *AIDS* 2000, 14: 671-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=10807190>
10. Eshleman SH, Jackson JB. Nevirapine resistance after single dose prophylaxis. *AIDS Rev* 2002; 4:59-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12152519>
11. Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metabolic and body composition changes in patients switching from a PI-containing regimen to abacavir, efavirenz or nevirapine. 12 month results of a randomized study (Lipnefa). Abstract ThPE7354, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona, Spain.
12. Fletcher CV, Acosta EP, Cheng H, et al. Competing drug-drug interactions among multidrug antiretroviral regimens used in the treatment of HIV-infected subjects: ACTG 884. *AIDS* 2000, 14:2495-2501. <http://amedeo.com/lit.php?id=11101060>
13. Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, et al. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. *AIDS* 2001, 15: 1793-800. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579241>
14. Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus PI-containing regimens. *J AIDS* 2002, 29:244-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873073>
15. Gallant J, Seekins D, Hicks C, et al. A phase II, double-blind placebo-controlled, dose-ranging study to assess the antiretroviral activity and safety of efavirenz in combination with open-label zidovudine with lamivudine at 48 weeks. Abstract 204, 38th ICAAC 1998, San Diego.
16. Gallego L, Barreiro P, del Rio R, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. *Clin Infect Dis* 2004, 38:430-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=14727217>
17. Garcia F, Knobel H, Sambeat MA, et al. Comparison of twice-daily stavudine plus once- or twice-daily didanosine and nevirapine in early stages of HIV infection: the scan study. *AIDS* 2000, 14:2485-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=11101059>
18. GESIDA 26/02 Study Group. Failure of Cetirizine to Prevent Nevirapine-Associated Rash: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial for the GESIDA 26/01 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 37:1276-1281. <http://amedeo.com/lit.php?id=15385735>
19. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002; 16:290-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807315>
20. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004, 350:1850-1861. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115831>
21. Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. *AIDS* 2002; 16: 798-9.
22. Henry K, Erice A, Tierney C, et al. A randomized, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. ACTG 193A Study Team. *J AIDS Hum Retrovirol* 1998,19:339-49. <http://amedeo.com/lit.php?id=9833742>
23. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004, 351:229-40.
24. Katlama C et al. Successful substitution of protease inhibitors with Sustiva (efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA: results of a prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 006-027). Abstract LB B7004, 13th Int AIDS Conf 2000, Durban.
25. Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2004, 38:e66-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095233>
26. Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, Mauboussin JM, Delmas B, Reynes J. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003, 4:62-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12534961>
27. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349:1036-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12968087>
28. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001, 15: 71-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192870>
29. Mayers D, Jemsek J, Eyster E, et al. A double-blind, Placebo-controlled study to assess the safety, tolerability and antiretroviral activity of efavirenz in combination with open-label zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC) in HIV-1 infected patients [DMP266-004]. Abstract 22340, 12th Int AIDS Conf 1998, Geneva.
30. Miller V, Staszewski S, Boucher CAB, Phair JP. Clinical experience with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 1997, 11 (suppl A): S157-164.
31. Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. SENC trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV Clin Trials* 2002, 3:186-94.

32. Para M, Conway B, Green S, et al. Safety and efficacy of delavirdine in combination with zidovudine and lamivudine (3TC): Final 52-Week analysis. Abstract 1979, 39th ICAAC 1999.
33. Phillips AN, Pradier C, Lazzarin A, et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly anti-retroviral-experienced patients. AIDS 2001;15:2385-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740189>
34. Piketty C, Gerard L, Chazallon C, et al. Virological and immunological impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor withdrawal in HIV-infected patients with multiple treatment failures. AIDS 2004, 18:1469-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=15199325>
35. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). Antivir Ther 2002, 7:81-90.
36. Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. INCAS study team. J AIDS 1999, 22: 260-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770346>
37. Rachlis A et al. Successful substitution of protease inhibitors with efavirenz in patients with undetectable viral load - a prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 418, 1st IAS 2001, Buenos Aires.
38. Raffi F, Reliquet V, Ferre V, et al. The VIRGO study: nevirapine, didanosine and stavudine combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1-infected adults. Antivir Ther 2000, 5: 267-72.
39. Rahim S, Ortiz O, Maslow M, et al. A case-control study of gynecomastia in HIV-1-infected patients receiving HAART. AIDS Read 2004, 14:23-4. <http://amedeo.com/p2.php?id=14959701&s=hiv>
40. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2293-303. <http://amedeo.com/lit.php?id=14668455>
41. Sagest S, Green S, Para M, et al. Sustained plasma viral burden reductions and CD4 increases in HIV-1 infected patients with DLV/AZT/3TC. Abstract 699, 5th CROI 1998, Chicago.
42. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. J AIDS 2004;36: 1011-1019. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247553>
43. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus didanosine, and didanosine plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999, 341:1865-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
44. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 2000, 283: 74-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10632283>
45. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. Hepatology 2002, 35:182-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11786975>
46. Torre D, Tambini R, Speranza F. Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: a meta-analysis of randomized clinical trials. HIV Clin Trials 2001, 2: 113-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590519>
47. Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an atherogenic lipid profile. AIDS 2001, 15: 2407-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740191>
48. van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. AIDS 2000, 14:F77-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853971>
49. van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. AIDS 2003, 17:987-99. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700448>
50. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004, 363:1253-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=15094269>
51. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. AIDS 2001; 15: 1089-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416710>
52. Winston A, Pozniak A, Smith N, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? AIDS 2004, 18:572-4. <http://amedeo.com/p2.php?id=15090815&s=hiv>
53. Wood R, Hawkins DA, Moyle G, et al. Second Placebo-controlled study in naive individuals confirms the role of delavirdine in highly active antiretroviral, protease-sparing treatment. Abstract 624. 6th CROI 1999, Chicago, USA. <http://www.retroconference.org/99/abstracts/624.htm>
54. Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, et al. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: indirect comparison of controlled trials. BMJ 2004, 328:249. <http://amedeo.com/lit.php?id=14742351>

Ингибиторы протеазы (ИП)

Механизм действия и эффективность

Протеаза ВИЧ расщепляет полипротеин Gag-Pol на отдельные белки. При ее подавлении нарушается сплайсинг и созревание вирусной мРНК, в результате чего образуются вирусные частицы, не способные заражать новые клетки. Первые ИП появились в начале 1990-х годов, когда стало известно строение протеазы ВИЧ. Ученые разработали препарат, структура которого позволила ему встраиваться точно в активный участок протеазы ВИЧ (подробнее см. Deeks, 1997; Somadossi, 1999; Eron, 2001).

В 1995 году ИП произвели переворот в лечении ВИЧ-инфекции. Клиническая эффективность индинавира, ритонавира и саквинавира подтверждена по крайней мере тремя крупными испытаниями с оценкой клинических исходов (Hammer, 1997; Cameron, 1998; Stellbrink, 2000). В последние годы ИП часто критикуют за обилие таблеток на прием и побочные эффекты (см. ниже), но тем не менее они продолжают играть важнейшую роль в ВААРТ, особенно у больных, которые уже получали антиретровирусную терапию. С обогащением знаний о токсическом действии НИОТ на митохондрии и появлением

простых в применении ИП эта группа антиретровирусных средств вступила в своего рода эпоху возрождения — сегодня изучаются схемы ВААРТ, состоящие исключительно из ИП.

Как и в случае с ННИОТ, фармацевтические компании, конкурируя друг с другом, стремились выяснить, какой же ИП эффективнее остальных. Тем не менее, сравнительных испытаний проводилось мало, и виноваты в том были не только сами фармацевтические компании, но и жесткие законы многих стран, которые не позволяли проводить подобные исследования или по крайней мере серьезно препятствовали их организации.

Однако и в случае ИП различия между разными средствами не так уж велики, чтобы полностью дискредитировать какое-либо одно средство этой группы. Отметить стоит два исключения: саквинавир-ТЖК (твердые желатиновые капсулы) и ритонавир в чистом виде. Усиленные ИП заведомо более эффективны (см. ниже).

Помимо того, что все ИП оказывают побочное действие на ЖКТ и требуют приема большого числа таблеток, при длительном применении они способны вызывать липодистрофию и дислипотеидемию (обзор Nolan, 2003). Небольшие рандомизированные исследования показали, что ритонавир (в полной дозе, а не в малой, используемой для усиления ИП) вызывает более выраженную гиперлипотеидемию, чем саквинавир или нелфинавир (Rogge, 2001; Wensing, 2001). Кроме того, ритонавир и усиленные ИП нередко вступают в выраженные лекарственные взаимодействия. Сообщается также, что ИП способны привести к нарушениям половой функции (Schrooten, 2001), но для окончательных выводов данных недостаточно (Lallemant, 2002).

О повышенном риске перекрестной лекарственной устойчивости к ИП начали говорить еще до появления ИП на рынке (Condra, 1995). Все ИП подавляют активность изофермента 3А4 системы цитохрома Р450 (СУР3А4) и вступают во множественные лекарственные взаимодействия (см. гл., посвященную лекарственным взаимодействиям). Самым сильным ингибитором СУР3А4 является ритонавир, самым слабым, по-видимому, — саквинавир.

Отдельные ИП: особенности и недостатки

Ампренавир (Агенераза®) был пятым из появившихся на европейском рынке ИП (в июне 2000 года). До сих пор это единственный ИП, разрешенный к применению у леченных пациентов. Сам по себе ампренавир малоэффективен (Goodgame, 2000; Fetter, 2000) и требует приема очень большого числа таблеток (по 8 таблеток 2 раза в сутки). При усилении ритонавиром его эффективность возрастает (Nadler, 2002), но все равно уступает эффективности ННИОТ эфавиренза (Bartlett, 2002). Основные побочные эффекты: желудочно-кишечные нарушения и не свойственная другим ИП сыпь, которая возникает в 30% случаев и в редких случаях бывает очень выраженной. Некоторые теоретические выкладки (Furfine, 2000) и лабораторные данные (Lenhard, 2000) позволили предположить, что усиленный ритонавиром ампренавир реже других ИП вызывает липодистрофию и дислипотеидемию, но четких доказательств тому пока не получено (Noble, 2000). Примечательно, что мутации устойчивости к ампренавиру лишь отчасти совпадают с мутациями устойчивости к другим ИП (Schmidt, 2000). Довольно хорошо этот препарат проявил себя в резервной терапии (Eron, 2001; Lastere, 2003; Corbett, 2004). Возможно, после выхода на рынок усовершенствованного ампренавира — фосампренавира (Телзира®, см. ниже) — Агенераза® будет снята с производства. Пациентов, получающих Агенеразу®, пора переводить на Телзир® (Rodriguez, 2004).

Атазанавир (Реатаз®) стал первым ИП для приема раз в сутки (лицензирован в 2004 году). Два исследования II фазы — AI424-007 (Sanne, 2003) и AI424-008 (Murphy, 2003) — показали, что атазанавир переносится лучше нелфинавира. В отличие от других ИП, атазанавир не оказывает отрицательного влияния на уровень липопотеидов крови (Robinson, 2000; Piliero, 2002; Sanne, 2003), и это, не считая возможности приема раз в сутки, является его главным преимуществом. Кроме того, атазанавир не вызывает инсулинорезистентности (Noor, 2004). Клиническое значение этих положительных качеств (например, менее выраженная липодистрофия), показанное в некоторых сообщениях о клинических случаях (Haertel, 2004), предстоит подтвердить. Один из недостатков атазанавира заключается в его способности вызывать гипербилирубинемия. Она наблюдается более чем у половины получающих его пациентов, причем в трети случаев достигает 3–4-й степени (Squires, 2004). У некоторых пациентов даже наблюдается желтуха. Механизм развития гипербилирубинемии напоминает таковой при синдроме Жильбера (и при приеме индинавира — эти препараты сочетать нельзя!): в печени сокращается связывание билирубина. Хотя по данным производителя этот побочный эффект безопасен, а серьезное поражение печени на фоне приема атазанавира на сегодня — редкость (Eholie, 2004), при его назначении необходимо следить за биохимическими показателями функции печени, а при значительном повышении уровня билирубина (более 5–6 раз выше верхней границы нормы) атазанавир следует отменить.

В первых исследованиях II фазы антиретровирусная активность атазанавира, применяемого в сочетании с комбинацией ставудин + ламивудин, была сравнима с таковой нелфинавира (Murphy, 2003; Sanne, 2003). Крупное исследование III фазы AI424-034 показало, что атазанавир (в сочетании с базовой комбинацией зидовудин + ламивудин) дает такой же вирусологический эффект, как эфавиренз (Squires, 2004). Уровни липопропротеидов в группе получавших атазанавир были безусловно ближе к норме, чем у пациентов, получавших эфавиренз. Известные на сегодня данные других исследований свидетельствуют, что липидный профиль при замене нелфинавира или другого ИП на атазанавир улучшается (Nieto-Cisneros, 2003; Wood, 2004). Усиление атазанавира ритонавиром не приводит к ухудшению этих показателей и теперь широко рекомендуется, особенно при использовании в схемах с ННИОТ или тенофовиром, которые существенно снижают сывороточную концентрацию атазанавира (Preston, 2002; Taburet, 2004). Неблагоприятные лекарственные взаимодействия наблюдаются прежде всего с ингибиторами H⁺, K⁺-АТФазы (см. гл. о лекарственных взаимодействиях).

У пациентов, которые уже получали антиретровирусные средства, атазанавир несколько уступает в эффективности лопинавиру, по крайней мере в неусиленном виде (Nieto-Cisneros, 2003). Это не означает, что при усилении ритонавиром будет наблюдаться та же картина (DeJesus, 2004). Основной мутацией устойчивости к атазанавиру является мутация I50L, которая не снижает чувствительность к другим ИП (в том числе к ампренавиру), а возможно, даже повышает ее (Colonna, 2003). С другой стороны, имеется множество мутаций перекрестной устойчивости, так что чувствительность многих штаммов ВИЧ с умеренной устойчивостью к ИП снижается (Schnell, 2003). В настоящее время атазанавир лицензирован только для применения у леченных пациентов, однако в 2005 году его положение скорее всего изменится.

Фосампренавир (Телзир[®], Лексива[®]) — кальций-фосфорный эфир ампренавира. Он растворяется и всасывается лучше своего предшественника ампренавира. На деле это означает, что пациентам не придется принимать так много таблеток. Фосампренавир был лицензирован для применения у нелеченных и леченных пациентов в 2004 году. Рекомендуемые схемы: а) 1400 мг 2 раза в сутки (2 таблетки 2 раза в сутки), б) 700 мг 2 раза в сутки + 100 мг ритонавира 2 раза в сутки (2 таблетки 2 раза в сутки) или в) 1400 мг + 200 мг ритонавира 1 раз в сутки (4 таблетки 1 раз в сутки). Режим приема 1 раз в сутки леченым пациентам не рекомендуется. Одно из преимуществ фосампренавира заключается в том, что его прием не зависит от приема пищи — его можно принимать как натощак, так и во время еды.

Фосампренавир стал предметом изучения трех ведущих исследований: NEAT, SOLO и CONTEXT. В исследовании NEAT, которое проводилось среди нелеченных пациентов, неусиленный фосампренавир показал себя чуть более эффективным, чем нелфинавир, и лучше него переносился (Rodriguez-French, 2004). К сожалению, ценность этих данных несколько умаляется тем, что выборка пациентов была относительно неоднородной и частота несоблюдения назначений в обеих исследуемых группах была достаточно высокой. Предлицензионное исследование SOLO свидетельствует об одинаковой эффективности усиленного фосампренавира и нелфинавира (Gathe, 2004). Даже через 48 недель применения усиленного фосампренавира мутаций устойчивости обнаружено не было (MacManus, 2004). По данным исследования CONTEXT, у принимавших ранее ИП пациентов фосампренавир почти не уступал в эффективности лопинавиру/ритонавиру — выявленные различия не имели статистической значимости (Elston, 2004). Эфавиренз, будучи мощным активатором метаболизма ампренавира, способен существенно сократить его сывороточную концентрацию (что может иметь клиническое значение). Таким же действием обладает невирапин. При усилении фосампренавира ритонавиром этого не происходит (Wire, 2002; DeJesus, 2004). Не стоит сочетать фосампренавир с лопинавиром — в этом случае сывороточная концентрация (площадь под фармакокинетической кривой — AUC, а также минимальная сывороточная концентрация — C_{min}) обоих препаратов падает! Таким образом, комбинация, представлявшая интерес для резервной терапии, оказывается неприменимой (Kashuba, 2003).

Индинавир (Криксиван[®]) — один из старейших и наиболее изученных на сегодня ИП. В крупных, всеми признанных исследованиях этот препарат поначалу проявил себя прекрасно (Gulick, 1997; Hammer, 1997). Позже он использовался с переменным успехом — по крайней мере, в неусиленном виде. По данным исследования Atlantic, эффективность индинавира была сродни таковой невирапина (Van Leeuwen, 2003), однако в исследовании 006 он оказался явно слабее эфавиренза (Staszewski, 1999). Двойное слепое рандомизированное исследование CNAAB3005 показало, что индинавир эффективнее абакавира, особенно у пациентов с высокой вирусной нагрузкой (Staszewski, 2001). По данным исследований CHEESE и MaxCmin1, его эффективность сравнима с таковой саквинавира-МЖК (Cohen-Stuart, 1999; Dragstedt, 2003). Пожалуй, на сегодня самое главное преимущество индинавира — огромное количество данных о нем. Благодаря невысокому уровню связывания с белком (60%), индинавир лучше других ИП способен проникать в ЦНС (Martin, 1999). Клиническое значение этой особенности установить еще предстоит.

В то же время индинавир обладает рядом недостатков. Во-первых, у 5–25% пациентов он вызывает мочекаменную болезнь (Meraviglia, 2002), для профилактики которой требуется обильное питье (не менее 1,5 л жидкости в сутки). Во-вторых, неусиленный индинавир требуется принимать 3 раза в сутки натощак (Hass, 2000), а в современных условиях такой режим лечения уже вряд ли приемлем. В связи с этим индинавир желательно усиливать ритонавиром, хотя это зачастую приводит и к усугублению его побочного действия (Harley, 2001; Arnaiz, 2004). В исследовании MaxCmin1 частота отказа от приема препарата в группе получавших индинавир была существенно выше, чем среди получавших саквинавир (Dragstedt, 2003). Помимо свойственных ИП побочных эффектов, таких как липодистрофия и дислипотеидемия, у индинавира имеется и ряд своих. В частности, он, подобно ретиноидам, оказывает побочное действие на кожу и слизистые, вызывая выпадение волос, сухость кожи и губ, врастание ногтей. Нередко наблюдается и бессимптомная гипербилирубинемия. Усиление ритонавиром и контроль сывороточной концентрации позволяют сократить дозу индинавира и, следовательно, ослабить его побочные эффекты, но все же указанные недостатки привели к ослаблению позиций этого ИП.

Лопинавир/ритонавир (Калетра®) был лицензирован в апреле 2001, став первым комбинированным препаратом, в котором ИП уже усилен ритонавиром. Входящая в его состав низкая доза ритонавира повышает сывороточную концентрацию лопинавира в 100 и более раз (Sham, 1998). Вероятно, увеличив дозу ритонавира, сывороточную концентрацию лопинавира можно повысить еще больше, что может пригодиться в резервной антиретровирусной терапии (Flexner, 2003).

Рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное среди нелеченных пациентов, показало, что лопинавир/ритонавир значительно эффективнее схемы с неусиленным нелфинавиром: через 48 недель терапии вирусная нагрузка ниже 50 мл^{-1} наблюдалась у 67% и 52% пациентов соответственно (Walmsley, 2002). Кроме того, в неслепом рандомизированном исследовании MaxCmin2, проводившемся среди разнородной группы леченных пациентов, лопинавир/ритонавир показал себя чуть эффективнее усиленного саквинавира. Прежде всего, он лучше переносился, хотя и неудача лечения им тоже наблюдалась реже (Youle, 2003). Однако следует принять во внимание, что в исследовании MaxCmin2 саквинавир использовался в виде старого, отличающегося плохой переносимостью препарата — Фортовазы®, и часть получавших его пациентов прекратили лечение по собственной воле. Что же касается показателей, полученных только среди продолжавших лечение пациентов, то эффективность лопинавира/ритонавира и саквинавира/ритонавира была по меньшей мере сопоставимой.

В исследовании M97-720 лопинавир/ритонавир в разных дозах назначали в сочетании с комбинацией ламивудин + ставудин, и он оставался эффективным даже спустя несколько лет (Kessler, 2003). В связи с этим в США лопинавир/ритонавир уже включен в число препаратов первого ряда, хотя до сих пор не ясно, какими ИП следует его заменять в случае неудачи лечения. О лекарственной устойчивости при использовании лопинавира/ритонавира в первых схемах ВААРТ почти ничего не известно, но теоретически она возможна (Walmsley, 2002; Kagan, 2003; Stevens, 2003; Conradie, 2004; Fried, 2004). В то же время, генетический барьер для развития лекарственной устойчивости к этому препарату весьма высок и, судя по всему, вирус должен накопить не менее 6–8 мутаций устойчивости к ИП, чтобы приобрести устойчивость к лопинавиру/ритонавиру (Kempf, 2002). Препарат весьма эффективен в схемах резервной терапии (Benson, 2002) и играет в ней важнейшую роль (см. гл., посвященную резервной терапии). Однако в двух крупных клинических испытаниях среди ранее получавших ИП пациентов вирусологическая эффективность лопинавира/ритонавира была лишь немногим выше, чем усиленного атазанавира (DeJesus, 2004) и фосампренавира (DeJesus, 2003).

Важным недостатком лопинавира/ритонавира является его способность вызывать не только желудочно-кишечные расстройства (диарею, тошноту), но и выраженную дислипотеидемию — даже более значительную, чем наблюдаемая на фоне приема других ИП (Walmsley, 2002; Calza, 2003). Подобно прочим ИП, лопинавир/ритонавир вызывает липодистрофический синдром, частота которого, по данным одного долгосрочного исследования, составляет 15% через 5 лет (Hicks, 2003). Кроме того, назначая этот препарат, следует принимать во внимание многочисленные лекарственные взаимодействия. В комбинациях с эфавирензом и невирапином, а возможно и с ампренавиром, его дозу следует повышать. По последним данным, лопинавир/ритонавир допустимо назначать раз в сутки (800/200 мг), хотя в этом случае он несколько чаще провоцирует диарею (Molina, 2004).

Нелфинавир (Вирасепт®) — четвертый ИП, появившийся на рынке. Долгое время его назначали чаще других средств этой группы. Эффективность нелфинавира при его назначении по 5 капсул 2 раза в сутки и по 3 капсулы 3 раза в сутки одинакова. При усилении ритонавиром сывороточная концентрация нелфинавира возрастает незначительно (Kurowski, 2002).

По данным основного исследования, изучавшего нелфинавир, — клинического испытания 511, в котором препарат назначали в сочетании с комбинацией зидовудин + ламивудин, — через 48 недель лечения

вирусная нагрузка ниже 50 мл^{-1} наблюдалась у 61% пациентов (Saag, 2001). В неслепом рандомизированном исследовании CNAF3007 нелфинавир проявил сопоставимую с абакавиром эффективность (Matheron, 2003). По сравнению с ННИОТ и другими ИП, нелфинавир, по-видимому, несколько менее эффективен, и в целом отзывы о нем не так уж благоприятны. По данным исследования Combine, он слабее (незначительно) невирапина (Podzamczek, 2002). Исследования ACTG 384 и 364 показали, что он уступает в эффективности эфавирензу — как у нелеченных пациентов, так и у ранее получавших ННИОТ (Albrecht, 2001; Robbins, 2003; Shafer, 2003). В исследовании Crown нелфинавир уступил в эффективности индинавиру, но переносился лучше (Mendo, 2003). Наконец, двойное слепое рандомизированное исследование M98-863 показало, что нелфинавир значительно слабее лопинавира/ритонавира: через год лечения сократить вирусную нагрузку ниже 50 мл^{-1} удалось у 52% и 67% пациентов соответственно (Walmsley, 2002).

Самый частый побочный эффект нелфинавира — диарея, порой тяжелая. В остальном препарат переносится хорошо. К числу достоинств нелфинавира относится и благоприятный профиль лекарственной устойчивости. Основная мутация устойчивости к нему (D30N) ослабляет биологическую приспособляемость ВИЧ (Martinez-Picado, 1999), не влияя при этом на эффективность других ИП. К сожалению, другие мутации устойчивости к нелфинавиру способны снизить эффективность последующей терапии (Hertogs, 2000).

Когда нелфинавир используют взамен неэффективных ИП, добиться успеха удастся редко (Lawrence, 1999; Gulick, 2000; Chavanet, 2001; Hammer, 2002). В нескольких исследованиях, в том числе SPICE и TIDBID, нелфинавир использовали в сочетании с саквинавиром, в результате чего сывороточная концентрация последнего значительно возросла (Cohen, 1999; Moyle, 2000). Это способствовало повышению эффективности лечения, по крайней мере у пациентов, которые ранее получали ННИОТ. В то же время, такая схема лечения требует приема очень большого числа таблеток и сопряжена с более высоким риском диареи — на это сегодня соглашаются немногие пациенты. Сейчас разрабатывается новая лекарственная форма нелфинавира, которая позволит принимать препарат по 2 капсулы 2 раза в сутки. Возможно, с ее появлением наблюдаемое последние годы снижение конкурентоспособности нелфинавира прекратится.

Ритонавир (Норвир®) — первый ИП, эффективность которого была доказана в исследовании с использованием клинических критериев оценки (Cameron, 1998). Однако в качестве самостоятельного препарата его больше не применяют, поскольку переносится он слишком плохо (Katzenstein, 2000). К числу наиболее тяжелых побочных эффектов ритонавира относятся желудочно-кишечные нарушения и парестезии губ. Таким образом, сегодня ритонавир используют только для усиления других ИП. С этой целью его назначают в так называемой «детской дозе» (100 мг 2 раза в сутки), которая переносится значительно лучше. Через систему цитохрома P450 ритонавир подавляет собственный метаболизм. Поскольку он оказывает выраженное воздействие на активность ферментов, его способность к лекарственным взаимодействиям весьма высока, так что получающим его пациентам очень многие лекарственные средства противопоказаны. Вероятно, ритонавир чаще других ИП вызывает метаболические расстройства. Его всегда крайне осторожно следует назначать больным с нарушениями функции печени. Всех пациентов важно предупреждать, что ритонавир необходимо хранить в прохладном месте — во время путешествий и командировок это зачастую доставляет серьезные неудобства.

Саквинавир (Инвираз®, Фортоваза®) — первый ИП, лицензированный для лечения ВИЧ-инфекции (в декабре 1995 года). На сегодня это единственный ИП, выпускаемый в двух лекарственных формах. Саквинавир в мягких желатиновых капсулах (Фортоваза®, саквинавир-МЖК) — улучшенный вариант лицензированного первым саквинавира в твердых желатиновых капсулах (Инвираз®, саквинавир-ТЖК). Не усиленный ритонавиром саквинавир-ТЖК очень плохо всасывается и действует слабее остальных ИП. В то же время, именно этот ИП первым показал превосходство своей группы перед схемами из двух антиретровирусных средств в исследованиях с использованием критериев клинической оценки (Stellbrink, 2000). По данным крупного ретроспективного анализа, саквинавир-ТЖК гораздо чаще индинавира приводил к вирусологической неудаче лечения (Fätkenheuer, 1997). В когортном исследовании Euro-SIDA индинавир оказался лучше саквинавира-ТЖК даже по клиническим критериям (Kirk, 2001).

Саквинавир-МЖК (Фортоваза®) обладает более высокой биодоступностью при приеме внутрь. Пилотное исследование NV15355 среди нелеченных пациентов показало, что и противовирусная активность саквинавира в этой лекарственной форме выше (Mitsuyasu, 1998). Исследование CHEESE не обнаружило различий между саквинавиром-МЖК и индинавиром (Cohen-Stuart, 1999). По данным исследования MaxCmin1, в котором саквинавир-МЖК и индинавир усиливали ритонавиром, эффективность обоих препаратов одинакова, но саквинавир переносится лучше (Dragstedt, 2003). Исследование MaxCmin2 показало, что усиленный саквинавир-МЖК несколько уступает в эффективности лопинавиру/ритонавиру

(Youle, 2003). Однако следует учесть, что это заключение было сделано при анализе данных обо всех включенных в исследование пациентах, а не о тех, кто продолжал лечение, тогда как саквинавир-МЖК по собственной воле прекратили принимать гораздо больше пациентов.

Усиление ритонавиром позволяет получить достаточную сывороточную концентрацию саквинавира в любой лекарственной форме. В связи с этим саквинавир-ТЖК в последнее время использовали чаще, поскольку он реже вызывает желудочно-кишечные нарушения, чем саквинавир-МЖК (Kurowski, 2002). В остальном саквинавир в обеих лекарственных формах переносится очень хорошо и действительно серьезного побочного действия не оказывает. Таким образом, дальнейшее совершенствование этого лекарственного средства представляется перспективным. В Европе и США уже продается саквинавир в капсулах по 500 мг, что позволяет сократить число принимаемых таблеток.

Зачем усиливать ИП?

Ритонавир — чрезвычайно мощный ингибитор изофермента 3A4 системы цитохрома P450. Подавление этой действующей в ЖКТ и печени системы ферментов низкими дозами ритонавира позволяет улучшить наиболее важные фармакокинетические параметры почти всех ИП (Kempf, 1997): максимальную сывороточную концентрацию (C_{max}), минимальную сывороточную концентрацию (C_{min}) и период полужизни ($T_{1/2}$). Это полезное взаимодействие ритонавира с другими ИП позволяет упростить режим приема лекарственных средств, а именно сократить частоту приема препаратов и число ежедневно принимаемых таблеток, а также устранить зависимость приема лекарственных средств от приема пищи. Сегодня некоторые ИП достаточно принимать 2 раза в сутки, изучается и возможность их приема 1 раз в сутки. При усилении ритонавиром индинавир и ампренавир, по-видимому за счет значительного повышения сывороточной концентрации, приобретают эффективность даже в отношении устойчивых штаммов ВИЧ (Condra, 2000). Как правило, для обозначения усиленных ритонавиром препаратов к их названию добавляют «/ритонавир» или «/р».

В действительности, единственным ИП, который не следует усиливать ритонавиром, является нелфинавир — усиление мало влияет на его сывороточную концентрацию (Kurowski, 2002). Помимо ритонавира для усиления можно использовать комбинацию саквинавира с нелфинавиром (Moyle, 2000; Stellbrink, 2002). По нашему опыту, это весьма действенный метод, хотя в современных условиях из-за большого числа таблеток он вряд ли приживется.

Индивидуальные различия в сывороточной концентрации усиленных ритонавиром ИП весьма значительны. В связи с этим следить за ней в процессе лечения очень важно. Ритонавир не только поднимает минимальную сывороточную концентрацию ИП, не позволяя ей упасть ниже минимальной подавляющей концентрации, — в его присутствии возрастает и максимальная сывороточная концентрация усиленного препарата, что чревато увеличением числа побочных эффектов.

Саквинавир/ритонавир — наиболее изученный усиленный ИП. Поскольку биодоступность саквинавира при приеме внутрь недостаточна, в усиленном виде его стали изучать очень давно (подробный обзор: Plosker, 2003). Ритонавир позволяет повысить сывороточную концентрацию саквинавира в 20 раз. По данным исследований, наибольший вирусологический эффект отмечается при использовании саквинавира/ритонавира в дозе 400/400 мг (то есть 400 мг саквинавира и 400 мг ритонавира) 2 раза в сутки (Cameron, 1999). При назначении ритонавира пациентам, которые уже принимают саквинавир, эффект более скромный (Smith, 2001). Лучше всего саквинавир/ритонавир переносится в недавно лицензированной дозе 1000/100 мг. Сегодня с ритонавиром Инвиразу® используют чаще, чем Фортовазу®. Судя по всему, при усилении Инвиразы® сывороточная концентрация саквинавира выше (Kurowski, 2002), к тому же Инвираза® реже вызывает желудочно-кишечные нарушения. Вероятно, вскоре Фортоваза® исчезнет с рынка.

Индинавир/ритонавир — еще один хорошо изученный усиленный ИП. Его фармакокинетические характеристики оптимальны при использовании в дозе 800/100 мг 2 раза в сутки (Van Heeswijk, 1999), но в небольшом предварительном испытании у 19 из 57 больных он вызвал мочекаменную болезнь (Voigt, 2001). Вероятно, при назначении в дозе 400/400 мг побочное действие индинавира/ритонавира на почки будет менее выраженным. Вообще индинавир/ритонавир очень наглядно демонстрирует, насколько усиление способно повысить риск побочных эффектов. Так, исследования (в частности, BEST и NICE) показали, что при замене индинавира на индинавир/ритонавир частота побочных эффектов и прекращения терапии возрастает (Harley, 2001; Shulman, 2002; Arnaiz, 2003). По последним данным, при усилении индинавира его сывороточная концентрация становится слишком высокой для многих пациентов (Ghosn, 2003). Используемый в Германии протокол MIDAS направлен на постепенное снижение доз индинавира. Судя по всему, большинству пациентов индинавир/ритонавир достаточно назначать по 400/100 мг 2 раза в сутки.

Лопинавир/ритонавир на сегодня является единственным комбинированным препаратом, представляющим собой усиленный ИП в одной капсуле (см. выше). **Ампренавир/ритонавир** тоже изучали, и данные о его применении — прежде всего в схемах резервной терапии — имеются (Condra, 2000; Duval, 2002). **Фосампренавир** и **атазанавир** — новые ИП, которые появились в продаже в прошлом году. Усиление позволяет назначать их раз в сутки. Следует отметить, что усиление, даже весьма успешное, не позволяет поддерживать концентрацию ИП на высоком уровне всегда — со временем она начинает снижаться. Так, через 10 месяцев лечения у 6 больных сывороточная концентрация саквинавира сократилась на 40% (Gisolf, 2000). Следовательно, при появлении малейших сомнений (признаков недостаточной эффективности, нарастании побочных эффектов) на фоне лечения любым усиленным ИП в первую очередь следует определить сывороточную концентрацию препарата. Это особенно важно при лечении пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, поскольку у них лекарственные взаимодействия предсказать зачастую невозможно. Не так уж редко приходится менять дозу ИП и его усилителя — ритонавира. Наконец, все усиленные ИП, за исключением атаканавира, провоцируют рост уровня липопротеидов крови (Van der Valk, 2003).

Таблица 2.3. Хорошо изученные усиленные ИП

	Доза, мг	Таблеток в сутки	Примечание
Саквинавир/р	1000/100 2 раза в сутки	2 раза x 6	Официально лицензирован
Саквинавир/р	400/400 2 раза в сутки	2 раза x 6	Высокая эффективность, но частота побочных эффектов повышена
Индинавир/р	800/100 2 раза в сутки	2 раза x 3	Повышена частота мочекаменной болезни (?)
Индинавир/р	400/400 2 раза в сутки	2 раза x 5	Хорошие фармакокинетические показатели
Лопинавир/р	400/100 2 раза в сутки	2 раза x 3	Единственный комбинированный препарат
Ампренавир/р	600/100 2 раза в сутки	2 раза x 5	Не рекомендуется с тех пор, как был лицензирован фосампренавир
Фосампренавир/р	700/100 2 раза в сутки	2 раза x 2	Лицензирован в 2004 году
Фосампренавир/р	1400/200 1 раз в сутки	1 раз x 4	Единственный одобрен для пациентов, не получавших ранее ИП. Раз в сутки
Атазанавир/р	300/100 1 раз в сутки	1 раз x 3	Минимальное число таблеток среди усиленных ИП. Раз в сутки
Саквинавир/Нелфинавир	600/750 3 раза в сутки	3 раза x 6	Единственная хорошо изученная схема усиления без ритонавира, но требует приема большого числа таблеток 3 раза в сутки

Какой усиленный ИП лучше?

Пока данных клинических исследований, в которых непосредственно сопоставляли усиленные ИП, относительно мало. На сегодня явных различий между ними не обнаружено: рандомизированное исследование MaxCmin1 показало, что индинавир/ритонавир и саквинавир/ритонавир обладают сходной эффективностью. В то же время частота прекращения приема лекарственных средств была значительно выше в группе получавших индинавир/ритонавир, что, по-видимому, объясняется более тяжелыми побочными эффектами (Dragstedt, 2003). В исследовании MaxCmin2 как леченым, так и нелеченым пациентам после рандомизации назначали либо саквинавир/ритонавир (использовался саквинавир-МЖК), либо лопинавир/ритонавир. На первый взгляд, саквинавир/ритонавир несколько проигрывает лопинавиру/ритонавиру — об этом свидетельствовал анализ данных обо всех включенных в исследование пациентах (Youle, 2003). Через 48 недель лечения доля лиц с вирусной нагрузкой ниже 50 мл^{-1} составила 65% и 57% — в пользу лопинавира/ритонавира. Однако это существенное различие исчезло, когда были изучены данные только о продолживших лечение пациентах (по тому же показателю доли составили 70% и 75%). Объяснить это можно тем, что в данном неслепом исследовании относительно большое число пациентов «самовольно» прекратили прием саквинавира/ритонавира (вероятно, из-за необходимости принимать большое число таблеток). Таким образом, доказательств превосходства лопинавира/ритонавира по вирусологической эффективности в этом исследовании получено не было. То же можно сказать и об

исследовании A1424-045, в котором лопинавир/ритонавир не превзошел атазанавир/ритонавир среди леченных больных (DeJesus, 2004). Исследование CONTEXT, проводившееся среди леченных пациентов, обнаружило лишь некоторую тенденцию в пользу лопинавира/ритонавира по сравнению с фосампренавиром/ритонавиром, по крайней мере, при его назначении 2 раза в сутки. Назначаемый же раз в сутки фосампренавир/ритонавир, судя по всему, слабее (Elston, 2004).

Литература к разделу «Ингибиторы протеазы»

1. Albrecht M, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *New Eng J Med* 2001, 345:398-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
2. Arnaiz JA, Mallolas J, Podzamczar D, et al. Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load. *AIDS* 2003, 17:831-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=12660530>
3. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48-week results. Abstract TuOrB1189, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
4. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Inf Dis* 2002, 185:599-607. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865416>
5. Calza L, Manfredi R, Farneti B, Chiodo F. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2003, 22:54-59. <http://amedeo.com/lit.php?id=12842328>
6. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
7. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999, 13: 213-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202827>
8. Chavanet P, Piroth L, Grappin M, et al. Randomized salvage therapy with saquinavir-ritonavir versus saquinavir-nelfinavir for highly protease inhibitor-experienced HIV-infected patients. *HIV Clinical Trials* 2001, 2:408-412. <http://amedeo.com/lit.php?id=11673815>
9. Cohen C, Mogyros M, Sands M, et al. TIDBID study: Fortvase (FTV) TID regimen compared to FTV BID or FTV + NFV BID regimens in HIV-1-infected patients. Abstract 508, 39th ICAAC 1999, San Francisco.
10. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). *AIDS* 1999, 13: F53-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357371>
11. Colonno RJ, Rose R, Cianci C, et al. Emergence of atazanavir resistance and maintenance of susceptibility to other PIs is associated with an I50L substitution in HIV protease. Abstract 597, 10th CROI 2003, Boston, USA. <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1925>
12. Colonno RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of HIV type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47:1324-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12654666>
13. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziernann R, et al. Drug resistance and predicted virologic responses to HIV type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 758-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950769>
14. Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995, 374:569-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=7700387>
15. Conradie F, Sanne I, Venter W, et al. Failure of lopinavir-ritonavir (Kaletra)-containing regimen in an antiretroviral-naive patient. *AIDS* 2004, 18:1084-5. <http://amedeo.com/p2.php?id=15096819&s=hiv>
16. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. *Clin Infect Dis*. 2000, Suppl 2:S130-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860897>
17. Corbett AH, Eron JJ, Fiscus SA, Rezk NL, Kashuba AD. The pharmacokinetics, safety, and initial virologic response of a triple-protease inhibitor salvage regimen containing amprenavir, saquinavir, and ritonavir. *JAIDS* 2004, 36:921-928. <http://amedeo.com/lit.php?id=15220698>
18. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>
19. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA* 1997, 277: 145-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=8990341>
20. DeJesus E, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple haart regimens: 48-week results from BMS A1424-045. Abstract 547, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/c d/Abstract/547.htm>
21. DeJesus E, Piliero P, Summers K, et al. Evaluation of the pharmacokinetic drug interaction between fosamprenavir (FPV), FPV plus ritonavir, and nevirapine in HIV-infected patients (APV10014). Abstract A447, 44th ICAAC 2004, Washington.
22. Dragstedt UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomised trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human HIV type-1 infected patients: the MaxCmin1 trial. *J Inf Dis* 2003, 188:635-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=12934178>
23. Duval X, Lamotte C, Race E, et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:570-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796381>
24. Elston RC, Yates P, Tisdale M, et al. GW433908 (908)/ritonavir (r): 48-week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. Abstract MoOrB1055, XV Int AIDS Conf 2004; Bangkok.
25. Eron JJ JR. HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2000, 30 Suppl 2: S160-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860901>
26. Eron JJ, Haubrich R, Lang W, et al. A phase II trial of dual protease inhibitor therapy: amprenavir in combination with indinavir, nelfinavir, or saquinavir. *J AIDS* 2001, 26:458-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11391165>
27. Fätkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1997, 11:F113-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386799>
28. Fetter A, Nacci, Lenhard K, et al. Fat distribution and retinoid-like symptoms are infrequent in NRTI-experienced subjects treated with amprenavir. Abstract 18, 7th CROI 2000, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/18.htm>

29. Flexner C, Chiu YL, Foit C, et al. Steady state pharmacokinetics and short-term virologic response of two lopinavir/ritonavir (LPV/r) high-dose regimens in multiple antiretroviral-experienced subjects (study 049). Abstract 843, 2nd IAS 2003, Paris.
30. Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, et al. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2001, 15: 1793-800. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579241>
31. Friend J, Parkin N, Liegler T, Martin JN, Deeks SG. Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a ritonavir/lopinavir-based regimen. *AIDS* 2004, 18:1965-6.
32. Furfine ES, Berry MM, Naderer O, et al. Virological and pharmacokinetic rationale for a new salvage regimen: APV/SQV/RTV BID. Abstract 16, 3rd Int Workshop on Salvage Therapy for HIV Inf 2000, Chicago.
33. Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004, 18:1529-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=15238771>
34. Ghosn J, Lamotte C, Ait-Mohand H, et al. Efficacy of a twice-daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients. *AIDS* 2003, 17:209-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=12545081>
35. Gisolf EH, van Heeswijk RP, Hoetelmans RW, Danner SA. Decreased exposure to saquinavir in HIV-1-infected patients after long-term antiretroviral therapy including ritonavir and saquinavir. *AIDS* 2000, 14: 801-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839587>
36. Goodgame JC, Pottage JC, Jablonowski H, et al. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-1-infected antiretroviral-naïve adults. Amprenavir PROAB3001 International Study Team. *Antiviral Therapy* 2000, 5:215-225.
37. Graham NM. Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors: a review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25 Suppl 1: S4-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=11126425>
38. Gulick RM, Hu XJ, Fiscus SA, et al. Randomized study of saquinavir with ritonavir or nelfinavir together with delavirdine, adefovir or both in HIV-infected adults with virologic failure on indinavir: AIDS Clinical Trials Group Study 359. *J Inf Dis* 2000, 182:1375-1384. <http://amedeo.com/lit.php?id=11023461>
39. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, 337: 734-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287228>
40. Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, et al. Comparative studies of two-times-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. *AIDS* 2000, 14: 1973-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997402>
41. Haerter G, Manfras BJ, Mueller M, et al. Regression of lipodystrophy in HIV-infected patients under therapy with the new protease inhibitor atazanavir. *AIDS* 2004, 18:952-5. <http://amedeo.com/p2.php?id=15060446&s=hiv>
42. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997, 337:725-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
43. Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. *JAMA* 2002;288:169-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095381>
44. Harley W, DeJesus E, Pistole M, et al. A 24-week randomized, controlled, open-label evaluation of adherence and convenience of continuing indinavir versus switching to ritonavir/indinavir 400/400 mg bid. Abstract 334, 8th CROI 2001, Chicago, USA. <http://hiv.net/link.php?id=198>
45. Hertogs K, Bloor S, Kemp SD, et al. Phenotypic and genotypic analysis of clinical HIV-1 isolates reveals extensive protease inhibitor cross-resistance: a survey of over 6000 samples. *AIDS* 2000, 14:1203-1210. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894285>
46. Hicks C, Da Silva B, King KR, et al. 5-Year results of lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based therapy in antiretroviral-naïve HIV-Infected Patients. Abstract 7.3/16, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.
47. Kagan RM, Shenderovich M, Ramnarayan K, Heseltine PNR. Emergence of a novel lopinavir resistance mutation at codon 47 correlates with ARV utilization. *Antivir Ther* 2003, 8:S54.
48. Kashuba DM, Tierney C, Downey GF, et al. Combining GW433908 (Fosamprenavir, 908) with lopinavir/ritonavir (LPV/R) in HIV-1 infected adults results in substantial reductions in amprenavir (APV) and LPV concentrations: pharmacokinetic (PK) results from adult ACTG protocol A5143. Abstract 855, 43th ICAAC 2003, Chicago, USA.
49. Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, et al. The danish protease inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of HIV type 1 infection. *J Infect Dis* 2000, 182: 744-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950767>
50. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in protease inhibitor-experienced HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. *Antiviral Therapy* 2002, 7: 165-174. <http://amedeo.com/lit.php?id=12487383>
51. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:654-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=9056009>
52. Kessler H, Heath-Chiozzi M, King M, et al. CD4 cell increases through more than 4 years in antiretroviral-naïve HIV+ patients treated with lopinavir/ritonavir-based therapy. Abstract 568, 2nd IAS 2003, Paris.
53. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 999-1008. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399982>
54. Kurowski M, Kaeser B, Sawyer A, Popescu M, Mrozkiewicz A. Low-dose ritonavir moderately enhances nelfinavir exposure. *Clin Pharmacol Ther* 2002, 72:123-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=12189359>
55. Kurowski M, Sternfeld T, Hill A, Moecklinghoff C. comparative pharmacokinetics and short-term safety of twice daily (bid) fortovase/ritonavir and invirase/ritonavir. Abstract 432, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13486.htm>
56. Lallemand F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving HAART combinations with and without protease inhibitors. *J AIDS* 2002, 30: 187-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045681>
57. Lastere S, Dalban C, Collin G et al. Impact of amino-acid insertions in HIV-1 p6 PTAP region on the virological response to amprenavir in the NARVAL trial. Abstract 599, 10th CROI 2003, Boston. <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=573>
58. Lawrence J, Schapiro J, Winters M, et al. Clinical resistance patterns and responses to two sequential protease inhibitor regimens in saquinavir and reverse transcriptase inhibitor experienced persons. *J Inf Dis* 1999, 179:1356-1364. <http://amedeo.com/lit.php?id=10228055>
59. Lenhard JM, Furfine ES, Jain RG, et al. HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis in vitro. *Antiviral Res* 2000; 47:121-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10996400>
60. MacManus S, Yates PJ, Elston RC, White S, Richards N, Snowden W. GW433908/ritonavir once daily in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients: absence of protease resistance at 48 weeks. *AIDS* 2004, 18:651-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090770>

61. Martin C, Sonnerborg A, Svensson JO, Stahle L. Indinavir-based treatment of HIV-1 infected patients: efficacy in the central nervous system. *AIDS* 1999, 13: 1227-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10416527>
62. Martinez-Picado X, Savara A, Sutton L, D'Aquila R. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of HIV-1. *J Virol* 1999, 73: 3744-3752.
63. Matheron S, Brun Vezinet F, Katlama C, et al. 48 week results of the CNAF3007/Ecureuil open label study: efficacy and safety of the triple nucleoside combination Combivir/abacavir versus Combivir/nelfinavir as first-line antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults. Abstract P15, 5th Int Congress Drug Therapy HIV Inf 2000, Glasgow. *AIDS* 2000;14(suppl 4):S21.
64. Mauss S, Schmutz G, Kuschak D. Unfavourable interaction of amprenavir and lopinavir in combination with ritonavir? *AIDS* 2002, 16:296-297.
65. Mendo F, Salazar R, Badaro R, et al. Crixivan®/ritonavir observations with nelfinavir (CROWN): comparison of the twice daily regimens of indinavir boosted by ritonavir vs nelfinavir plus new NRTIs in the treatment of protease inhibitor naive patients. Abstract 7.36, 9th ECAAC 2003, Warsaw, Poland.
66. Meraviglia P, Angeli E, Del Sorbo F, et al. Risk factors for indinavir-related renal colic in HIV patients: predictive value of indinavir dose/body mass index. *AIDS* 2002, 16:2089-2093. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370513>
67. Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. *AIDS* 1998, 12:F103-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9708399>
68. Molina JM, Gathe J, Lim JL, et al. Comprehensive resistance testing in antiretroviral naive patients treated with once-daily lopinavir/ritonavir plus tenofovir and emtricitabine: 48-week results from study 418. Abstract WePeB5701, XV Int AIDS Conf 2004, Bangkok.
69. Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 23: 128-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=10737427>
70. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *AIDS* 2003, 17:2603-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14685054>
71. Nadler J, Gathe J, Pollard R, et al. Efficacy and safety of APV/RTV 600/100 mg BID compared to APV 1200 mg BID in ART-experienced and naive subjects: ESS40011. Abstract TuPeB4463, IX Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
72. Nieto-Cisneros L, Zala C, Fessel WJ, et al. Antiviral efficacy, metabolic changes and safety of atazanavir versus lopinavir/ritonavir in combination with NRTIs in patients who have experienced virological failure with prior PI-containing regimen(s): 24-week results from BMS AI424-043. Abstract 117, 2nd IAS 2003, Paris.
73. Noble S, Goa KL. Amprenavir: a review of its clinical potential in patients with HIV infection. *Drugs* 2000, 60:1383-410. <http://amedeo.com/lit.php?id=11152018>
74. Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 2003, 63:2555-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=14636077>
75. Noor MA, Parker RA, O'mara E, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS* 2004, 18:2137-2144. <http://amedeo.com/p2.php?id=15577646&s=hiv>
76. Piliero P, Cahn C, Pantaleo G, et al. Atazanavir: A once-daily protease inhibitor with a superior lipid profile: results of clinical trials beyond week 48. Abstract 706, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13827.htm>
77. Plosker GL, Scott LJ. Saquinavir: a review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. *Drugs* 2003, 63:1299-324. <http://amedeo.com/lit.php?id=12790697>
78. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002, 7:81-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=12212928>
79. Preston S, Piliero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13543.htm>
80. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003, 349: 2293-303. <http://amedeo.com/lit.php?id=14668455>
81. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS-232632, a highly potent HIV protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:2093-2099. Original-Artikel: <http://hiv.net/link.php?id=200>
82. Rodriguez AE, Johnson J, Bartlett JA, et al. Efficacy and safety of switch to GW433908/Ritonavir 200mg QD in subjects initiating therapy with amprenavir/ritonavir 200mg QD: ESS40001(CLASS). Abstract TuPeB4504, XV Int AIDS Conf 2004, Bangkok.
83. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2004, 35:22-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=14707788>
84. Roge BT, Katzenstein TL, Gerstoft J. Comparison of P-triglyceride levels among patients with HIV on randomized treatment with ritonavir, indinavir or ritonavir/saquinavir. *Scand J Infect Dis* 2001, 33:306-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=11345223>
85. Saag MS, Tebas P, Sension M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). *AIDS* 2001, 15:1971-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11600825>
86. Sanne I, Piliero P, Squires K, et al. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *J AIDS* 2003, 32:18-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=12514410>
87. Schmidt B. Cross-resistance to amprenavir in PI treated patients. Abstract 726, 7th CROI 2000, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/726.htm>
88. Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. *AIDS* 2003, 17:1258-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=12819531>
89. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing HAART. *AIDS* 2001, 15: 1019-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399984>
90. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2304-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=14668456>
91. Sham HL, Kempf DJ, Molla A, et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the HIV protease. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:3218-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=9835517>
92. Shulman N, Zolopa A, Havlir D, et al. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in HIV-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:3907-3916. <http://amedeo.com/lit.php?id=12435695>

93. Smith D, Hales G, Roth N, et al. A randomized trial of nelfinavir, ritonavir, or delavirdine in combination with saquinavir-SGC and stavudine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2001, 2:97-107. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590517>
94. Sommadossi JP. HIV protease inhibitors: pharmacologic and metabolic distinctions. *AIDS* 1999, 13 Suppl 1: S29-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546783>
95. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine, As Initial Therapy for Patients Infected With HIV. *J AIDS* 2004, 36: 1011-1019. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247553>
96. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 1155-1163. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>
97. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
98. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.
99. Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS* 2002, 16:1479-87. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131185>
100. Stevens RC et al. SOKRATES trials: characterizing evolution of protease inhibitor (PI) resistance during lopinavir/ritonavir (LPV/r) treatment. Abstract 779, 2nd IAS 2003, Paris.
101. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:2091-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15155205>
102. Van der Valk, Reiss P. Lipid profiles associated with antiretroviral drug choices. *Curr Opin Infect Dis* 2003, 16: 19-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=12821825>
103. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Hoetelmans RM, et al. The steady-state plasma pharmacokinetics of indinavir alone and in combination with a low dose of ritonavir in twice daily dosing regimens in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 1999, 13: F95-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10513637>
104. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003, 17:987-99. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700448>
105. Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. *HIV Med* 2002, 3:277-282. <http://amedeo.com/lit.php?id=12444946>
106. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002, 346:2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>
107. Wensing AM, Reedijk M, Richter C, Boucher CA, Borleffs JC. Replacing ritonavir by nelfinavir or nelfinavir/saquinavir as part of HAART leads to an improvement of triglyceride levels. *AIDS* 2001; 15:2191-3.
108. Wire MB, Ballow C, Preston SL, et al. Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. *AIDS* 2004, 18:897-907. <http://amedeo.com/lit.php?id=15060437>
109. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J AIDS* 2004, 36:684-692. <http://amedeo.com/lit.php?id=15167287>
110. Youle M, Gerstoft J, Fox Z et al. The final week 48 analysis of a phase IV randomised open label multicentre trial to evaluate safety and efficacy of lopinavir/ritonavir (400/100mg) vs saquinavir/ritonavir (1000/100mg bid) in adult HIV-1 infection: the MaxCMIN2 study. Abstract LB23, 2nd IAS 2003, Paris.

Ингибиторы проникновения

Процесс проникновения ВИЧ в клетку-мишень, то есть в лимфоцит CD4, состоит из трех основных этапов:

1. прикрепление ВИЧ к мембранному рецептору — молекуле CD4 (мишень для ингибиторов прикрепления),
2. взаимодействие ВИЧ с корецепторами (мишень для блокаторов корецепторов) и, наконец,
3. слияние ВИЧ с лимфоцитом (мишень для ингибиторов слияния).

Теоретически, на каждый этап проникновения можно воздействовать и заблокировать его. Существующие на сегодня три класса лекарственных средств — ингибиторы прикрепления, блокаторы корецепторов и ингибиторы слияния — объединены в группу ингибиторов проникновения. В 2003 году в Европе и США был лицензирован первый препарат этой группы — энфувиртид (Т-20). Работа над многочисленными новыми ингибиторами проникновения уже вышла на финишную прямую, хотя в ближайшие два года на рынке они не появятся. Подробнее об этом рассказывается в главе о перспективах ВААРТ на 2005–2006 годы.

Энфувиртид (Т-20, Фузеон®) — прообраз ингибиторов слияния. Это относительно крупный пептид из 36 аминокислот, и поэтому его необходимо вводить подкожно, как инсулин. Он связывается с промежуточной структурой белка внешней оболочки ВИЧ — gp41, который появляется на поверхности вируса, когда он сливается с мембраной клетки-мишени. В 2003 году энфувиртид был лицензирован в Европе и США в качестве средства лечения ВИЧ-инфекции у принимавших ранее антиретровирусные средства взрослых и детей старше 6 лет. Назначать его до сих пор желательно в рамках клинических испытаний, чтобы и дальше накапливать клинический опыт применения этого нового средства.

В одном из первых испытаний ВИЧ-инфицированным проводили монотерапию энфувиридом внутривенно. Эффект терапии оказался дозозависимым, а в группе получавших его в максимальной дозе 100 мг 2 раза в сутки вирусная нагрузка в среднем сократилась почти на $2 \log_{10}$ (в 100 раз) (Kilby, 1998). Первое исследование, в котором энфувирид вводили подкожно, тоже показало, что он обладает положительным дозозависимым эффектом. В нем участвовали 78 пациентов с весьма богатым анамнезом антиретровирусной терапии, а подкожное введение препарата осуществлялось либо с помощью носимого дозатора (такого же, как для введения инсулина), либо путем обычных подкожных инъекций 2 раза в сутки (Kilby, 2002). Тем не менее, эффективность терапии оказалась ниже, чем при внутривенном введении препарата: вирусная нагрузка сокращалась самое большее на $1,6 \log_{10}$ (примерно в 40 раз). В исследовании T20-205 70 пациентам, большинство из которых ранее получали ИП, энфувирид вводили подкожно по 50 мг 2 раза в сутки в течение 48 недель (Lalezari, 2000). По истечении этого срока вирусологический эффект сохранялся у трети пациентов, однако стало очевидно, что больше пользы энфувирид приносил тем больным, которые получали и другие новые антиретровирусные средства по схеме ВААРТ. Первое исследование II фазы (T20-206) окончательно доказало, что добавление энфувирида в качестве «монотерапии» особого эффекта не дает (Lalezari, 2002). Примерно у двух третей участников данного исследования наблюдались ограниченные реакции в месте инъекции (по большей части легкие). В остальном энфувирид в целом переносился хорошо.

Наконец, данные двух исследований III фазы позволили лицензировать энфувирид. Исследование TORO 1 («Сопоставление простого обновления схемы ВААРТ с включением в нее энфувирида») проводилось в Северной Америке и Бразилии. В него был включен 491 пациент с очень богатым анамнезом антиретровирусной терапии, причем у большинства ВИЧ обладал множественной лекарственной устойчивостью. В исследовании TORO 2 приняли участие 504 пациента из Европы и Австралии. В обоих исследованиях пациентам усовершенствовали схему ВААРТ и либо вводили в нее энфувирид (90 мг 2 раза в сутки, п/к), либо нет (Lalezari, 2003; Lazzarin, 2003). В исследовании TORO-1 сокращение вирусной нагрузки на фоне применения энфувирида было больше на $0,94 \log_{10}$ (в 8,7 раз), в исследовании TORO-2 — на $0,78 \log_{10}$ (в 6 раз). Вирусологический эффект сохранялся спустя 96 недель (Arasteh, 2004).

Следить за эффектом энфувирида необходимо с самого начала его применения — этого прежде всего требует его высокая цена. Если за 8–12 недель лечения этим средством вирусная нагрузка не снизится хотя бы на $1 \log_{10}$ (в 10 раз), большей пользы от него ожидать не следует и можно избавить пациента от необходимости делать подкожные инъекции дважды в сутки. Вводить двойную дозу энфувирида 1 раз в сутки тоже не рекомендуется. Хотя доза 180 мг 1 раз в сутки биологически эквивалентна стандартной дозе 90 мг 2 раза в сутки (по AUC), недавно была обнаружена тенденция к менее выраженному сокращению вирусной нагрузки при введении энфувирида в дозе 180 мг 1 раз в сутки. Безусловно, это свидетельствует о более низкой минимальной сывороточной концентрации энфувирида при его использовании в таком режиме (Thompson, 2004).

Открытиями исследований TORO-1 и TORO-2 стало то, что на фоне применения энфувирида возрастает частота лимфаденопатии и бактериальной пневмонии (она составляла 4,9:100 в год среди получавших энфувирид и только 0,6:100 в год среди тех, кто его не получал) (Lalezari, 2003). Кроме того, несколько чаще у получавших энфувирид отмечался сепсис, но в этом случае разница не была статистически значимой. Причина учащения инфекционных осложнений осталась невыясненной, хотя подозревают, что она кроется в способности энфувирида связываться с гранулоцитами.

Мутации устойчивости к энфувириду возникают относительно быстро, но судя по всему, они снижают биологическую приспособляемость ВИЧ (Lu, 2002). Сродство к энфувириду рецепторов ВИЧ, по видимому, не столь значительно, как полагали изначально. В исследованиях TORO-1 и TORO-2 было установлено, что причиной сниженной чувствительности к энфувириду служит короткая последовательность gp41, для формирования которой достаточно всего одной точечной мутации. С другой стороны, устойчивые к классическим препаратам ВААРТ (НИОТ, ННИОТ, ИП) вирусы к энфувириду оказываются чувствительными (Greenberg, 2003). Будучи крупным пептидом, энфувирид вызывает продукцию антител. Однако его эффективность от этого, по всей видимости, не падает (Walmsley, 2003).

Подведем итог. Больным со стабильно низкой вирусной нагрузкой и тем, у кого возможности «классической» ВААРТ не исчерпаны, назначать энфувирид не следует. В резервной же терапии, напротив, этот препарат представляется весьма перспективным. Результаты испытаний энфувирида с оценкой клинических исходов пока отсутствуют, но ожидать от него клинического успеха вполне логично. Математический анализ данных исследований TORO-1 и TORO-2 показал, что увеличение продолжительности жизни при добавлении энфувирида к обновленной схеме ВААРТ больше, чем при простом обновлении схемы ВААРТ, на 1,5 года (Hornberger, 2003). По-прежнему беспокойство вызывает высокая цена энфувирида: с его введением в схему ВААРТ стоимость лечения возрастает вдвое. Компания-производитель

утверждает, что энфувиртид — одно из самых сложных лекарственных средств, которые она когда-либо выпускала. Ситуация вряд ли изменится и с появлением разрабатываемого сегодня усовершенствованного препарата — ПЭГ-энфувиртида, который можно будет принимать раз в неделю.

Литература к разделу «Ингибиторы проникновения»

1. Arasteh K, Lazzarin A, Clotet B, et al. TORO: 96 week virological and immunological response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background. Abstract MoOrB1058, XV Int AIDS Conf 2004, Bangkok.
2. Greenberg ML, Melby T, Sista P, et al. Baseline and on-treatment susceptibility to enfuvirtide seen in TORO 1 and 2 to 24 weeks. Abstract 141, 10th CROI 2003, Boston. <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1687>
3. Hornberger J, Green J. Clinical prognosis of enfuvirtide in combination with an optimized background regimen among categories of baseline CD4+ cell count and HIV antiretroviral resistance. Abstract 478, 2nd IAS 2003, Paris.
4. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 1998, 4:1302-1307. <http://amedeo.com/lit.php?id=9809555>
5. Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:685-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167274>
6. Lalezari J, Cohen C, Eron J, and the T20-205 study group. Forty eight week analysis of patients receiving T-20 as a component of multidrug salvage therapy. Abstract LbPp116, XIII Int AIDS Conf 2000, Durban, South Africa.
7. Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D, et al. A week 48 assessment of a randomized, controlled, open-label phase II trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NNRTI-naïve patients infected with HIV-1. Abstract 418, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13592.htm>
8. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003, 348:2175-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12637625>
9. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003, 348:2186-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=12773645>
10. Lu J, Sista P, Cammack N, Kuritzkes D, et al. Fitness of HIV-1 clinical isolates resistant to T-20 (enfuvirtide). *Antiviral therapy* 2002, 7:S56
11. Thompson M, True A, Chiu Y. Pharmacokinetics, pharmacodynamic and safety assessment of QD versus BID dosing with enfuvirtide (ENF) in HIV-infected subjects. Abstract H-866, 44th ICAAC 2004, Washington.
12. Walmsley S, Henry K, Katlama C, et al. Lack of influence of gp41 antibodies that cross-react with enfuvirtide on the efficacy and safety of enfuvirtide in TORO 1 and TORO 2 Phase III trials. Abstract 558, 10th CROI 2003, Boston.

3. АРТ 2005–2006: будущее близкое и далекое

К. Хоффман, Ф. Малкахи

Сегодня в распоряжении врачей больше двух дюжин препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, однако потребность в новых лекарственных средствах продолжает расти. Это связано не только с распространением множественной лекарственной устойчивости в популяции ВИЧ. Дело в том, что АРТ имеет и другие серьезные недостатки: она дает отдаленные побочные эффекты и требует соблюдать режим терапии на протяжении десятилетий, ведь пока ВИЧ-инфекция не излечима. Все это настоятельно требует искать новые лекарственные средства — средства, которые проще принимать, к которым ВИЧ не сможет быстро выработать устойчивость и — прежде всего — которые были бы менее токсичны. Кроме того, ученые не отказались от мысли справиться с ВИЧ-инфекцией, так что новые средства должны быть мощнее тех, которыми лечат сегодня. Мы предлагаем вниманию читателя основанный на современных данных (по состоянию на декабрь 2004 г.), но не претендующий на полноту обзор новых лекарственных средств, которые, вероятно, вскоре войдут в клиническую практику.

Новые старые средства

Работа над некоторыми из уже применяемых сегодня в клинической практике лекарственных средств продолжается. Усилия ученых в первую очередь направлены на сокращение числа принимаемых таблеток, упрощение режима лечения и борьбу с побочными эффектами. В результате их работы появились новые средства, в том числе комбинированные. Часть из них уже готова к лицензированию.

Зерит, капсулы длительного действия (Зерит PRC™) — препарат ставудина в капсулах для приема раз в сутки. Ставудин в нем стабилен, не накапливается в организме и, судя по всему, реже вызывает полинейропатию, что может быть связано с более низкой максимальной сывороточной концентрацией. В двойном слепом рандомизированном клиническом испытании компании Bristol-Myers Squibb A1455-099 с участием почти 800 больных ставудин длительного действия (100 мг/сут) сравнивали с обычным ставудином (40 мг 2 раза в сутки). Оба препарата использовали в комбинации с ламивудином и эфавирензом. Через 48 недель разницы в эффекте лечения (числе лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузке) не наблюдалось, однако и частота полинейропатии была одинаковой (Baril, 2002). В декабре 2002 г. ставудин длительного действия был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). Однако до сих пор (до декабря 2004 г.) он не продается и не распространяется через программы расширенного доступа. Предположительно, препарат будет выпущен в капсулах по 37,5, 50, 75 и 100 мг. Пациентам весом более 60 кг его будут назначать по 100 мг/сут, меньше 60 кг — по 75 мг/сут. В настоящее время предпринимаются новые попытки усовершенствовать ставудин, меняя строение его молекулы. Данные исследований *in vitro* свидетельствуют, что можно найти родственные ставудину соединения, которые будут давать меньше побочных явлений и, вероятно, обладать большей эффективностью (Haraguchi, 2003; Dutschman, 2004).

Нелфинавир, 625 мг — новый препарат, одобренный в США в апреле 2003 г. В этом виде нелфинавир достаточно назначать по 2 таблетки 2 раза в сутки. По данным одного исследования, нелфинавир по 625 мг лучше переносится — прежде всего, реже вызывает желудочно-кишечные нарушения. Это удивительно, поскольку на фоне его приема сывороточная концентрация нелфинавира примерно на 30% выше, чем при использовании старой лекарственной формы (Johnson, 2003; Kaeser, 2003). Если эти данные подтвердятся, роль нелфинавира в АРТ возрастет, тем более что в остальном он переносится хорошо.

Калетра™, таблетки — новая форма выпуска Калетры. Хотя других сведений на этот счет нет, производитель Калетры компания Abbott полагает, что таблетированная Калетра появится на рынке в 2005 г. и заменит препарат в мягких капсулах. Новая лекарственная форма позволит назначать препарат всего по 2 таблетки 2 раза в сутки. Кроме того, Калетру больше не надо будет хранить холодильнике.

Комбинированные препараты

В августе 2004 г. FDA были одобрены два комбинированных средства: Трувада™ и Кивекса™. Они, безусловно, расширят возможности АРТ, поскольку оба позволяют значительно сократить число принимаемых таблеток во многих схемах (их назначают по 1 таблетке в сутки). В 2004 г. компании Gilead, Bristol-Myers Squibb и Merck заявили о выпуске нового комбинированного средства, включающего эмтрицитабин, тенофовир и эфавиренз. Однако это произойдет не раньше, чем через год или два. Судя по опыту

Африки и Таиланда, производить комбинированные препараты не так уж сложно. Результаты же их применения во многих схемах уже можно назвать многообещающими (Laurent, 2004).

Кивекса™ (в США: Эпзиком™) — препарат компании GlaxoSmithKline, включающий 600 мг абакавира (Зиаген™) и 300 мг ламивудина (Эпивир™). Судя по всему, компания GlaxoSmithKline, в виду скорого истечения срока патента на зидовудин (в 2005 г.), ищет ему замену. Подтверждением тому служат необычайно крупные исследования комбинации абакавира с ламивудином. Некоторые из них показали, что эта базовая комбинация НИОТ по крайней мере не уступает комбинации зидовудина с ламивудином (препарату Комбивир™). По данным исследования ZODIAC, абакавир допустимо принимать раз в сутки (Gazzard, 2003). О сопоставимости эффекта комбинации абакавир + ламивудин и Комбивира™ свидетельствуют также данные исследования CNA30024 (De Jesus, 2004). Исследование ABCD, в свою очередь, показало, что комбинации абакавир + ламивудин и ставудин + ламивудин обладают одинаковой вирусологической эффективностью, но частота липодистрофии на фоне приема комбинации абакавир + ламивудин ниже (Podzamczek, 2004). Главное преимущество Кивексы™ — возможность приема раз в сутки. Назначая этот препарат, важно помнить, что в него входит абакавир — лекарственное средство, способное спровоцировать тяжелую аллергическую реакцию. Больных необходимо об этом предупреждать. Кроме того, сложности могут возникнуть при сочетании Кивексы™ с ННИОТ (невирапином или эфавирензом). Дело в том, что сыпь, возникающую на фоне приема ННИОТ, часто трудно отличить от аллергии на абакавир, а неверно истолкованный побочный эффект чреват ненужной отменой препарата и сокращением возможностей выбора лекарственных средств.

Трувада™ — препарат компании Gilead, содержащий 300 мг тенофовира (Вирид™) и 200 мг эмтрицитабина (Эмтрива™). Зеленый свет этому препарату был дан FDA в августе 2004 г., судя по всему, на основании предварительных данных исследования 934, которое проводилось в Европе и США среди пациентов, ранее не получавших антиретровирусных средств. В нем неслепым методом сравнивали комбинации тенофовир + эмтрицитабин и зидовудин + ламивудин (комбинированный препарат Комбивир™) — обе в сочетании с эфавирензом. Как показал анализ данных о всех включенных в исследование пациентах, из 509 участников исследования вирусная нагрузка ниже 50 мл^{-1} была достигнута у 73% получавших тенофовир + эмтрицитабин и у 65% получавших Комбивир™ (Gazzard, 2004). Разница оказалась статистически значимой ($p = 0,038$), хотя во многом объяснялась худшей переносимостью Комбивира™: в группе получавших тенофовир + эмтрицитабин лечение из-за побочных эффектов прекратили всего 3% больных, тогда как в группе получавших Комбивир™ — 9%. Отмена Комбивира™ чаще всего была обусловлена анемией (отмечено не менее 14 случаев тяжелой анемии) и желудочно-кишечными нарушениями.

Литература к разделам «Новые старые средства» и «Комбинированные препараты»

1. Baril J. G., Pollard R. B., Raffi F. M. et al. Stavudine extended/prolonged release (XR/PRC) vs. stavudine immediate release in combination with lamivudine and efavirenz: 48 week efficacy and safety. Abstract LbPeB9014, 14th Int AIDS Conf, 2002, Barcelona.
2. Bittner B., Saifulanwar, Bakhtyari et al. A new saquinavir 500 mg film-coated tablet is bioequivalent to saquinavir 200 mg hard capsules when boosted with twice-daily ritonavir in healthy volunteers. Abstract 280, 7th Int Congress Drug Ther HIV Inf, 2004, Glasgow.
3. DeJesus E., Herrera G., Teofilo E. et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. Clin Infect Dis, 2004, 39:1038-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472858>
4. Dutschman G. E., Grill S. P., Gullen E. A. et al. Novel 4'-substituted stavudine analog with improved anti-HIV activity and decreased cytotoxicity. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48:1640-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15105115>
5. Gazzard B., DeJesus E., Campo R. et al. The combination of tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) has significantly greater response vs fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV in antiretroviral naïve patients: a 24 week preliminary analysis. Abstract H1137c, 44th ICAAC, 2004, Washington.
6. Gazzard B. G., DeJesus E., Cahn P. et al. Abacavir once daily (OAD) plus lamivudine (3TC) OAD in combination with efavirenz OAD is well-tolerated and effective in the treatment of antiretroviral therapy naïve adults with HIV-1 infection: ZODIAC Study-CNA30021. Abstract H-1722b, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
7. Haraguchi K., Takeda S., Tanaka H. et al. Synthesis of a highly active new anti-HIV agent 2',3'-didehydro-3'-deoxy-4'-ethynylthymidine. Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13:3775-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=14552777>
8. Hijazi Y., Riek M., Gaudeul-Erhard E., Grange S. Saquinavir 500 mg tablet, a new formulation, has similar bioavailability to Invirase 200 mg capsule for healthy volunteers at 1000/100 mg BID dosing with ritonavir. Abstract 534, 2nd IAS, 2003, Paris.
9. Johnson M., Nieto-Cisneros L., Horban A. et al. Viracept (Nelfinavir) 625 mg film-coated tablets: investigation of safety and gastrointestinal tolerability of this new formulation in comparison with 250 mg film-coated tablets (Viracept) in HIV patients. Abstract 548, 2nd IAS, 2003, Paris.
10. Kaeser B., Akintola D. J., Saifulanwar A. et al. Improved gastrointestinal tolerability of Roche nelfinavir 625 mg film-coated tablets. Abstract 6.4, 4th Int Worksh Clin Pharma HIV Ther, 2003, Cannes.
11. Laurent C., Kouanfack C., Koulla-Shiro S. et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. Lancet, 2004, 364:29-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234853>
12. Podzamczek D., Ferre E., Sanchez P. et al. Toxicity and Efficacy of 3TC/EFV Associated with Stavudine or Abacavir in Antiretroviral-naïve Patients: 48-week Results of a Randomized Open and Multicenter Trial (ABCDE Study). Abstract 716, 11th CROI, 2004, San Francisco.

Новые НИОТ

С тех пор, как работа над аналогом гуанозина амдоксовиром (DAPD) прекращена, все надежды обращены к аналогам цитидина. На сегодня самыми перспективными средствами представляются элвудитабин, реверсет и SPD-754. Похоже, они не приносят серьезного вреда митохондриям. Кроме того, все эти средства активны в отношении вируса гепатита В. Недостатком аналогов цитидина может стать невозможность их сочетания с ламивудином, который относится к той же группе средств, поскольку в этом случае вполне вероятно снижение эффективности лечения.

Элвудитабин (АСН-126,433) — НИОТ, разработанный компанией Achillion Pharmaceuticals. Это энантиомер реверсета (DPC 817) с формулой β -L-2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидро-5-фторцитидин (β -L-d4FC). Элвудитабин активен в отношении ВИЧ и вируса гепатита В. Исследования *in vitro* показали, что он сохраняет антиретровирусную активность даже при наличии многочисленных мутаций устойчивости к НИОТ (Fabryski, 2003). Помимо прочего, элвудитабин привлекателен тем, что мало влияет на митохондрии и обладает очень большим периодом полужизни (Dunkle, 2001). В настоящее время это новое средство проходит клинические испытания II фазы среди ВИЧ-инфицированных и больных гепатитом В. Небольшое двойное слепое исследование показало, что в присутствии штаммов ВИЧ с мутацией M184V элвудитабин за 28 суток позволяет снизить вирусную нагрузку на $0,7\text{--}0,8 \log_{10}$ (примерно в 5–6 раз). Однако это исследование пришлось прекратить досрочно, поскольку у 6 из 56 больных на фоне приема элвудитабина в дозе 100 мг/сут развилась лейкопения (Dunkle, 2003). У нескольких больных наблюдалась сыпь. Теперь предстоит подобрать дозу препарата, чтобы он, сохранив активность, оказывал менее выраженное побочное действие — возможно, в итоге его будут назначать раз в неделю (Stypinski, 2004).

Реверсет (ранее DPC 817) — новый аналог цитидина для приема внутрь (β -D-2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидро-5-фторцитидин или D-D4FC), обладающий большим периодом полужизни. Судя по всему, реверсет прекрасно работает при устойчивости к ламивудину и зидовудину (Shinazi, 2002). Первые исследования DPC 817 проводились компаниями Dupont и Bristol-Myers Squibb, сегодня над реверсетом работает компания Pharmasset (Murphy, 2003). Уже получены первые — достаточно хорошие — результаты применения реверсета у людей (Stuyver, 2004). Монотерапия в дозах 50, 100 и 200 мг 1 раз в сутки у 24 не получавших ранее антиретровирусных средств больных за 10 суток позволила сократить вирусную нагрузку примерно на $1,7 \log_{10}$ (в 50 раз). У 87,5% больных вирусная нагрузка не достигала 400 мл^{-1} (Murphy, 2004). Кроме того, реверсет включали в неэффективную схему АРТ. В результате вирусная нагрузка существенно сокращалась даже при наличии лекарственной устойчивости. Так, через 10 дней у 8 пациентов вирусная нагрузка сократилась примерно на $0,8 \log_{10}$ (в 6 раз), хотя при наличии нескольких мутаций устойчивости к аналогам тимидина (ТАМ) результат был гораздо скромнее (Murphy, 2004). В настоящее время реверсет проходит клинические испытания фазы II.

SPD-754 (ранее — BCH-10652) — гетероциклический аналог цитидина компании Shire BioChem. Первый рацемат SPD-754 был разработан компанией BioChem Pharma и назывался BCH-10652 (dOTC — 2'-дезокси-3'-окса-4'-тиоцитидин). По химической структуре SPD-754 похож на ламивудин (Taylor, 2000; Bethell, 2002). В экспериментах *in vitro* он проявляет активность в отношении вирусов с самыми разными ТАМ. Его активность мало меняется в присутствии 1–5 разных мутаций устойчивости к НИОТ. В связи с этим SPD-754 способен помочь больным, у которых в популяции ВИЧ имеются множественные мутации устойчивости к НИОТ. В первом контролируемом клиническом испытании, проводившемся среди 63 больных, монотерапия SPD-754 за 10 дней в зависимости от дозы позволила сократить вирусную нагрузку на $1,18\text{--}1,65 \log_{10}$ (в 15–45 раз) — исключительный результат для НИОТ (Cahn, 2003). Плюс ко всему, SPD-754 хорошо переносится и обладает очень высокой биодоступностью при приеме внутрь (Francis, 2003).

А как же отдаленные побочные эффекты? У обезьян через 52 недели отмечались лишь незначительные кожные проявления, в основном — гиперпигментация. Таким образом, SPD-754 гораздо менее токсичен, чем его предшественник BCH-10652, который у всех получавших его обезьян провоцировал тяжелые дегенеративные изменения кожи. Тем не менее, основания для тревоги все же есть (Locas, 2004). У SPD-754 нашлись другие недостатки: его внутриклеточная концентрация в присутствии ламивудина и эмтрицитабина резко падает (вероятно, в силу конкурентного взаимодействия). Следовательно, сочетать SPD-754 с аналогами цитидина (ламивудином, эмтрицитабином и другими), судя по всему, нежелательно (Bethell, 2004). Компания Shire BioChem работает также с производными SPD-754: SPD-756 (BCH-13520) и SPD-761. Однако разработка этих препаратов существенно отстает и, возможно, прекратится вовсе, поскольку в последнее время о них почти ничего не слышно.

Фосфазид (Никавир) — очень похожий на зидовудин НИОТ. Основная работа над ним проводится в России. По данным исследования в небольшой группе пациентов, через 12 недель монотерапии фосфа-

зидом (в дозе 400 мг/сут) вирусная нагрузка сократилась в среднем на $0,7 \log_{10}$ (в 5 раз). Фосфазид, как и родственный ему зидовудин, нуждается в дополнительной активации. В присутствии мутации D67N его эффективность сокращается (Machado, 1999). Одно небольшое исследование показало, что фосфазид эффективен в комбинации с диданозином и невирапином (Kravtchenko, 2000), другое подтвердило его действенность в сочетании с диданозином и саквинавиром (Sitdykova, 2003). Сложно сказать, лучше ли фосфазид зидовудина. Предполагалось, что он будет легче переноситься, однако доказательств тому пока нет. Возможно, дальнейшие исследования предоставят данные, на основании которых фосфазид будет одобрен к применению в Европе и США.

Рацивир — еще один аналог цитидина, разработанный, как и реверсет, компанией Pharmasset (Otto, 2003). Он очень похож на эмтрицитабин и представляет собой смесь собственно эмтрицитабина с его энантиомером. После двух недель его применения в комбинации со ставудином и эфавирензом был получен хороший вирусологический эффект. Предстоит выяснить, проявит ли он себя так же хорошо в клинических испытаниях I и II фаз и обладает ли он преимуществами перед эмтрицитабином.

Аловудин (MIV-310, FLT) является аналогом тимидина. В 1980-х гг. компания Lederle начала исследования этого препарата, однако вскоре прекратила их, в основном из-за того, что препарат подавлял кроветворение. Затем права на аловудин купила шведская компания Medivir, а в 2003 г. — компания Boehringer Ingelheim, и сегодня он переживает второе рождение, поскольку, судя по всему, активен в отношении устойчивых к НИОТ штаммов ВИЧ (Kim, 2001). Кроме того, аловудин, видимо, можно назначать раз в сутки. В группе из 15 пациентов, у которых в среднем имелось 6 мутаций устойчивости к НИОТ, дополнение схемы лечения аловудином позволило существенно сократить вирусную нагрузку: у 11 пациентов, не принимавших ставудин, за 4 недели она снизилась на $1,88 \log_{10}$ (в 75 раз) (Katlama, 2004). Сначала аловудин назначали в дозе 20 мг, и он часто давал побочные эффекты, но, возможно, дозу допустимо сократить до 7,5 мг. В настоящее время проводится исследование по подбору дозы аловудина у больных с множественной устойчивостью к НИОТ.

Стампидин — НИОТ, разработанный в американском Институте Паркера Хьюза. Этот препарат похож на ставудин, а по данным исследований *in vitro* мощнее зидовудина в 100 раз (Uckun, 2002). Кроме того, он активен в отношении штаммов ВИЧ, несущих до пяти ТАМ. Выраженный эффект был получен в экспериментах на кошках, зараженных вирусом иммунодефицита кошек (ВИК). Эти данные стали предметом бурного обсуждения в интернете, однако будет ли результат применения стампидина у людей столь же впечатляющим, узнать только предстоит (Uckun, 2003). Последние месяцы в основном обсуждается возможность применения этого препарата в качестве антимикробного средства (D'Cruz, 2004).

Амдоксовир (DAPD) — аналог гуанозина, который в организме превращается в высокоактивный диоксолан гуанозин (DXG). Амдоксовир хорошо проявил себя в отношении устойчивых к зидовудину и ламивудину штаммов ВИЧ (Corbett, 2001). Однако в 2004 г. клинические испытания показали, что он пагубно действует на хрусталик (Thompson, 2003). На этом работа с амдоксовиром была завершена, и контракты с двумя американскими университетами на его лицензионные испытания были разорваны. Тем не менее, амдоксовир еще может воскреснуть — если продолжить исследования захотят другие университеты...

GS 7340 — НТИОТ (нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы), предшественник тенофовира. Он был разработан компанией Gilead в процессе усовершенствования тенофовира с целью повысить его внутриклеточную концентрацию (Lee, 2002). Эксперименты на животных показали, что концентрация GS 7340 в лимфоузлах чрезвычайно высока. Это позволяет надеяться на более выраженный антиретровирусный эффект. В настоящее время проводятся исследования по подбору дозы. Данных пока мало.

Аутсайдеры. Ниже перечислены НИОТ, которые больше не применяют и не изучают.

- Адефовир дипивоксил компании Gilead — малоактивен в отношении ВИЧ, нефротоксичен.
- Лоденозин (FddA) компании US Bioscience — разработка прекращена в 1999 г. в связи с тяжелым побочным действием на почки и печень.
- dOTC компании BioChem Pharma — токсичен у обезьян.
- Лобукавир компании Bristol-Myers Squibb — обладает канцерогенностью.

Литература к разделу «Новые НИОТ»

1. Bethell R., Adams J., De Muys J. et al. Pharmacological evaluation of a dual deoxycytidine analogue combination: 3TC and SPD754. Abstract 138, 11th CROI, 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/138.htm>
2. Bethell R. C., Allard B., De Muys J. M. et al. BCH-13520, a new heterosubstituted nucleoside analogue, is an effective inhibitor of drug-resistant HIV-1. Abstract 386, 9th CROI, 2002, Seattle. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13340.htm>

3. Cahn P., Lange J., Cassetti I. et al. Anti HIV-1 activity of SPD754 a new NRTI: results of a 10 day monotherapy study in treatment naive HIV patients. Abstract LB15, 2nd IAS 2003, Paris.
4. Calvez V., Tubiana R., J. Ghosn et al. MIV-310 reduces markedly viral load in patients with virological failure despite multiple-drug therapy: results from a 4-week Phase II study. *Antiviral Ther*, 2002; 7:S4.
5. Corbett A. H., Rublein J. C. DAPD. *Curr Opin Investig Drugs*, 2001, 2:348-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11575703>
6. D'Cruz O. J., Uckun F.M. Stampidine is a potential nonspermicidal broad-spectrum anti-HIV microbicide. *Fertil Steril*, 2004, 1:831-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=15019817>
7. Dunkle L. M., Gathe J. C., Pedevillano D. E. et al. Elvucitabine: potent antiviral activity demonstrated in multidrug-resistant HIV infection. *Antiviral Therapy*, 2003, 8:S5.
8. Dunkle L. M., Oshana S. C., Cheng Y. C. et al. ACH-126,443: a new nucleoside analog with potent activity against wild type and resistant HIV-1 and a promising pharmacokinetic and mitochondrial safety profile. Abstract 303, 8th CROI, 2001, Chicago. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/303.htm>
9. Fabrycki J., Zhao Y., Wearne J. et al. In vitro induction of HIV variants with reduced susceptibility to elvucitabine (ACH-126,443, beta-L-Fd4C). *Antiviral Therapy*, 2003, 8:S8.
10. Francis R. J., Lanclos L., Shiveley L., Sawyer J. Pharmacokinetics of SPD-754, a new cytidine analog in healthy volunteers. Abstract 528, 2nd IAS, 2003, Paris.
11. Katlama C., Ghosn J., Tubiana R. et al. MIV-310 reduces HIV viral load in patients failing multiple antiretroviral therapy: results from a 4-week phase II study. *AIDS*, 2004, 18:1299-304. <http://amedeo.com/lit.php?id=15362662>
12. Kim E. Y., Vrang L., Oberg B., Merigan T. C. Anti-HIV type 1 activity of 3'-fluoro-3'-deoxythymidine for several different multidrug-resistant mutants. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2001, 17:401-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11282008>
13. Kravtchenko A. V., Salamon G. G., Serebrovskaya L. V. et al. The first experience of HAART with phosphazid + didanosine + nevirapine in HIV-infected patients in Russia. Abstract 3, 5th Int Conf Drug Therapy, 2000, Glasgow, Scotland.
14. Lee M., He G., Mulato A. et al. In vivo and in vitro characterization of gs 7340, an isopropylalaninyl phenyl ester prodrug of tenofovir; selective intracellular activation of gs 7340 leads to preferential distribution in lymphatic tissues. Abstract 384, 9th CROI, 2002, Seattle. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13864.htm>
15. Locas C., Ching S., Damment S. Safety profile of SPD754 in cynomolgus monkeys treated for 52 weeks, Abstract 527, 11th CROI, 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/527.htm>
16. Machado J., Tsoukas C., Salomon H. et al. Antiviral activity and resistance profile of phosphazid - a novel prodrug of AZT. Abstract 594, 6th CROI, 1999, Chicago.
17. Murphy R. L., Schürmann D., Beard A. et al. Potent anti-HIV-1 activity of Reverset™ following 10 days of monotherapy in treatment-naïve individuals. Abstract MoOrB1056, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
18. Murphy R. L., Schürmann D., Kravec I. et al. Pharmacokinetics, safety and antiviral activity of the nucleoside reverset following single doses in HIV-1 infected patients. Abstract 545, 2nd IAS, 2003, Paris.
19. Otto M. J., Arasteh K., Kreckel P. et al. Sustained anti-HIV-1 effect of racivir combined with D4T and sustiva following a 14-day treatment of infected volunteers. Abstract 552, 10th CROI, 2003, Boston.
20. Schinazi R. F., Mellors J., Bazmi H. et al. DPC 817: a cytidine nucleoside analog with activity against zidovudine- and lamivudine-resistant viral variants. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46:1394-401. <http://amedeo.com/lit.php?id=11959574>
21. Sitdykova Y. R., Serebrovskaya L. V., Kravchenko A. V. Immune reconstitution on treatment of HIV-infected patients with phosphazid, didanosine and saquinavir/ritonavir once daily in Russia. Abstract 2.7/1. 9th EACS, 2003, Warsaw, Poland.
22. Stuyver L. J., McBrayer T. R., Schurmann D. et al. Potent antiviral effect of reverset in HIV-1-infected adults following a single oral dose. *Antivir Ther*, 2004, 9:529-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=15456084>
23. Stypinski D., Pottage Jr C. C., Gustavson L. M., Gorski H. A., Lavigne J., Ducharme M. P. Optimization of the therapeutic index of elvucitabine through PK/PD modeling. Abstract 5.5, 5th Int Worksh Clin Pharm HIV Ther, 2004, Rom.
24. Taylor D. L., Ahmed P. S., Tyms A. S., et al. Drug resistance and drug combination features of the HIV inhibitor, BCH-10652 ((+/-)-2'-deoxy-3'-oxa-4'-thiocytidine, dOTC). *Antivir Chem Chemother*, 2000, 11:291-301. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950391>
25. Thompson M., Richmond G., Kessler M. et al. Preliminary results of dosing of amdoxovir in treatment-experienced patients. Abstract 554, 10th CROI, 2003, Boston.
26. Uckun F. M., Chen C. L., Samuel P. et al. In vivo antiretroviral activity of stampidine in chronically feline immunodeficiency virus-infected cats. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003; 47:1233-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=12654652>
27. Uckun F. M., Pendergrass S., Venkatachalam T. K., Qazi S., Richman D. Stampidine is a potent inhibitor of zidovudine- and nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor-resistant primary clinical HIV type 1 isolates with thymidine analog mutations. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46:3613-3616. <http://amedeo.com/lit.php?id=12384373>

Новые ННИОТ

Новые средства, во всем повторяющие своих предшественников, никому не нужны — для ННИОТ этот закон жестче, чем для других антиретровирусных средств. Множество новинок уже забыто (см. ниже), а путь к одобрению ННИОТ особенно долог и труден, хотя разработка их обходится относительно дешево. Новых ННИОТ на рынке не появлялось с 1998 г., когда к применению был одобрен эфавиренз. Тем не менее, учитывая распространение устойчивости к ННИОТ, потребность в новых средствах этой группы стоит крайне остро.

Этравирин (ТМС 125), возможно, наиболее перспективен. Этот ННИОТ второго поколения относится к аналогам пиримидиновых нуклеозидов (диарилпиримидинов) и активен как в отношении диких штаммов ВИЧ, так и почти всех штаммов с классическими мутациями устойчивости к ННИОТ (в частности, K103N, Y181C). В клиническом испытании I/II фаз этравирин у нелеченных пациентов всего за неделю позволил сократить вирусную нагрузку в среднем на 2,0 log₁₀ (в 100 раз) (Gruzdev, 2003). Клиническое испытание II фазы проходило среди 16 больных, которые долгое время получали одну и ту же схему

АРТ, в результате чего у большинства вирус приобрел несколько мутаций устойчивости к ННИОТ. Через 7 дней лечения этравиром (в дозе 900 мг 2 раза в сутки) вирусная нагрузка сократилась в среднем на $0,9 \log_{10}$ (в 8 раз), а у некоторых больных — на $1,7 \log_{10}$ (в 50 раз) (Gazzard, 2003; Sankatsing, 2003). По истечении данного контрольного срока вирусная нагрузка продолжала падать. Исследования показали, что препарат хорошо переносится. Он обладает длительным периодом полужизни и метаболизируется в печени. Хотя первые фармакокинетические данные свидетельствуют о неблагоприятных взаимодействиях этравирин с ИП (особенно с индинавиром и саквинавиром), он, похоже, превращается в мощный и многообещающий препарат, поскольку ВИЧ с трудом приобретает к нему устойчивость. Судя по всему, это объясняется тем, что этравирин, будучи аналогом диарилпиримидинов, обладает очень гибкой пространственной структурой, которая позволяет ему связываться с обратной транскриптазой ВИЧ-1. Следовательно, мутации в области связывания обратной транскриптазы с трудом влияют на способность препарата присоединяться к ней и на его активность (Das, 2004). Будем надеяться на лучшее. Пока опыт применения этравирин невелик, а продолжительность лечения им обычно не превышала двух недель, так что говорить о его побочном действии пока рано. Логично полагать, что оно будет в целом таким же, как у эфавиренза и других ННИОТ (дурнота, сыпь).

Капавирин (AG1549, ранее S-1153) — относительно хорошо изученный ННИОТ. Он был разработан компанией Shionogi Pharmaceuticals (Fujiwara, 1998) и затем продан компании Pfizer/Agouron. Исследования *in vivo* показали, что капавирин эффективен при наличии мутации K103N (Wolfe, 2001; Gewurz, 2004), в связи с чем представляется весьма перспективным средством борьбы с устойчивыми к ННИОТ штаммами ВИЧ. В 2001 г., после того как в экспериментах на собаках применение высоких доз капавирин привело к необычно высокой частоте васкулита, компания Agouron остановила все клинические испытания II и III фаз. Однако исследования безопасности капавирин доказали, что у людей он такого побочного эффекта не дает (Hawley, 2002), и работа над ним была возобновлена. Предполагается, что капавирин будут использовать в дозе 700 мг 2 раза в сутки. Метаболизм капавирин, как и метаболизм ИП, осуществляется с участием изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). В связи с этим следует ожидать многочисленных лекарственных взаимодействий — этот вопрос тщательно изучается в настоящее время. Вероятно, при включении капавирин в схемы ВААРТ потребуется повышать дозу лопинавира/ритонавира (Vu, 2004). Кроме того, эффект капавирин, вероятно, недолговечен. В исследовании среди 36 больных с устойчивостью к ННИОТ капавирин позволил сократить вирусную нагрузку ниже 400 мл^{-1} , но через 28–34 месяца этот эффект сохранялся лишь у 16 больных (Hammond, 2003). У шести из оставшихся 20 больных была отмечена вирусологическая неудача лечения, а пятеро прекратили прием препарата из-за побочных эффектов.

Каланолид А — ННИОТ, над которым компания Sarawak MediChem Pharmaceuticals работает с 1997 г. Это необычное средство природного происхождения было получено из растений влажных тропических лесов Малайзии. Прежде всего, каланолид А активен в отношении штаммов с классическими мутациями устойчивости к ННИОТ (в частности, Y181C), но эффективен и при наличии мутации K103N (Quan, 1999). В исследованиях среди здоровых добровольцев показана хорошая переносимость препарата (Creagh, 2001). По данным двойного слепого рандомизированного контролируемого клинического испытания среди ВИЧ-инфицированных больных, каланолид А за 14 суток позволяет снизить вирусную нагрузку на $0,81 \log_{10}$ (примерно в 6,5 раз) (Sherer, 2000). Судя по сведениям, помещенным на сайте компании-разработчика, клинические испытания фаз II и III запланированы на 2004–2005 гг., однако больше никаких данных на этот счет до сих пор нет. Такая неторопливость заставляет сомневаться в том, что работа над этим препаратом когда-нибудь завершится.

GW5634 — бензофеноновый ННИОТ второго поколения, полученный в результате работы над препаратами GW8248 и GW8635, недостатком которых была низка биодоступность при приеме внутрь (Burnette, 2003; Schaller, 2003). GW5634 является предшественником GW8248 и в исследованиях *in vitro* обладает высокой активностью в отношении устойчивых к ННИОТ штаммов ВИЧ (Freeman, 2003; Romines, 2003; Hazen, 2003). В то же время, установлено, что ВИЧ формирует мутации устойчивости непосредственно к GW5634 (V106I, P236L, E138KL). Это означает, что ВИЧ сможет противостоять как GW8248, так и GW5634. В настоящее время GW 5634 проходит клинические испытания фазы I.

Аутсайдеры. Ниже перечислены ННИОТ, которые больше не применяют и не изучают.

- Атевирдин — компания Upjohn отдала предпочтение делавирдину (интересно, верно ли это решение?).
- DPC 083 (BMS-561390) – разработка прекращена в мае 2003 г. в связи с неудовлетворительными результатами исследований фармакокинетики и безопасности.

- DPC 961 – в исследованиях среди здоровых добровольцев провоцировал суицидальные мысли; будущее похожего на DPC 961 препарата DPC 963 остается неясным.
- Эмивирин (EMV, MKC-442, Коактинон) – компания Triangle достаточно долго работала с этим препаратом, но его активность так и осталось низкой; разработка прекращена в 2002 г.
- GW420867X – слишком велик диапазон перекрестной устойчивости, привычный спектр побочного действия, никаких преимуществ: типичный ни чем не отличающийся от других ННИОТ.
- GW8248 компании GlaxoSmithKline — низкая биодоступность.
- HBY-097 компании Hoechst-Bayer — выраженные побочные эффекты.
- Ловирид компании Janssen Pharmaceuticals — относительно далеко продвинувшиеся клинические испытания (исследование CAESAR) показали недостаточную эффективность.
- MIV-150 компании Medivir/Chiron — низкая биодоступность, продолжается разработка в качестве антимикробного средства.
- PNU142721 компании Pharmacia & Upjohn — вызывает те же мутации устойчивости, что и эфавиренз.
- TMC120 (дапивириин) компании Tibotec — низкая биодоступность при приеме внутрь, уступает препарату TMC125.

Литература к разделу «Новые ННИОТ»

1. Bu H. Z., Pool W. F., Wu E. Y., Raber S. R., Amantea M. A., Shetty B. V. Metabolism and excretion of capravirine, a new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, alone and in combination with ritonavir in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32:689-98. <http://hiv.net/link.php?id=15205383>
2. Burnette M., Marr H., Owens B., Wheelan P., Moore K. Interspecies pharmacokinetics and scaling of GW8248, a novel non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor, and its prodrug GW5634. Abstract F-1837, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
3. Creagh T., Ruckle J. L., Tolbert D. T. et al. Safety and pharmacokinetics of single doses of (+)-calanolide A, a novel, naturally occurring nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, in healthy, HIV-negative human subjects. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45:1379-86. <http://aac.asm.org/cgi/content/full/45/5/1379?view=full&pmid=11302799>
4. Das K., Clark A. D. Jr., Lewi P. J. et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *J Med Chem*, 2004, 47: 2550-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115397>
5. Freeman G., Romines K., Chanet J. et al. Novel benzophenone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with unique drug resistance profiles. Abstract 538, 2nd IAS, 2003, Paris. *Antiviral Therapy* 8: S328.
6. Fujiwara T., Sato A., el-Farrash M. et al. S-1153 inhibits replication of known drug-resistant strains of HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42:1340-5. Original-Artikel <http://hiv.net/link.php?id=1995>
7. Gazzard B. G., Pozniak A. L., Rosenbaum W. et al. An open-label assessment of TMC 125 — a new, next-generation NNRTI, for 7 days in HIV-1 infected individuals with NNRTI resistance. *AIDS*, 2003, 17:F49-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=14685068>
8. Gewurz B. E., Jacobs M., Proper J. A., Dahl T. A., Fujiwara T., Dezube B. J. Capravirine, a nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor in patients infected with HIV-1: a phase 1 study. *J Infect Dis*, 2004, 190:1957-1961. <http://hiv.net/link.php?id=15529260>
9. Gruzdev B., Rakhmanova A., Doubovskaya E. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naive, HIV-1 infected subjects. *AIDS*, 2003, 17: 2487-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=14600520>
10. Hammond J. L., Amantea M., Raber S. et al. Long-term virologic response to capravirine in HIV-infected, NNRTI-experienced patients. Abstract 871, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
11. Hawley P., Diniz-Piraino S., Paxton W. et al. Absence of risk of vasculitis in a HIV population taking capravirine-results of an active monitoring plan. Abstract TuPeB4549, XIV Int AIDS Conference, 2002, Barcelona.
12. Hazen R. J., Harvey R., Ferris R. et al. Characterization of the anti-HIV-1 activity of GW8248 in combination with other anti-retroviral drugs and in vitro selection for resistance. Abstract 445, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
13. Quan Y., Motakis D., Buckheit R. Jr. et al. Sensitivity and resistance to (+)-calanolide A of wild-type and mutated forms of HIV-1 reverse transcriptase. *Antiviral Therapy*, 1999, 4:203-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10723499>
14. Romines K., St. Clair M., Hazen R. et al. Antiviral characterization of GW8248, a novel benzophenone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Abstract 535, 2nd IAS, 2003, Paris.
15. Sankatsing S. U., Weverling G. J., Peeters M. et al. TMC125 exerts similar initial antiviral potency as a five-drug, triple class antiretroviral regimen. *AIDS*, 2003, 17:2623-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=14685056>
16. Schaller L. T., Burnetter T., Cowan J. et al. Prodrug strategies to deliver novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) GW8248 and GW8635. Abstract 872, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
17. Sherer R., Dutta B., Anderson R. et al. A phase 1B study of (+)-calanolide A in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naive patients. Abstract 508, 7th CROI, 2000, San Francisco.
18. Wolfe P., Hawley P., Boccia G. et al. Safety and efficacy of capravirine versus placebo in HIV-infected patients failing a NNRTI-containing regimen: results of a phase II, double blind, placebo controlled trial. Abstract 323, 8th CROI, 2001, Chicago. <http://hiv.net/link.php?id=201>

Новые ИП

Успехи работы над новыми ИП в общем скромны, хотя даже о любых полученных *in vitro* свидетельствах активности своих средств в отношении устойчивых к ИП штаммов компании-производители трубят

на весь свет. Многие из новых ИП уже сошли с дистанции, и в обозримом будущем нас, судя по всему, порадует только типранавир, да, возможно, ТМС 114.

Типранавир (Аптивус™) — первый непептидный ИП. Изначально он был разработан компанией Pharmacia Upjohn, но уже некоторое время им занимается компания Boehringer Ingelheim. В США типранавир лицензирован. Он активен в отношении устойчивых к ИП штаммов ВИЧ (Larder, 2000; Schwartz, 2002) и сегодня является одной из главных надежд больных, получающих резервную терапию. Типранавир достаточно эффективен даже в присутствии так называемых универсальных мутаций устойчивости к ингибиторам протеазы (URAM, а именно L33I/V/F, V82A/F/L/T, I84V и L90M) — мутаций, которые позволяют ВИЧ сопротивляться всем применяемым сегодня ИП. Однако и типранавир не всесилен: его активность существенно падает, если ВИЧ несет три и более URAM. В исследовании BI 1182.52 больным с вирусной нагрузкой свыше 1000 мл^{-1} , которые уже получали не меньше двух схем антиретровирусной терапии, типранавиром заменяли ИП в текущей схеме ВААРТ. Через две недели у больных с ВИЧ, обладающим двумя мутациями устойчивости к ИП, сокращение вирусной нагрузки по-прежнему составляло $1,4 \log_{10}$ (25 раз), однако в присутствии трех и более таких мутаций — всего $0,3 \log_{10}$ (2 раза) (Cooper, 2003). По другим данным, ВИЧ теряет восприимчивость к типранавиру быстрее, чем думали раньше (Hall, 2003).

До сих пор не ясно, дает ли типранавир клинический эффект после неудачного лечения лопинавиром — на этот счет пока имеются лишь данные исследований *in vitro*. Из-за невысокой биодоступности типранавира при приеме внутрь его требуется усиливать ритонавиром (McCallister, 2002), в присутствии которого максимальная сывороточная концентрация типранавира возрастает по крайней мере в 4 раза, а минимальная — в 20 и более раз. Еще больше сывороточная концентрация типранавира возрастает, если его принимать с жирной пищей. Обычный режим приема таков: 500 мг типранавира и 200 мг ритонавира 2 раза в сутки во время еды.

К сожалению, типранавир вступает в многочисленные лекарственные взаимодействия (Roszko, 2003; Walmsley, 2004). Сочетать его с делавирином противопоказано, а при использовании с дидазином интервал между приемом препаратов должен составлять несколько часов. Сывороточные концентрации лопинавира, саквинавира и ампренавира в присутствии типранавира существенно падают, из-за чего включать его в схемы с двумя ИП пока невозможно.

Однако не все так печально. В октябре 2004 г. были представлены весьма обнадеживающие первые данные исследования RESIST-1 (Hicks, 2004). В это исследование были включены больные из Северной Америки и Австралии, которые уже получали и НИОТ, и ННИОТ, и ИП, причем ИП — по крайней мере в двух разных схемах АРТ. Кроме того, у участников исследования вирусная нагрузка была не ниже 1000 мл^{-1} и имелась хотя бы одна первичная мутация устойчивости к ИП (но не более двух мутаций в кодонах 30, 82, 84 и 90). В общей сложности 620 больных путем рандомизации были распределены на две группы и получали обновленные схемы с усиленными ИП: одной группе (61% участников) был назначен лопинавир/ритонавир, другой — типранавир/ритонавир. Чувствительность к энфувиртиду сохранялась у всех больных. В качестве ожидаемого эффекта было принято сокращение вирусной нагрузки по крайней мере в $1 \log_{10}$ (10 раз). Через 24 недели этот эффект отмечался у гораздо большего числа участников группы типранавира/ритонавира: у 42% больных против 22% в группе лопинавира/ритонавира. Более того, у 25% получавших типранавир/ритонавир вирусная нагрузка упала ниже 50 мл^{-1} , тогда как на фоне лечения лопинавиром/ритонавиром аналогичный результат был достигнут только в 10% случаев. Переносился типранавир хорошо.

Таким образом, типранавир высоко эффективен даже у больных с богатым анамнезом антиретровирусной терапии. Кроме того, это исследование еще раз показало, что любой препарат резервной терапии по возможности следует сочетать с еще одним антиретровирусным средством, чувствительность к которому сохранена.

ТМС 114 — непептидный ИП, который был разработан бельгийской компанией Virco/Tibotec и перекуплен компанией Johnson & Johnson. Он проявляет достаточно высокую активность в отношении устойчивых к ИП штаммов ВИЧ (Koh, 2003). Это привлекательное качество сегодня объясняют тем, что ТМС 114 явно лучше других ИП связывается с устойчивыми к ИП вирусам (King, 2004). Получены обнадеживающие данные клинического испытания фазы II (Arasteh, 2003), в котором участвовали 50 больных с неудачей лечения многочисленными ИП в анамнезе. Путем рандомизации их распределили в несколько групп и назначили этот новый многообещающий ИП в разных дозах (в каждом случае его усиливали 100 мг ритонавира). Хотя у участников исследования в среднем имелось 6–8 первичных мутаций устойчивости к ИП, через 14 суток вирусная нагрузка сократилась на $1\text{--}1,5 \log_{10}$ (в 10–30 раз). Переносился ТМС 114 хорошо и вызывал только желудочно-кишечные нарушения. Усиливать его ритонавиром, по-видимому, обязательно.

GW640385X (VX-385) — ИП, созданный в результате сотрудничества компаний Vertex и Glaxo. По свойствам он близок ампренавиру и фосампренавиру и уже успешно прошел первое клиническое испытание I фазы. Это было двойное слепое контролируемое исследование, направленное на изучение эффективности данного препарата при приеме раз в сутки в возрастающих дозах с ритонавиром и без него (Reddy, 2003). В дозах до 800 мг GW640385X переносился хорошо. Хотя по химическим свойствам он очень похож на ампренавир, полученные *in vitro* данные указывают на крайне низкую вероятность появления перекрестной устойчивости (Florance, 2004). Тем не менее, в присутствии мутаций I54L/M+I84V и A28S активность препарата падает (Yates, 2004).

AG-001859 — результат стремления компании Pfizer получить новый ИП. Он содержит аллофенилнор-статин ((2*S*, 3*S*)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутировую кислоту) и в настоящее время проходит клинические испытания I фазы. В исследованиях *in vitro* уже показано, что этот препарат сохраняет активность даже в присутствии многочисленных первичных и вторичных мутаций устойчивости к ИП (Hammond, 2004).

SM-309515 — новый ИП компании Sumitomo Pharmaceuticals, клинические испытания I фазы которого, по-видимому, уже начались. Его предшественники обладали слишком коротким периодом полужизни, и именно этот недостаток разработчики SM-309515 старались исправить (Mimoto, 2003). Данные, полученные в исследованиях у собак, свидетельствуют, что фармакокинетика SM-309515 сходна с таковой атазанавира. Препарат сохраняет эффективность против ВИЧ с мутациями S37N, I47V, R57K и I84V. Устойчивые же к SM-309515 штаммы ВИЧ, напротив, сохраняли чувствительность ко всем прочим изученным ИП. В исследованиях у людей препарат усиливает ритонавиром.

Аутсайдеры. Ниже перечислены ИП, работа над которыми прекращена.

- DPC 684 — оказывает побочное действие на сердце, очевидно, в силу крайне узкого терапевтического диапазона.
- DPC 681 — компания Bristol-Myers Squibb, перекупившая данный препарат, судя по всему, не собирается продолжать работу над ним.
- GS 9005 (ранее GS 4338) компании Gilead.
- JE-2147 (AG1776, KNI-764) компании Pfizer — очевидно, разработка прекращена (никаких сведений с 1999 г.).
- KNI-272 (Киностатин) — неудовлетворительные данные фармакокинетических исследований.
- Мозенавир (DMP-450) компании Gilead — разработка прекращена в 2002 г., поскольку препарат не имеет преимуществ перед другими ИП.
- RO033-4649 компании Roche — по всей видимости, почти идентичен саквинавиру.
- SC-52151 и SC-55389A — низкая биодоступность.
- TMC 126 — компания-разработчик переключилась на TMC 114.

Литература к разделу «Новые ИП»

1. Arasteh K., Clumeck N., Pozniak A. et al. Antiretroviral activity, safety and pharmacokinetics of TMC114, a next-generation HIV-1 protease inhibitor in multiple PI experienced patients. Abstract LB 16, 2nd IAS, 2003, Paris.
2. Cooper D., Hall H., Jayaweera D. et al. Baseline phenotypic susceptibility to tipranavir/ritonavir is retained in isolates from patients with multiple protease inhibitor experience (BI 1182.52). Abstract 596, 10th CROI, 2003, Boston, USA.
3. Florance A., Elston R., Johnson M., Spreen W., St Clair M. Phenotypic and genotypic resistance to a new protease inhibitor, in HIV-1 virus samples from subjects failing amprenavir. *Antiviral Therapy*, 2004, 9:S15.
4. Hall D., McCallister S., Neubacher D. et al. Characterisation of treatment-emergent resistance mutations in two Phase II studies of tipranavir. *Antiviral Therapy* 8: S16, 2003.
5. Hammond J., Jackson L., Graham J. et al. Antiviral activity and resistance profile of AG-001859, a novel HIV-1 protease inhibitor with potent activity against protease inhibitor-resistant strains of HIV. *Antiviral Therapy*, 2004; 9:S17.
6. Hicks C. RESIST-1: a phase 3, randomized, controlled, open-label, multicenter trial comparing tipranavir/ritonavir to an optimized comparator protease inhibitor/r regimen in antiretroviral experienced patients: 24 week data. Abstract H-1137a, 44th ICAAC, 2004, Washington.
7. King N. M., Prabu-Jeyabalan M., Nalivaika E. A. et al. Structural and thermodynamic basis for the binding of TMC114, a next-generation human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *J Virol*, 2004, 78:12012-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=15479840>
8. Koh Y., Nakata H., Maeda K. et al. Novel bis-tetrahydrofuranyluurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant HIV in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003; 47: 3123-3129. <http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/47/10/3123>
9. Larder B. A., Hertogs K., Bloor S. et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS*, 2000, 14:1943-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>
10. McCallister S., Sabo J., Galitz L., Mayers D. An open-label steady state investigation of the pharmacokinetics of tipranavir and ritonavir and their effects on cytochrome P-450 (3A4) activity in normal healthy volunteers (BI 1182.5). Abstract 434, 9th CROI, 2002, Seattle, USA
11. Mimoto T., Nijima S., Terashima K. et al. SM-309515: a novel and promising HIV protease inhibitor with favourable pharmacokinetics and resistance profiles. Abstract 873, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.

12. Reddy S., Ford S. L., Stein D. S. et al. Single-dose safety and pharmacokinetics (PK) of GW640385X (385): An HIV-1 protease inhibitor (PI). Abstract 873, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
13. Roszko P. J., Curry K., Brazina B. et al. Standard doses of efavirenz (EFV), zidovudine (ZDV), tenofovir (TDF), and didanosine (ddl) may be given with tipranavir/ritonavir (TPV/r). Abstract 865, 2nd IAS, 2003, Paris.
14. Schwartz R., Kazanjian P., Slater L. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir in multiple PI-failure patients (BI 1182.2). Abstract 562, 9th CROI, 2002, Seattle, USA.
15. Walmsley S., Leith J., Katlama C. et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir (TPV/r) alone or in combination with saquinavir (SQV), amprenavir (APV), or lopinavir (LPV): Interim analysis of BI1182.51. Abstract WeOrB1236, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
16. Yates P., Hazen R., St Clair M., Boone L., Elston R. In vitro selection and characterization of resistance to the new HIV protease inhibitor GW640385. Antiviral Therapy, 2004, 9:S16.

Ингибиторы проникновения

Процесс проникновения ВИЧ в лимфоцит CD4 состоит из трех основных этапов.

1. ВИЧ прикрепляется поверхностным гликопротеидом внешней оболочки — gp120 — к рецептору CD4 (мишень для ингибиторов прикрепления).
2. В результате структурных перестроек gp120 связывается с корецепторами (мишень для блокаторов корецепторов);
3. ВИЧ сливается с клеткой (мишень для ингибиторов слияния).

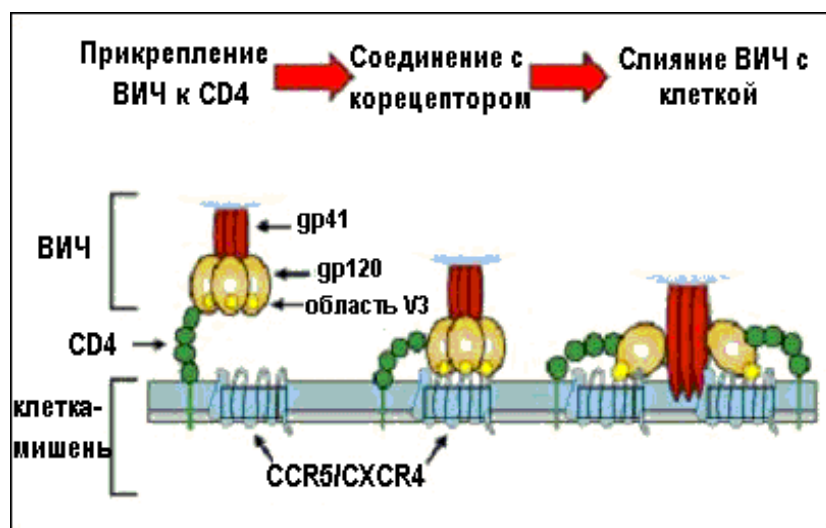


Рисунок 3.1. Три основных этапа проникновения ВИЧ в клетку (Источник: Moore J. P., Doms R.W. The entry of entry inhibitors: a fusion of science and medicine. PNAS, 2003, 100:10598-602).

Все препараты, действующие на этих трех этапах, сегодня объединены в группу ингибиторов проникновения. Антитретовирусная активность большинства из них не поражает, однако принцип их действия уже интересен, да и само появление группы лекарственных средств с новым механизмом действия открывает неизведанные пути для борьбы с ВИЧ-инфекцией, возможности которых пока трудно представить. С другой стороны, значительная часть имеющихся на сегодня данных не выходит за рамки фундаментальных исследований, и вполне вероятно, что до клинического применения многие из описанных ниже препаратов не доживут.

Ингибиторы прикрепления

Это весьма разнородная группа препаратов, и рассказывать о ней как о чем-то едином невозможно. Попытки воздействовать на растворимые молекулы CD4, чтобы предотвратить прикрепление ВИЧ к лимфоцитам CD4, неоднократно предпринимались с начала 1990-х гг. (Daar, 1990; Schooley, 1990). Сколь-нибудь обнадеживающих результатов они не принесли, и несколько лет о них не вспоминали вовсе. Тем временем знания о механизме проникновения ВИЧ в клетку пополнялись, и после успешных испытаний первого ингибитора проникновения — энфувиртида — работа над ингибиторами прикрепления закипела

с новой силой. Пока большинство из них находится в лишь на начальной стадии разработки, а фармакокинетические показатели зачастую оставляют желать лучшего, так что в основном речь идет об экспериментальных средствах. Как правило, мишенью для ингибиторов прикрепления служит взаимодействие гликопротеида gp120 с рецептором CD4. В отличие от блокаторов корецепторов (см. ниже), активность ингибиторов прикрепления от тропности корецепторов не зависит (Trkola, 1998).

Pro-542 (рекомбинантный CD4-IgG2) представляет собой растворимый антителоподобный четырехвалентный химерный белок, разработанный компанией Progenics. Связываясь с гликопротеидом gp120, Pro-542 не позволяет ВИЧ прикрепиться к рецептору CD4 лимфоцита. По данным клинических испытаний I фазы, препарат обладает хорошей переносимостью, и даже единственная его в/в инфузия в дозе 10 мг/кг приводит к сокращению вирусной нагрузки — правда, минимальному (Jacobson, 2000). В недавнем исследовании Pro-542 в более высокой дозе 25 мг/кг (путем в/в инфузии) получали 12 ВИЧ-инфицированных больных (Jacobson, 2004). В среднем вирусная нагрузка сократилась на 0,5 log₁₀ (в 3 раза), эффект сохранялся на протяжении 4–6 недель. Примечательно, что активнее препарат действовал у больных с более поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Чувствительность к Pro-542 Х4-тропных (см. ниже) штаммов вируса была такой же, как и R5-тропных штаммов. Переносилась однократная в/в инфузия хорошо. Кроме того, Pro-542 прошел клинические испытания среди детей (Shearer, 2000). Его высокая эффективность показана в экспериментах на мышах линии SCID (модель тяжелого комбинированного иммунодефицита) (Franti, 2002). Важным недостатком Pro-542 является неудобный путь введения — в/в инфузия.

BMS-488,043 — один из первых ингибиторов прикрепления компании Bristol-Myers Squibb, который крайне избирательно и обратимо связывается с вирусным гликопротеидом gp120, предотвращая прикрепление ВИЧ к рецептору CD4. Этот препарат пришел на смену BMS-806. В начале 2004 г. были опубликованы первые результаты применения BMS-488,043 у ВИЧ-инфицированных людей (Hanna, 2004). В этом клиническом испытании препарат назначали 2 раза в сутки в дозе 800 или 1800 мг, контрольная группа получала плацебо. Через 7 суток монотерапии в обеих группах BMS-488,043 вирусная нагрузка сократилась соответственно на 0,72 log₁₀ (в 5 раз) и 0,96 log₁₀ (в 9 раз) в среднем. Более 1 log₁₀ сокращение вирусной нагрузки составило у 7 из 12 пациентов, получавших препарат в дозе 800 мг 2 раза в сутки, и у 8 из 12 пациентов, которым он был назначен в дозе 1800 мг 2 раза в сутки. Переносился BMS-488,043 хорошо. В то же время, лечение этим препаратом требует приема слишком большого числа таблеток — этот недостаток требуется срочно исправить.

TNX 355 (ранее Hu5A8) представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с рецептором CD4 и тем самым предотвращает проникновение ВИЧ в клетку. В настоящее время его разработкой занимается компания Tanox Biosystem (Хьюстон, Техас). Механизм действия этого препарата уже подробно описан. В отличие от прочих ингибиторов прикрепления, TNX 355 не мешает гликопротеиду gp120 связываться с молекулой CD4, а предотвращает прикрепление gp120 к корецепторам CCR5 и CXCR4. В связи с этим некоторые специалисты относят TNX 355 к блокаторам корецепторов. TNX 355 можно вводить только в/в. Первое клиническое испытание Ia фазы уже завершено. В нем пациентам, ранее получавшим антиретровирусные средства, TNX 355 вводили однократно в разных дозах. У 10 из 12 пациентов отмечено сокращение вирусной нагрузки более 1 log₁₀ (Kuritzkes, 2004). У больных, которые получали препарат в максимальной дозе (25 мг/кг), вирусная нагрузка сократилась в среднем на 1,1 log₁₀ (в 12,5 раз). Пик антиретровирусной активности отмечен через 3 недели после введения препарата. Судя по всему, устойчивость к TNX 355 развивается быстро (Jacobson, 2004). В настоящее время в США проходят контролируемые испытания TNX 355 среди пациентов с богатым анамнезом антиретровирусной терапии. TNX 355 используется в виде в/в инфузий раз в 2 недели в течение 1 года. Набор участников в исследование продолжается, первых данных следует ждать не раньше конца 2005 г.

Литература к разделу «Ингибиторы прикрепления»

1. Daar E. S., Li X. L., Moudgil T., Ho D. D. High concentrations of recombinant soluble CD4 are required to neutralize primary human immunodeficiency virus type 1 isolates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87:6574-6578. <http://amedeo.com/lit.php?id=2395859>
2. Franti M., O'Neill T., Maddon P. et al. PRO 542 (CD4-IgG2) has a profound impact on HIV-1 replication in the Hu-PBL-SCID mouse model. Abstract 401, 9th CROI, 2002, Seattle, USA.
3. Hanna G., Lalezari L., Hellinger J. et al. Antiviral activity, safety, and tolerability of a novel, oral small-molecule HIV-1 attachment inhibitor, BMS-488043, in HIV-1-infected subjects. Abstract 141, 11th CROI, 2004, San Francisco.
4. Jacobson J. M., Israel R. J., Lowy I. et al. Treatment of advanced human immunodeficiency virus type 1 disease with the viral entry inhibitor PRO 542. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48:423-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14742190>
5. Jacobson J. M., Kuritzkes D. R., Godofsky E. et al. Phase 1b study of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in HIV-infected subjects: safety and antiretroviral activity of multiple doses. Abstract 536, 11th CROI, 2004, San Francisco.
6. Jacobson J. M., Lowy I., Fletcher C. V. et al. Single-dose safety, pharmacology, and antiviral activity of the HIV type 1 entry inhibitor PRO 542 in HIV-infected adults. *J Infect Dis*, 2000, 182:326-329. <http://amedeo.com/lit.php?id=10882617>

7. Kuritzkes D. R., Jacobson J., Powderly W. G. et al. Antiretroviral activity of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in patients infected with HIV type 1. *J Infect Dis*, 2004, 189:286-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=14722894>
8. Schooley R. T., Merigan T. C., Gaut P. et al. Recombinant soluble CD4 therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Ann Intern Med*, 1990, 112:247-253. <http://amedeo.com/lit.php?id=2297203>
9. Shearer W., Israel R., Starr S. et al. for the PACTG Protocol 351 Study Team. Recombinant CD4-IgG2 in HIV type 1-infected children: phase 1/2 study. *J Infect Dis*, 2000, 182:1774-1779. <http://amedeo.com/lit.php?id=11069253>
10. Trkola A., Ketas T., Kewalramani V. N. et al. Neutralization sensitivity of human immunodeficiency virus type 1 primary isolates to antibodies and CD4-based reagents is independent of coreceptor usage. *J Virol*, 1998, 72:1876-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=9499039>

Блокаторы корецепторов

Чтобы проникнуть в клетку-мишень, ВИЧ должен прикрепиться не только к рецептору CD4, но и к корецепторам. Из них наибольший интерес представляют корецепторы CXCR4 и CCR5. Штаммы ВИЧ, которые нуждаются преимущественно в корецепторе CCR5, называют R5-тропными, а те, что в основном используют CXCR4, — X4-тропными. По данным исследования в двух крупных когортах, около 80% всех выделенных штаммов ВИЧ тропны к корецептору CCR5, то есть являются R5-тропными. Кроме того, тропность к корецепторам зависит от стадии ВИЧ-инфекции. Так, R5-тропные штаммы чаще встречаются у пациентов с более высоким числом лимфоцитов CD4 и более низкой вирусной нагрузкой (Moyle, 2004). В свою очередь, X4-тропные штаммы появляются почти исключительно на поздних стадиях болезни: при числе лимфоцитов CD4 свыше 500 мкл⁻¹ тропность к корецепторам CXCR4 проявляют только 6% вирусов, тогда как при падении числа лимфоцитов CD4 ниже 25 мкл⁻¹ — более 50% (Harrigan, 2004). Как правило, X4-тропные штаммы соседствуют с R5-тропными, и популяция ВИЧ, состоящая только из X4-тропных штаммов, — исключительная редкость. По данным одного исследования, численность X4-тропных штаммов существенно выше у пациентов с богатым анамнезом антиретровирусной терапии (Demarest, 2004).

Блокаторы корецепторов по избирательности действия разделяют на блокаторы корецепторов CCR5 и блокаторы корецепторов CXCR4. Разработка многих перспективных средств, прежде всего из числа блокаторов корецепторов CCR5, продвинулась уже достаточно далеко. Конкуренция компаний-производителей (Schering-Plough, Pfizer и GlaxoSmithKline) на этом поприще чем-то напоминает конкуренцию за право выпустить на рынок первый ИП в 1995 г. (между компаниями Roche, MSD и Abbott) — каждый стремится быть первым, и это стремление становится двигателем прогресса.

Надежда на эту группу препаратов велика, однако возникает и ряд вопросов. Во первых, каким больным больше всего подходят блокаторы CCR5-корецепторов? На первый взгляд, только больным с R5-тропными штаммами ВИЧ. Хотя все последние исследования и показали, что доля X4-тропных штаммов в популяции крайне мала (в целом, около 20%), меньше всего пользы блокаторы CCR5-корецепторов, судя по всему, принесут больным с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Это также означает, что эти препараты необходимо назначать как можно раньше. Во-вторых, под действием блокаторов CCR5-корецепторов в популяции ВИЧ в организме преимущество получают X4-тропные штаммы — не принесет ли это вреда пациентам? По многочисленным данным, в присутствии X4-тропных штаммов ВИЧ число лимфоцитов CD4 быстро сокращается и болезнь прогрессирует (Connor, 1997; Scarkatti, 1997; Xiao, 1998). Тем не менее, сложные филогенетические исследования показали, что X4-тропные штаммы, которые размножаются на фоне лечения блокаторами CCR5-корецепторов, скорее всего выделяются из существующей популяции, а не образуются под давлением необходимости использовать другие корецепторы (Lewis, 2004). Как бы то ни было, чем чреват отбор X4-тропных штаммов, пока не известно. Наконец, встает еще один важнейший вопрос: как определять тропность вирусов? Сегодня это сложное исследование, для которого требуется живая культура клеток, проводит единственная лаборатория — ViroLogic. Никто не знает, насколько точны ее исследования и какое практическое значение имеет присутствие в одной популяции и R5-, и X4-тропных штаммов.

Викривирок (SCH-D, Sch-417690) — блокатор CCR5-корецепторов для приема внутрь компании Schering-Plough. Он уже проходит клинические испытания II фазы. В исследованиях I фазы, результаты которых были представлены в феврале 2004 г., викривирок в максимальной дозе 50 мг/сут сокращал вирусную нагрузку в среднем на 1,62 log₁₀ (в 42 раза) (Schürmann, 2004). По имеющимся данным, переносится препарат хорошо. В отличие от своего предшественника SCH-C, он не вызывает аритмию (удлинение интервала QT). Помимо клинических испытаний II фазы у нелеченных больных, викривирок проходит испытания среди леченных больных и больных с сопутствующим гепатитом С.

Маравирок (UK 427,857) — блокатор CCR5-корецепторов, представляемый компанией Pfizer. Его разработка находится примерно на той же стадии, что и викривирока, и надежды он подает столь же большие. Результаты клинического испытания Ib фазы были опубликованы в сентябре 2003 г. (Pozniak, 2003). В этом двойном слепом исследовании участвовали 24 пациента с бессимптомной ВИЧ-инфекцией, у ко-

торых популяция ВИЧ была представлена R5-тропными штаммами, число лимфоцитов CD4 превышало 250 мкл^{-1} и вирусная нагрузка была ниже 5000 мл^{-1} . Они были распределены на три группы и в течение 10 суток получали маравирик по 25 мг 1 раз в сутки или по 100 мг 2 раза в сутки, либо плацебо. По истечении 10 дней в группе получавших маравирик по 100 мг среднее сокращение вирусной нагрузки составило $1,42 \log_{10}$ (26 раз). Во всех проведенных на данный момент исследованиях маравирик переносился хорошо. Это касается и исследования среди 54 здоровых добровольцев, которые получали препарат в дозе 100 или 300 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель (Russell, 2003). Маравирик не действует на X4-тропные штаммы. В настоящее время он проходит несколько клинических испытаний II фазы.

Аплавирок (873,140) — новый блокатор CCR5-корцепторов компании GlaxoSmithKline. Результаты его клинических испытаний стали известны в октябре 2004 г. Они мало чем отличаются от данных, представленных конкурентами, — компаниями Schering и Pfizer (Lalezari, 2004). В рандомизированном двойном слепом исследовании аплавирок в разных дозах назначали 40 больным. Среди получавших максимальную дозу 600 мг через 10 дней среднее сокращение вирусной нагрузки составило $1,66 \log_{10}$ (45 раз). Переносился препарат хорошо.

ТАК-220 — блокатор CCR5-корцепторов японской компании Takeda. После того, как компания отказалась от дальнейших испытаний препарата для в/в введения ТАК-779, который вызывал раздражение в месте инъекции (Este, 2001), началась активная разработка ТАК-220 (Iizawa, 2003), предназначенного для приема внутрь. В экспериментах на крысах и обезьянах установлено, что ТАК-220 обладает хорошей биодоступностью при приеме внутрь. Судя по всему, клинические испытания I фазы уже начинаются.

Pro-140 — блокатор CCR5-корцепторов компании Progenics, действующий подобно моноклональным антителам (Trkola, 2001). В экспериментах на животных (мышах линии SCID) после однократного введения препарата отмечено выраженное и дозозависимое снижение вирусной нагрузки без признаков ее последующего восстановления при продолжении лечения (Franti, 2002). Данные исследований *in vitro* указывают на то, что препарат должен переноситься хорошо, поскольку нормальная функция CCR5-корцепторов не нарушается — по крайней мере, при использовании доз, достаточных для подавления репродукции ВИЧ (Gardner, 2003). Клинических данных до сих пор не получено, и сведений о переносимости Pro-140 нет.

AMD 070, как и его предшественник AMD-3100, является блокатором CXCR4-корцепторов. Эти рецепторы прежде всего используются R4-тропными SI штаммами, то есть штаммами ВИЧ, которые обнаруживаются на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и провоцируют стремительное сокращение лимфоцитов CD4 (van Rij, 2002). AMD 070 не действует на R5-тропные штаммы. Работа над AMD-3100 была остановлена из-за того, что он давал тяжелые побочные эффекты (аритмию), и теперь все усилия направлены на AMD 070, который обладает хорошей биодоступностью при приеме внутрь и уже проходит первые клинические испытания среди людей (Schols, 2003). Здоровые добровольцы переносили препарат хорошо, хотя отмечался лейкоцитоз. Сывороточная концентрация превышала эффективную концентрацию, необходимую для подавления 90% ВИЧ, установленную в исследованиях *in vitro* (Stone, 2004) — это означает, что при приеме внутрь AMD 070 должен быть эффективен. Безусловно, очень интересно, получится ли одновременно использовать два ингибитора проникновения: блокаторы и CXCR4-, и CCR5-корцепторов. Сегодня уже имеются данные исследований *in vitro*, посвященных проверке этой возможности (Schols, 2004).

Литература к разделу «Блокаторы корцепторов»

1. Connor R. I., Sheridan K. E., Ceradini D., Choe S., Landau N. R. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. *J Exp Med*, 1997, 185:621-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9034141>
2. Demarest J., Bonny T., Vavro C. et al. HIV-1 co-receptor tropism in treatment naive and experienced subjects. Abstract H-1136, 44th ICAAC, 2004, Washington.
3. Este J. A. TAK-779 (Takeda). *Curr Opin Investig Drugs*, 2001; 2:354-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11575704>
4. Franti M., O'Neill T., Maddon P. et al. PRO 542 (CD4-IgG2) has a profound impact on HIV-1 replication in the Hu-PBL-SCID mouse model. Abstract 401, 9th CROI, 2002, Seattle, USA.
5. Gardner J., Cohen M., Rosenfield S. I., Nagashima K. A., Maddon P. J., Olson W. C. Immunotoxicology of PRO 140: a humanized anti-CCR5 monoclonal antibody for HIV-1 therapy. Abstract 876, Abstract 444, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
6. Harrigan P. R., Asselin J. J., Dong D. et al. Prevalence, predictors and clinical impact of baseline HIV co-receptor usage in a large cohort of antiretroviral naive individuals starting HAART. Abstract MoPeB3117, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
7. Iizawa Y., Kanzaki N., Takashima K. et al. Anti-HIV-1 Activity of TAK-220, a Small Molecule CCR5 Antagonist. Abstract 11, 10th CROI, 2003, Boston.
8. Lalezari J., Thompson M., Kumar P. et al. 873140, a novel CCR5 antagonist : antiviral activity and safety during short-term monotherapy in HIV-infected adults. Abstract H-1137b, 44th ICAAC, 2004, Washington
9. Lewis M. E., van der Ryst E., Youle M. et al. Phylogenetic analysis and co-receptor tropism of HIV-1 envelope sequences from two patients with emergence of CXCR4 using virus following treatment with the CCR5 antagonist UK427,857. Abstract H584-b, 44th ICAAC, 2004, Washington.

10. Moyle G. J., Petropoulos C., Goodrich J. Prevalence and predictive factors for CCR5 and CXCR4 co-receptor usage in a large cohort of HIV-1 positive individuals. Abstract WePbB5725, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
11. Pozniak A. L., Fatkenheuer G., Johnson M. et al. Effect of short-term monotherapy with UK-427,857 on viral load in HIV-infected patients. Abstract 443, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
12. Russell D., Bakhtyari A., Jazrawi R. P. et al. Multiple dose study to investigate the safety of UK-427,857 (100mg or 300mg) BID for 28 days in healthy males and females. Abstract 874, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
13. Scarlatti G., Tresoldi E., Bjorndal A. et al. In vivo evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression. Nat Med, 1997, 3:1259-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=9359702>
14. Schols D., Claes S., Hatse S. et al. Anti-HIV activity profile of AMD070, an orally bioavailable CXCR4 antagonist H. Abstract 563, 10th CROI, 2003, Boston.
15. Schols D., Vermeire K., Hatse S. et al. In vitro anti-HIV activity profile of AMD887, a novel CCR5 antagonist, in combination with the CXCR4 inhibitor AMD070. Abstract 539, 11th CROI, 2004, San Francisco.
16. Schürmann D., Rouzier R., Nourgarede R. SCH D: Antiviral activity of a CCR5 receptor antagonist. Abstract 140LB, 11th CROI, 2004, San Francisco.
17. Stone N., Dunaway S., Flexner C. et al. Biologic activity of an orally bioavailable CXCR4 antagonist in human subjects. Abstract Tu-PeB4475, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
18. Trkola A., Ketas T. J., Nagashima K. A. et al. Potent, broad-spectrum inhibition of HIV type 1 by the CCR5 monoclonal antibody PRO 140. J Virol, 2001, 75:579-88. <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/75/2/579?view=full&pmid=11134270>
19. Van Rij R. P., Visser J. A., Naarding M. et al. In vivo evolution of X4 HIV-1 variants in the natural course of infection coincides with reduced sensitivity to CXCR4 antagonists. Abstract 395, 9th CROI, 2002, Seattle, USA.
20. Xiao L., Rudolph D. L., Owen S. M., Spira T. J., Lal R. B. Adaptation to promiscuous usage of CC and CXCR4-chemokine coreceptors in vivo correlates with HIV-1 disease progression. AIDS, 1998, 12: F137-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=9764773>

Ингибиторы слияния

(Энфувиртид рассматривается в разделе «Группы и описание антиретровирусных средств».)

Первым представителем ингибиторов проникновения стал ингибитор слияния энфувиртид, однако он так и остался самым заметным достижением в своем классе. T-1249, который сначала рассматривали в качестве последователя энфувиртида, был снят с испытаний в 2004 г., хотя он хорошо переносился и был активен в отношении устойчивых к энфувиртиду штаммов ВИЧ. Официально работа над ним была прекращена из-за слишком сложного производства, хотя истинная причина могла быть иной. Успехи энфувиртида на сегодня остаются слишком скромными, а T-1249 требовал ежедневных п/к инъекций. Этого достаточно, чтобы многие пациенты и врачи сочли эти средства неудачными — запросы в эпоху ВААРТ высоки. В ближайшие годы вряд ли будет одобрен хотя бы еще один ингибитор слияния. Что же касается новых препаратов этого класса — низкомолекулярных ингибиторов слияния, пригодных для приема внутрь, — их эффективность еще предстоит доказать (Jiang, 2004).

T-649 — аналог T-1249, который подобно энфувиртиду связывается с HR2-регионом gp41. Однако, судя по всему, область связывания T-649 лишь отчасти совпадает с таковой энфувиртида (Derdeyn, 2001). Применение энфувиртида в сочетании с T-649, возможно, позволит избежать появления устойчивости или отсрочить его. В то же время, уже обнаружены механизмы развития устойчивости к T-649 (Heil, 2002).

FP-21399 — ингибитор слияния, представляемый компанией Lexigen (ранее Fuji ImmunoPharmaceutical). При приеме раз в сутки препарат переносится хорошо. Самые частые побочные эффекты — изменение цвета кожи и мочи. Однако первые результаты клинических испытаний свидетельствовали о недостаточной вирусологической эффективности препарата: за 4 недели лечения только у двух из 13 пациентов вирусная нагрузка сократилась хотя бы на 1 log₁₀ (в 10 раз) (Dezube, 2000). Других же сообщений о FP-21399 почти не поступало. Продолжится ли работа над этим ингибитором слияния, не ясно.

Аутсайдеры. Ниже перечислены ингибиторы проникновения, работа над которыми прекращена.

- AMD 3100 (блокатор корецепторов CXCR4) компании AnorMed — кардиотоксичен.
- BMS 806 (ингибитор прикрепления) компании Bristol-Myers Squibb — вместо него разрабатывается BMS 488,043.
- T-1249 (ингибитор слияния) компании Roche/Trimeris — эффективность не подтверждена.
- SCH-C (блокатор корецепторов CCR5) компании Schering-Plough — провоцирует аритмию.

Литература к разделу «Ингибиторы слияния»

1. Derdeyn C., Decker J., Sfakianakis J. et al. Sensitivity of HIV-1 to fusion inhibitors is modulated by coreceptor specificity and involves distinct regions of gp41. Abstract 75, 1st IAS, 2001, Buenos Aires, Argentina.
2. Dezube B. J., Dahl T. A., Wong T. K. et al. A fusion inhibitor (FP-21399) for the treatment of HIV infection: a phase I study. J Infect Dis, 2000, 182: 607-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10915097>
3. Heil M., Decker J., Sfakianakis J. et al. Analysis of patient-derived HIV-1 isolates suggests a novel mechanism for decreased sensitivity to inhibition by T-20 and T-649. Abstract 392, 9th CROI, 2002, Seattle.

4. Jiang S., Lu H., Liu S., Zhao Q., He Y., Debnath A. K. N-substituted pyrrole derivatives as novel human immunodeficiency virus type 1 entry inhibitors that interfere with the gp41 six-helix bundle formation and block virus fusion. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48:4349-59.

Ингибиторы интегразы

Интеграза — один из трех важнейших ферментов ВИЧ, кодируемый геном *pol*. Этот фермент позволяет вирусной ДНК встраиваться в геном клетки (Nair, 2002). Ингибиторы интегразы по сути не являются ингибиторами проникновения, поскольку собственно проникновению вируса в клетку не препятствуют. Разработка новых и эффективных ингибиторов интегразы оказалась очень сложна и продвигается медленно (Debyser, 2002). В последние годы препаратов этой группы появлялось довольно много, но и исчезали они стремительно. Именно так произошло с S-1360 компаний Shionogi и GlaxoSmithKline. В прошлом издании мы упоминали о нем, как о весьма перспективном средстве, поскольку об этом свидетельствовали первые результаты его исследований (Fujiwara, 2002; Yoshinaga, 2002). Однако позже клинические испытания у людей показали, что эффективность его слишком мала. На сегодня самым современным ингибитором интегразы является S-1368 компании GlaxoSmithKline.

Над ингибиторами интегразы также неустанно трудится компания Merck. На начальном этапе у нее возникли некоторые трудности, однако сейчас первые экспериментальные препараты уже готовы к клиническим испытаниям (Hazuda, 2002). Хорошей биодоступностью при приеме внутрь обладают также препараты новой группы — нафтиридин-7-карбоксамиды. Наиболее перспективными их представителями являются **L-870812** и **L-870810**. По данным экспериментов на животных, эти препараты у 4 из 6 обезьян, зараженных вирусом иммунодефицита обезьян, вызвали сокращение вирусной нагрузки более чем на 1 $\log_{10}$ (10 раз). На основании этих результатов начаты клинические испытания I фазы.

Пиранидипиримидиновые ингибиторы интегразы — самые новые представители данной группы. Из них наиболее мощным, судя по всему, является **V-165** (Debyser, 2003; Fikkert, 2003).

Опыт показывает, что в ближайшие годы вряд ли стоит ждать серьезных достижений в работе над ингибиторами интегразы, равно как и появления препаратов этой группы в клинике. В то же время, компании-разработчики полны надежд. Ну что ж, поживем — увидим.

Литература к разделу «Ингибиторы интегразы»

1. Debyser Z., Cherepanov P., Van Maele B. et al. In search of authentic inhibitors of HIV-1 integration. *Antivir Chem Chemother*, 2002, 13:1-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12180645>
2. Debyser Z., Pannecouque C., Pluymers W. et al. Pyranodipyrimidines: a new class of HIV integrase inhibitors that block viral replication in cell culture. Abstract 9, 10th CROI, 2003, Boston.
3. Fikkert V., Van Maele B., Vercammen J. et al. Development of resistance against diketo derivatives of human immunodeficiency virus type 1 by progressive accumulation of integrase mutations. *J Virol*, 2003; 77:11459-70.
4. Fujiwara T. Phase 1 multiple oral dose safety and pharmacokinetic study of S-1360, an HIV integrase inhibitor with healthy volunteers. Abstract TuPeB4431, XIV Int AIDS Conf, 2002, Barcelona, Spain.
5. Hazuda D. Integrase inhibitors. Abstract MoOrA137, XIV Int AIDS Conf, 2002, Barcelona, Spain.
6. Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol*, 2002, 12:179-93.
7. Yoshinaga T., Sato A., Fujishita T., Fujiwara T. S-1360: in vitro activity of a new HIV-1 integrase inhibitor in clinical development. Abstract 8, 9th CROI, 2002, Seattle, USA.

Иммунотерапия и ее роль в клинической практике

В последние годы помимо средств привычной антиретровирусной терапии все шире изучаются иммунологические методы лечения ВИЧ-инфекции (подробнее см. Mitsuyasu, 2002; Sereti et al, 2001). Пока клиническая эффективность ни одного из средств иммунотерапии ВИЧ-инфекции не доказана. Тем не менее, мы коротко расскажем о некоторых из них.

Интерлейкин-2

Алдезлейкин (ИЛ-2, ПролейкинTM) — препарат интерлейкина-2. Это цитокин, который вырабатывается активированными Т-лимфоцитами и способствует пролиферации Т-, В- и NK-лимфоцитов и синтезу ими интерлейкинов (подробнее см. Paredes, 2002). Многие годы этот препарат использовали в онкологии. Для лечения ВИЧ-инфекции алдезлейкин начали применять в начале 1990-х гг., тогда его вводили в/в — струйно или путем непрерывной инфузии (Wood, 1993; Carr, 1998). Теперь алдезлейкин в основном вводят п/к. О применении алдезлейкина в острой стадии ВИЧ-инфекции данных не много (Dybul, 2002), и преобладающее число исследований проводилось среди пациентов с длительно существующей ВИЧ-инфекцией.

Наиболее значимый для лечения ВИЧ-инфекции эффект алдезлейкина — увеличение (в отдельных случаях весьма впечатляющее) числа лимфоцитов CD4 и CD8 (Kovacs, 1996). Эта способность алдезлейкина надежно подтверждена несколькими рандомизированными клиническими испытаниями, в которых препарат вводили п/к по разным схемам. После его введения сначала возрастает число клеток памяти — лимфоцитов CD45RO, а затем и девственных лимфоцитов — CD45RA (Chun, 1999; Carcelain, 2003). Кроме того, препарат продлевает жизнь лимфоцитов CD4 и CD8.

Как правило, алдезлейкин вводят по 4 500 000 МЕ п/к 2 раза в сутки курсами по 5 дней с перерывом 6–8 недель. (Davey, 2000; Losso, 2000; Abrams, 2002; Lelezari, 2000; Hengge, 1998). Кроме того, изучалась эффективность алдезлейкина в низких дозах 1 раз в сутки (подробнее см. Smith, 2001). На вирусную нагрузку он, как правило, не влияет. Основные результаты нескольких крупных рандомизированных клинических испытаний алдезлейкина приведены в табл. 3.1.

Таблица 3.1. Данные крупных рандомизированных клинических испытаний алдезлейкина.

Исследование	n	Анамнез АРТ (ср. исх. CD4)	Дозы алдезлейкина	Основные результаты (в скобках: сначала — группа алдезлейкина, затем — контрольная группа)
ANRS 079 Levy, 2001	118	Нелеченные (200–550 мкл ⁻¹)	5 млн МЕ 2 раза в сут в теч. 5 суток, 10 курсов	Средний прирост числа лимфоцитов CD4 (865 и 240 мкл ⁻¹ через 74 нед.); ВН — без изменений
ACTG 328 Mitsuyasu, 2001	174	БААПТ (264 мкл ⁻¹)	7,5 млн МЕ 1 раз в сут. в теч. 5 суток каждые 8 нед	Средний прирост числа лимфоцитов CD4 (614 и 396 мкл ⁻¹ через 84 нед.)
CPCRA 059 Abrams, 2002	511	БААПТ (> 300 мкл ⁻¹)	1,5–7,5 млн МЕ 2 раза в сут в теч. 5 суток каждые 8 нед	В группе алдезлейкина через 12 мес. прирост числа лимфоцитов CD4 был больше на 251 мкл ⁻¹ , чем в контрольной группе
Lalezari, 2002	115	БААПТ (< 300 мкл ⁻¹)	1,2 млн МЕ/сут	Разница в приросте числа лимфоцитов CD4 не- значительна, в отличие от прироста числа NK- и девственных CD4 лимфоцитов
ANRS 082 Katlama, 2002	72	БААПТ (< 200 мкл ⁻¹)	4,5 млн МЕ 2 раза в сут в теч. 5 суток каждые 6 нед	Средний прирост числа лимфоцитов CD4 (51 и 11 мкл ⁻¹ через 24 нед.)
Davey, 2000	82	БААПТ (2–500 мкл ⁻¹)	7,5 млн МЕ 2 раза в сут. в теч. 5 суток каждые 6 нед	Средний прирост числа лимфоцитов CD4 (384 и 64 мкл ⁻¹ через 52 нед.) Сокращение ВН: 0,28 и 0,09 log ₁₀ (p = 0,03)

n = число участников исследования; ВН = вирусная нагрузка; МЕ = международные единицы; ср. исх. CD4 = среднее исходное число лимфоцитов CD4

Все крупные исследования указывают на относительную безопасность сочетания алдезлейкина с БААПТ. Тем не менее, алдезлейкин обладает довольно выраженным побочным действием: он вызывает лихорадку, озноб, а иногда гриппоподобный синдром с миалгией, которые бывают выраженными и требуют сокращения дозы. Побочные эффекты обусловлены высвобождением цитокинов и через 2–3 дня после прекращения приема препарата всегда исчезают. Смягчить побочное действие алдезлейкина помогают парацетамол, покой, богатые электролитами растворы. Побочные эффекты алдезлейкина всегда тяжелее, чем интерферона, и полностью устранить их не удастся. Пегилированный интерлейкин-2, судя по всему, слабее алдезлейкина, а переносится в целом так же (Carr, 1998). Дополнение алдезлейкина преднизолоном преимуществ не дает (Tavel, 2003).

К сожалению, активация Т-лимфоцитов никак не сказывается на резервуарах ВИЧ. Изначально полагали, что препараты интерлейкина-2 смогут изгонять вирус из резервуаров и «очищать» организм от клеток, содержащих ВИЧ в латентном состоянии (Chun, 1999). Сегодня уже ясно, что этого не происходит. В немецком исследовании COSMIC 56 больных, у которых на фоне БААПТ число лимфоцитов CD4 превышало 350 мкл⁻¹, путем рандомизации разделили на две группы — экспериментальную (группа алдезлейкина) и контрольную (группа плацебо). В экспериментальной группе содержание лимфоцитов CD4 нормализовалось у гораздо большего числа больных, но ни на репликацию ВИЧ, ни на концентрацию провирусной ДНК, ни на число клеток, содержащих ВИЧ в латентной форме, алдезлейкин не повлиял (Stellbrink, 1998; Stellbrink, 2002).

Большинство исследований показало, что по минимальному числу лимфоцитов CD4 у больного можно судить, насколько оно возрастет на фоне лечения алдезлейкином (Markowitz, 2003). Иными словами, чем в худшем состоянии пребывает иммунная система, тем менее вероятен эффект препаратов интерлейкина-2. Источник возрождения лимфоцитов CD4 на фоне лечения такими средствами тоже остается предметом споров. Одни авторы полагают, что популяцию лимфоцитов CD4 пополняют прежде всего периферические органы иммунной системы, а не тимус (Lu, 2003), другие же, напротив, ведущую роль отводят тимусу (Carcelain, 2003).

До сих пор без ответа остается важнейший вопрос: отличаются ли вырабатываемые под влиянием алдезлейкина лимфоциты CD4 от «нормальных»? Дело в том, что под действием алдезлейкина иммунная реакция на специфические антигены, такие как gp120, антигены возбудителей столбняка, гепатита А и В, не меняется (Valdez, 2003). Наконец, мы так и не узнали, способно ли повышение числа лимфоцитов CD4 предотвратить СПИД. Приносит ли сложное лечение с использованием препаратов интерлейкина-2 ощутимую клиническую пользу? Наконец, пока очень мало известно о длительном применении алдезлейкина, поскольку его самое продолжительное клиническое испытание проходило три года (Gougeon, 2001).

Ответов на вопросы об отдаленных побочных эффектах и — прежде всего — о клиническом эффекте алдезлейкина ждут от двух крупных международных исследований ESPRIT и SILCAAT, которые проходят в настоящее время. Однако вряд ли они позволят прийти к однозначным выводам, ведь клинических критериев неэффективности не так уж много (смерть, СПИД).

Исследование ESPRIT (<http://www.espritstudy.org>) — это рандомизированное клиническое испытание, в котором алдезлейкин без АРТ получают около 4000 больных с числом лимфоцитов CD4 не менее 300 мкл^{-1} (Emery, 2002). Летом 2003 г. были опубликованы первые предварительные результаты (Weiss, 2003). К этому времени была проведена рандомизация 1929 пациентов. В предварительный анализ были включены данные о 1394 пациентах. Он показал, что после трех курсов алдезлейкина лечение было успешным: прирост числа лимфоцитов CD4 составил не менее 200 мкл^{-1} у 64% получавших его больных. Как и ожидалось, результат лечения был лучше у пациентов с наибольшим минимальным числом лимфоцитов CD4, наибольшим исходным числом лимфоцитов CD4 и у наиболее молодых пациентов. Набор пациентов в данное исследование завершен.

В методологически похожее исследование SILCAAT (<http://www.silcaat.com>) включали больных с числом лимфоцитов CD4 от 50 до 299 мкл^{-1} и вирусной нагрузкой менее $10\,000 \text{ мл}^{-1}$. Участникам назначали 6 курсов алдезлейкина: 4 500 000 МЕ 2 раза в сутки п/к в течение 5 суток с перерывом 8 недель. В октябре 2002 г., когда в исследование были включены уже 1957 больных в 137 медицинских центрах 11 стран, оно было остановлено — только из-за того, что оказалось не по карману компании-производителю, затраты которой, по оценкам, должны были составить около 130 млн. долларов США. Это событие вызвало бурю протестов, и сегодня исследование SILCAAT продолжается, хотя и по упрощенной схеме. Недавно были опубликованы первые результаты (Levy, 2003): у 449 пациентов, за которыми наблюдают уже год, средний прирост числа лимфоцитов CD4 составил 123 мкл^{-1} , что, безусловно, очень много для больных со столь глубоким иммунодефицитом. И снова, как и в исследовании ESPRIT, результат был лучше при более высоком исходном числе лимфоцитов CD4. Таким образом, данные исследования SILCAAT, судя по всему, еще раз подтверждают, что восстановить серьезно подорванную иммунную систему очень сложно — даже с помощью интерлейкина-2.

Общий же вывод таков: к каким бы результатам не привели исследования SILCAAT и ESPRIT, доступные на сегодня данные заставляют относиться к применению интерлейкина-2 в лечении ВИЧ-инфекции по-прежнему скептически. На наш взгляд, возможность применения этого средства целесообразно рассматривать лишь в отдельных случаях, а именно в отсутствие иммунологического эффекта лечения и при числе лимфоцитов CD4 не более 100 мкл^{-1} на фоне стойкого снижения вирусной нагрузки.

Гидроксимочевина (Литалир™, Дроксия™)

Гидроксимочевина — старое, относительно малотоксичное противоопухолевое средство, которое до сих пор используют в гематологии (в основном при хроническом миелолейкозе). Этот препарат подавляет синтез ДНК, ингибируя рибонуклеозиддифосфатредуктазу, и сокращает внутриклеточное содержание дезоксирибонуклеозидтрифосфатов. В 1994 г. было показано, что в сочетании с диданозином гидроксимочевина подавляет репликацию ВИЧ (Lori, 1994).

В 1998 г. внимание специалистов привлекли результаты швейцарского рандомизированного двойного слепого исследования (Rutschmann, 1998). В ходе него 144 пациента получали комбинацию ставудина и диданозина в сочетании либо с гидроксимочевинной, либо с плацебо. Через 12 недель вирусная нагрузка составляла менее 200 мл^{-1} у 54% больных, получавших гидроксимочевину, и только у 28% больных, по-

лучавших плацебо. Неужели открыт новый, более дешевый метод лечения ВИЧ-инфекции? На фоне столь потрясающего результата мало кого волновало, что при использовании гидроксимочевина число лимфоцитов CD4 возросло в среднем всего на 28 мкл^{-1} , а без нее — на целых 107 мкл^{-1} . Еще более модной гидроксимочевина стала после сообщения о «берлинском пациенте»: больной, который в острой лихорадочной фазе ВИЧ-инфекции получал гидроксимочевину с индинавиром и диданозином, через несколько месяцев смог полностью прекратить прием препаратов, после чего вирусная нагрузка оставалась неопределимой (Liszewicz, 1999). Был ли столь неожиданный результат получен благодаря гидроксимочевине? Положительный эффект гидроксимочевина, особенно в сочетании с диданозином, был подтвержден несколькими небольшими исследованиями в США и Аргентине (Hellinger, 2000; Lori, 1999; Rodriguez, 2000). Врачи все чаще включали гидроксимочевину в схемы лечения, ее стали назначать даже детям. Многие уже мечтали о применении в Африке новой дешевой комбинации — «диданозин + гидроксимочевина».

Надежды растаяли достаточно быстро. Оказалось, что гидроксимочевину, которая обычно переносится хорошо, применять в сочетании с диданозином и ставудином весьма сложно. В начале 2000 г. появились сообщения об усилении побочного действия, причем частота полинейропатии составила почти 30% в год (Moore, 2000).

После исследования ACTG 5025 (Havlir, 2001), в котором изучали возможность применения гидроксимочевина для закрепления успеха терапии (неопределимой вирусной нагрузки), этот препарат временно был изгнан из лечения ВИЧ-инфекции. Дело в том, что трое больных, получавших диданозин и ставудин (с индинавиром), умерли от панкреатита, когда в схему их терапии была добавлена гидроксимочевина. Кроме того, у получавших гидроксимочевину чаще регистрировали неудачу лечения, причем, вероятно, она была обусловлена не вирусологической неэффективностью, а токсичностью препаратов. В сочетании с гидроксимочевинной диданозин в 4 раза чаще вызывает панкреатит (Moore, 2001). Эффективность гидроксимочевина в острой лихорадочной фазе ВИЧ-инфекции рандомизированные исследования подтвердить тоже не смогли, и стало ясно, что повторить историю «берлинского пациента» не удастся, по крайней мере, с помощью гидроксимочевина (Zala, 2002).

В октябре 1999 г. FDA вынесла предупреждение компании Bristol-Myers Squibb за чрезмерно агрессивную рекламу гидроксимочевина для лечения ВИЧ-инфекции (<http://www.hiv.net/link.php?id=164>).

Последние данные, тем не менее, свидетельствуют, что гидроксимочевина все же эффективна. Французское рандомизированное испытание комбинации ставудин + диданозин + абакавир + эфавиренз, прошедшее среди 69 пациентов, которые пережили неудачу лечения ИП, но не получали эфавиренз и абакавир, привело к поразительным результатам. Через год вирусная нагрузка была ниже 50 мл^{-1} у 55% больных, получавших гидроксимочевину, и только у 21% пациентов, которым ее не назначали (Lafeuillade, 2002). Заслуживают ли внимания эти результаты, учитывая прошлые грехи гидроксимочевина? В 2004 г. появились сообщения о новых рандомизированных исследованиях, и, по крайней мере, в двух из них было показано, что гидроксимочевина токсична и бесполезна (Blanckenberg, 2004; Stebbing, 2004). На наш взгляд, применять этот препарат допустимо только в клинических испытаниях, которые к тому же должны быть четко обоснованы.

Интерферон

Антиретровирусный эффект интерферона известен уже несколько лет (Milvan, 1996). При его ежедневном введении в дозе 3 000 000 МЕ п/к вирусная нагрузка падает примерно на $0,5\text{--}1,0 \log_{10}$ (в 3–20 раз) (Naas, 2000). Более высокие дозы иногда еще эффективнее (Hatzakis, 2001). Сначала активность интерферона в отношении ВИЧ изучали достаточно вяло из-за побочных эффектов и необходимости п/к введения. Однако недавно появились основания полагать, что интерферон может стать средством резервной терапии ВИЧ-инфекции. Современные пегилированные интерфероны можно вводить раз в неделю, к тому же они вполне могут оказаться более эффективными, поскольку именно об этом свидетельствуют результаты их применения при гепатите С. Их испытания проводятся. В частности, в настоящее время лицензировать пегилированный интерферон пытается компания Schering-Plough. Однако этому препарату, как и алдезлейкину, не везет: крупнейшее международное исследование среди больных с длительным анамнезом антиретровирусной терапии было прекращено в октябре 2002 г. из-за недостатка участников.

Прочие средства иммунотерапии

Несколько лет назад попытка использовать терапевтическую вакцину при ВИЧ-инфекции провалилась. Речь идет о вакцине Ремун™, разработанной коллективом под руководством Джонаса Салка (Jonas Salk). Она содержала инактивированный ВИЧ, из оболочки которого удален гликопротеид gp120, и, хотя и была иммуногенна, клинического эффекта не давала (то есть не позволяла ни продлить жизнь, ни замедлить развитие заболевания). Крупное клиническое испытание этой вакцины было остановлено в мае 1999 г.

виду полной ее бесполезности. В это международное исследование, призванное установить целесообразность дополнения ВААРТ вакциной Ремун™, было включено более 2500 больных, которые в среднем наблюдались 89 недель. Вакцина не только не давала клинического эффекта, но и не влияла ни на число лимфоцитов CD4, ни на вирусную нагрузку (Kahn, 2000). По-видимому, эту вакцину уже можно списать со счетов, хотя кое-какие сообщения о наличии некоторого эффекта появлялись (в основном из Таиланда).

Г-КСФ и ГМ-КСФ — это цитокины: Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Их часто применяли при ВИЧ-инфекции. Препараты Г-КСФ: филграстим, пегфилграстим и ленограстим. Препараты ГМ-КСФ: сарграмоустим и молграмоустим.

Г-КСФ одобрен к применению при затяжной нейтропении у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции для снижения риска бактериальных инфекций. Особенно полезен Г-КСФ пациентам, получающим химиотерапию или средства, угнетающие кроветворение (такие как зидовудин или ганцикловир). Г-КСФ значительно сокращает заболеваемость бактериальными инфекциями у ВИЧ-инфицированных с нейтропенией. В крупном рандомизированном исследовании с участием 258 ВИЧ-инфицированных больных с нейтропенией (число нейтрофилов $750\text{--}1000\text{ мкл}^{-1}$) и числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} Г-КСФ (3 раза в неделю) использовали в течение 24 недель. Тогда как частота глубокой нейтропении в контрольной группе составляла 22%, в группе Г-КСФ она составила лишь 1,7% (Kuritzkes, 1998). Кроме того, у получавших Г-КСФ частота бактериальных инфекций сократилась на 31%, а число дней госпитализации — на 45%. На вирусную нагрузку Г-КСФ не влияет. Показано, что у пациентов с цитомегаловирусным ретинитом Г-КСФ существенно повышает выживаемость, хотя чем это объясняется, пока не ясно (Davidson, 2002).

ГМ-КСФ, по данным трех двойных слепых рандомизированных исследований, вирусную нагрузку несколько снижает (Angel, 2000; Skowron, 1999; Brites, 2000). В то же время, в одном исследовании среди пациентов с не поддающейся лечению ВИЧ-инфекцией отмечен некоторый рост вирусной нагрузки на фоне приема ГМ-КСФ (Jacobsen, 2003). Г-КСФ не давал никакого эффекта (Aladdin, 2000). Судя по всему, при длительных перерывах в антиретровирусной терапии ГМ-КСФ позволяет несколько сдержать падение числа лимфоцитов CD4 (Fagard, 2003). Однако вне клинических испытаний пытаться использовать такой метод не следует. Кроме того, важно учесть высокую стоимость и побочные эффекты Г-КСФ и ГМ-КСФ. Клиническая эффективность этих средств до сих пор не известна.

Циклоспорин А (Сандимун™). Поскольку при активации иммунной системы репликация ВИЧ усиливается, весьма привлекательной выглядела теория о возможности затормозить репликацию ВИЧ, подавив иммунную систему. Именно на основе этой теории были начаты исследования (Calabrese, 2002; Rizzardi, 2002) по применению у ВИЧ-инфицированных циклоспорина А — препарата, обычно применяемого для профилактики отторжения трансплантата. В самом крупном на сегодня клиническом испытании циклоспорина А участвовали 28 ВИЧ-инфицированных. В течение 12 недель они ежедневно либо в дополнение к антиретровирусным средствам (двум НИОТ), либо отдельно получали циклоспорин А (4 мг/кг в сутки) или плацебо (Calabrese, 2002). Результаты оказались предельно ясными: циклоспорин А не влияет ни на содержание лимфоцитов CD4 и CD8, ни на экспрессию лимфоцитами CD8 маркеров активации CD38 и HLA-DR. Таким образом, у циклоспорина А, судя по всему, нет будущего в лечении хронической ВИЧ-инфекции. Возможно, он будет полезен в острой лихорадочной фазе ВИЧ-инфекции, но так ли это и в чем это проявится, выяснить только предстоит. Попытки использовать при ВИЧ-инфекции и иммунодепрессанты (циклоспорин А), и иммуномодуляторы (алдезлейкин) со всей очевидностью показывают, в какие противоречия вступают наука и надежда.

Мофетила микофенолат (Селлсепт™). Применение этого препарата имеет те же основания, что и применение гидроксимочевина с циклоспорином. Он ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, и обычно его используют для профилактики острого отторжения трансплантата после трансплантации почки, сердца или печени, а также при некоторых аутоиммунных заболеваниях. Теоретически подавление пролиферации лимфоцитов и сокращение числа клеток-мишеней должно тормозить репродукцию ВИЧ. Судя по первым результатам исследований в небольших группах пациентов, мофетила микофенолат в некоторых случаях снижает вирусную нагрузку (Margolis, 2002; Press, 2002). Будет ли это наблюдение подтверждено рандомизированными клиническими испытаниями, сказать трудно. Первое рандомизированное исследование показало, что это маловероятно (Sankatsing, 2004).

Каннабиноиды при ВИЧ-инфекции бесполезны. Контролируемое проспективное рандомизированное исследование, в котором ВИЧ-инфицированным в дополнение к ВААРТ назначали либо марихуану, либо дронабинол (Маринол™), либо плацебо, показало, что за три недели испытываемые препараты не изменили ни численность субпопуляций лимфоцитов, ни их функцию (Bredt, 2002). Дронабинол, метабо-

лизм которого опосредован системой цитохрома P450, не повлиял ни на вирусную нагрузку, ни на сыровоточную концентрацию ИП (Abrams, 2003).

Некоторые врачи, занимающиеся лечением ВИЧ-инфекции, использовали, продолжают использовать и настойчиво пропагандируют **глюкокортикоиды**. Тем не менее, в контролируемых испытаниях эти средства себя не проявили. Так, в одном испытании преднизолон использовали в дозе 0,5 мг/кг в течение 8 недель, и он не повлиял ни на число лимфоцитов CD4, ни на вирусную нагрузку (McComsey, 2001). В двойном слепом рандомизированном исследовании ACTG 349 с участием 24 больных преднизолон (40 мг/сут) сравнивали с плацебо (Wallis, 2003). Через 8 недель в группе преднизолона была отмечена тенденция к повышению числа лимфоцитов CD4 (более 40%, $p = 0,08$), однако никакого эффекта на маркеры активации Т-лимфоцитов или апоптоз выявлено не было. У двух пациентов, получавших преднизолон, развился асептический некроз головки бедренной кости. Эти данные должны настораживать всех, кто намеревается использовать глюкокортикоиды по «иммунологическим» соображениям.

Интерлейкин-12 повышает активность НК-лимфоцитов и стимулирует дифференцировку Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1 типа. Рандомизированное клиническое испытание I фазы, в котором препарат интерферона-12 назначали по 100 нг/кг 2 раза в неделю, показало, что он хорошо переносится, однако не меняет численность субпопуляций лимфоцитов, не влияет на специфический иммунный ответ и не снижает вирусную нагрузку (Jacobson, 2002). Сложно сказать, будут ли работать над этим препаратом дальше. То же можно сказать и о препаратах интерлейкина-10 (Angel, 2000). Сегодня, когда существует множество высокоэффективных антиретровирусных средств, экспериментальные средства должны отвечать высоким — и постоянно растущим — требованиям.

Литература к разделу «Иммуноterapia и ее роль в клинической практике»

1. Abrams D. I., Bebchuk J. D., Denning E. T. et al. Randomized, open-label study of the impact of two doses of subcutaneous recombinant interleukin-2 on viral burden in patients with HIV-1 infection and CD4+ cell counts of $> \text{or} = 300/\text{mm}^3$: CPCRA 059. *J AIDS*, 2002; 29: 221-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873071>
2. Abrams D. I., Hilton J. F., Leiser R. J. et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*, 2003; 139:258-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=12965981>
3. Aladdin H., Ullum H., Katzenstein T. et al. Immunological and virological changes in antiretroviral naive HIV infected patients randomized to G-CSF or placebo simultaneously with initiation of HAART. *Scand J Immunol*, 2000, 51:520-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10792845>
4. Angel J. B., High K., Rhame F. et al. Phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced HIV disease: effect on infections, CD4 cell counts and HIV suppression. *Leukine/HIV Study Group. AIDS*, 2000, 14:387-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770541>
5. Angel J. B., Jacobson M. A., Skolnik P. R. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-10 in HIV-infected subjects. *AIDS*, 2000; 14:2503-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11101061>
6. Blanckenberg D. H., Wood R., Horban A. et al. Evaluation of nevirapine and/or hydroxyurea with nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive HIV-1-infected subjects. *AIDS*, 2004, 18:631-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090768>
7. Brecht B. M., Higuera-Alhino D., Shade S. B. et al. Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients. *J Clin Pharmacol*, 2002; 42:82S-89S. <http://amedeo.com/lit.php?id=12412840>
8. Brites C., Gilbert M. J., Pedral-Sampaio D. et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and nucleoside analogue therapy in AIDS. *J Infect Dis*, 2000, 182: 1531-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11023477>
9. Calabrese L. H., Lederman M. M., Spritzler J. et al. Placebo-controlled trial of Cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 29:359-362. <http://amedeo.com/lit.php?id=11917239>
10. Carcelain G., Saint-Mezard P., Altes H. K. et al. IL-2 therapy and thymic production of naive CD4 T cells in HIV-infected patients with severe CD4 lymphopenia. *AIDS*, 2003;17:841-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=12660531>
11. Carr A., Emery S., Lloyd A. et al. Outpatient continuous intravenous interleukin-2 or subcutaneous, polyethylene glycol-modified interleukin-2 in HIV-infected patients: a randomized, controlled, multicenter study. *J Infect Dis*, 1998; 178: 992-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9806026>
12. Chun T. W., Engel D., Mizell S. B. et al. Effect of interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4+ T cells in HIV-1-infected patients receiving HAART. *Nat Med*, 1999, 5:651-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10371503>
13. Davey R. T. Jr., Murphy R. L., Graziano F. M. et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with ART: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2000, 284: 183-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10889591>
14. Davidson M., Min Y. I., Holbrook J. T. et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. *AIDS*, 2002, 16: 757-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964532>
15. Dybul M., Hidalgo B., Chun T.W. et al. Pilot study of the effects of intermittent interleukin-2 on HIV-specific immune responses in patients treated during recently acquired HIV infection. *J Infect Dis*, 2002; 185: 61-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11756982>
16. Emery S., Abrams D. I., Cooper D. A. et al. The evaluation of subcutaneous proleukin (interleukin-2) in a randomized international trial: rationale, design, and methods of ESPRIT. *Control Clin Trials*, 2002; 23:198-220. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943448>
17. Fagard C., Le Braz M., Gunthard H. et al. A controlled trial of granulocyte macrophage-colony stimulating factor during interruption of HAART. *AIDS* 2003, 17:1487-92.
18. Gougeon M. L., Rouzioux C., Liberman I. et al. Immunological and virological effects of long term IL-2 therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2001, 15:1729-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11546950>
19. Haas D. W., Lavelle J., Nadler J. P. et al. A randomized trial of interferon alpha therapy for HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retrovir*, 2000, 16:183-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=10710206>
20. Hatzakis A., Gargalianos P., Kiosses V. et al. Low-dose IFN-alpha monotherapy in treatment-naive individuals with HIV-1 infection: evidence of potent suppression of viral replication. *J Interferon Cytokine Res*, 2001, 21:861-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11710999>

21. Havlir D. V., Gilbert P. B., Bennett K. et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. *AIDS*, 2001; 15: 1379-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504959>
22. Hellinger J. A., Iwane M. K., Smith J. J. et al. A randomized study of the safety and antiretroviral activity of hydroxyurea combined with didanosine in persons infected with HIV type 1. *J Infect Dis*, 2000, 181: 540-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10669337>
23. Hengge U. R., Goos M., Esser S. et al. Randomized, controlled phase II trial of subcutaneous interleukin-2 in combination with HAART in HIV patients. *AIDS*, 1998; 12: F225-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=9863864>
24. Jacobson M. A., Spritzler J., Landay A. et al. A Phase I, placebo-controlled trial of multi-dose recombinant human interleukin-12 in patients with HIV infection. *AIDS*, 2002; 16: 1147-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004273>
25. Jacobson J. M., Lederman M. M., Spritzler J. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces modest increases in plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA levels and CD4+ lymphocyte counts in patients with uncontrolled HIV infection. *J Infect Dis*, 2003; 188: 1804-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14673758>
26. Kahn J. O., Cherng D. W., Mayer K., Murray H., Lagakos S. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2000, 284:2193-202. <http://amedeo.com/lit.php?id=11056590>
27. Katlama C., Carcelain G., Duvivier C., et al. Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy: the ILSTIM study - ANRS 082. *AIDS*, 2002; 16: 2027-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370501>
28. Kovacs J. A., Vogel S., Albert J. M. et al. Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the HIV. *N Engl J Med*, 1996, 335:1350-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8857018>
29. Kuritzkes D. R., Parenti D., Ward D. J. et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. *AIDS*, 1998, 12:65-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=9456256>
30. Lefeuvre A., Hittinger G., Chadapaud S. et al. The HYDILE trial: efficacy and tolerance of a quadruple combination of reverse transcriptase inhibitors versus the same regimen plus hydroxyurea or hydroxyurea and interleukin-2 in HIV-infected patients failing PI-based combinations. *HIV Clin Trials*, 2002, 3:263-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12187499>
31. Lalezari J. P., Beal J. A., Ruane P. J. et al. Low-dose daily subcutaneous interleukin-2 in combination with HAART in HIV+ patients: a randomized controlled trial. *HIV Clin Trials*, 2000, 1:1-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590500>
32. Levy Y., Capitant C., Lascaux A. S. et al. Effect of subcutaneous IL-2 therapy combined with HAART in HIV-infected patients: results of the ANRS 079 randomized trial. Abstract 344, 8th CROI, 2001, Chicago. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/344.htm>
33. Levy Y., Mitsuyasu R., Tambusi G. et al. CD4 count increases in patients with CD4 counts of 50-300 treated with intermittent IL-2: immunologic results from the study of IL-2 in combination with active antiretroviral therapy (SILCAAT) trial; Abstract F14/3, 9th EACS, 2003, Warsaw
34. Lisiewicz J., Rosenberg E., Lieberman J. et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 1999, 340:1683-4.
35. Lori F., Jessen H., Lieberman J. et al. Treatment of HIV infection with hydroxyurea, didanosine, and a protease inhibitor before seroconversion is associated with normalized immune parameters and limited viral reservoir. *J Infect Dis*, 1999, 180: 1827-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10558937>
36. Lori F., Malykh A., Cara A. et al. Hydroxyurea as an inhibitor of HIV-type 1 replication. *Science*, 1994, 266:801-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=7973634>
37. Losso M. H., Bellosio W. H., Emery S. et al. A randomized, controlled, phase II trial comparing escalating doses of subcutaneous interleukin-2 plus antiretrovirals versus antiretrovirals alone in HIV-infected patients with CD4+ cell counts $\geq 350/\text{mm}^3$. *J Infect Dis*, 2000, 181:1614-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10823761>
38. Lu A. C., Jones E. C., Chow C. et al. Brief Report: Increases in CD4+ T lymphocytes occur without increases in thymic size in HIV-infected subjects receiving interleukin-2 therapy. *J AIDS*, 2003; 34:299-303. <http://amedeo.com/lit.php?id=14600575>
39. Margolis D. M., Kewn S., Coull J. J. et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 31:45-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352149>
40. Markowitz N., Bechuk J. D., Abrams D. I. Nadir CD4+ T cell count predicts response to subcutaneous recombinant interleukin-2. *Clin Infect Dis*, 2003; 37:e115-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523786>
41. McComsey G. A., Whalen C. C., Mawhorter S. D. et al. Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. *AIDS*, 2001;15:321-7.
42. Mildvan D., Bassiakos Y., Zucker M. L. et al. Synergy, activity and tolerability of zidovudine and interferon-alpha in patients with symptomatic HIV-1 infection: ACTG 068. *Antivir Ther*, 1996; 1: 77-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=11321183>
43. Mitsuyasu R., Pollard R., Gelman R., Weng D. Prospective randomized controlled phase II study of highly active antiretroviral therapy with continuous IV or subcutaneous interleukin-2 in HIV-infected patients with CD4+ counts of 50-350 cells/mm3: ACTG 328 — final results at 84 weeks. Abstract 17, 8th CROI, 2001, Chicago. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/17.htm>
44. Mitsuyasu R. Immune therapy: non-HAART management of HIV-infected patients. *J Infect Dis*, 2002, 185 (Suppl 2): S115-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001032>
45. Moore R. D., Keruly J. C., Chaisson R. E. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. *AIDS*, 2001, 15:617-20.
46. Moore R. D., Wong W. M., Keruly J. C., McArthur J. C. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS*, 2000, 14: 273-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10716503>
47. Paredes R., Lopez Benaldo de Quiros J. C., Fernandez-Cruz E., Clotet B., Lane H. C. The potential role of interleukin-2 in patients with HIV infection. *AIDS Rev*, 2002; 4:36-40.
48. Press N., Kimel G., Harris M. et al. Case series assessing the safety of mycophenolate as part of multidrug rescue treatment regimens. *HIV Clin Trials*, 2002, 3:17-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=11819181>
49. Rizzardi G. P., Harari A., Capiluppi B. et al. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with HAART. *J Clin Invest*, 2002, 109:681-688. <http://amedeo.com/lit.php?id=11877476>
50. Rodriguez C. G., Vila J., Capurro A. F. et al. Combination therapy with hydroxyurea versus without hydroxyurea as first line treatment options for antiretroviral-naïve patients. *HIV Clin Trials*, 2000, 1:1-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590492>
51. Rutschmann O. T., Opravil M., Iten A. et al. A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*, 1998, 12: F71-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9631134>

52. Rutschmann O. T., Opravil M., Iten A. et al. Didanosine plus stavudine with or without hydroxyurea in HIV-1-infected patients: 1 year follow-up. *Antivir Ther*, 1998, 3 (Suppl 4): 65-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10723515>
53. Sankatsing S. U., Jurriaans S., van Swieten P. et al. Highly active antiretroviral therapy with or without mycophenolate mofetil in treatment-naïve HIV-1 patients. *AIDS*, 2004, 18:1925-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=15353978>
54. Sereti I., Lane H. C. Immunopathogenesis of HIV: implications for immune-based therapies. *Clin Infect Dis*, 2001, 32: 1738-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=11360217>
55. Skowron G., Stein D., Drusano G. et al. The safety and efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Sargramostim) added to indinavir- or ritonavir-based antiretroviral therapy: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis*, 1999, 180:1064-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=10479132>
56. Smith K. A. Low-dose daily interleukin-2 immunotherapy: accelerating immune restoration and expanding HIV-specific T-cell immunity without toxicity. *AIDS*, 2001, 15 Suppl 2: S28-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=11424974>
57. Stebbing J., Nelson M., Orkin C. et al. A randomized trial to investigate the recycling of stavudine and didanosine with and without hydroxyurea in salvage therapy (RESTART). *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53:501-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=14762056>
58. Stellbrink H. J., Hufert F. T., Tenner-Racz K. et al. Kinetics of productive and latent HIV infection in lymphatic tissue and peripheral blood during triple-drug combination therapy with or without additional interleukin-2. *Antivir Ther*, 1998, 3: 209-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=10682140>
59. Stellbrink H. J., van Lunzen J., Westby M. et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS*, 2002, 16:1479-87. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131185>
60. Tavel J. A., Sereti I., Walker R. E. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of intermittent administration of interleukin-2 and prednisone in subjects infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*, 2003;188:531-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12898439>
61. Valdez H., Mitsuyasu R., Landay A. et al. Interleukin-2 Increases CD4+ lymphocyte numbers but does not enhance responses to immunization: results of A5046s. *J Infect Dis*, 2003; 187:320-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12552459>
62. Wallis R. S., Kalayjian R., Jacobson J. M. et al. A Study of the immunology, virology, and safety of prednisone in HIV-1-infected subjects with CD4 cell counts of 200 to 700 mm⁻³. *J AIDS*, 2003; 32: 281-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12626887>
63. Weiss L., Aboulhab J., Babiker G. A. et al. Preliminary results of ESPRIT (Evaluation of Subcutaneous Proleukin in a Randomised International Trial): baseline predictors of CD4 T-cell response to Interleukin-2. Abstract 13, 2nd IAS, 2003, Paris.
64. Wood R., Montoya J. G., Kundu S. K., Schwartz D. H., Merigan T. C. Safety and efficacy of polyethylene glycol-modified interleukin-2 and zidovudine in HIV type 1 infection: a phase I/II study. *J Infect Dis*, 1993, 167:519-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=8095058>
65. Zala C., Salomon H., Ochoa C. et al. Higher rate of toxicity with no increased efficacy when hydroxyurea is added to a regimen of stavudine plus didanosine and nevirapine in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 29: 368-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=11917241>

4. Цели и принципы лечения

К. Хоффман, Ф. Малкахи

В круговороте текущих обязанностей по ведению ВИЧ-инфицированных пациентов, пробираясь сквозь исследования числа лимфоцитов CD4, вирусной нагрузки и сывороточной концентрации препаратов, разбираясь с текущими лабораторными показателями и результатами проб на генотипическую и фенотипическую устойчивость, важно всегда помнить о цели антиретровирусной терапии:

***продлить больному жизнь,
сохранив ее как можно более полноценной и здоровой.***

Это означает, что необходимо не только предупреждать развитие оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований, но и бороться с побочными эффектами лечения. В идеале лечение не должно или почти не должно менять привычную жизнь больного. Безусловно, стремиться повысить число лимфоцитов CD4 и снизить вирусную нагрузку надо, но и сохранить больному нормальное самочувствие не менее важно! Сами больные тоже нередко забывают о главном. Довольно часто в ответ на вопрос «Как вы себя чувствуете?» видишь косою взгляд пациента на бланк с данными анализа и слышишь: «Это я у вас хотел спросить!». Поэтому врачу весьма полезно — самому или вместе с больным — определить, какой результат действительно достигим и к чему следует стремиться. Лечение, направленное только на улучшение лабораторных показателей, и не уделяющее внимания физическому и психическому благополучию человека не может быть успешным.

Успех и неудача лечения

Для оценки успеха и неудачи лечения можно использовать разные критерии — вирусологические, иммунологические и клинические. Раньше всего судить об успехе терапии позволяют вирусологические критерии (снижение или повышение вирусной нагрузки). Затем, обычно достаточно скоро, становится понятно, дает ли лечение иммунологический эффект (по иммунологическому критерию — росту или сокращению числа лимфоцитов CD4). Позже всего проявляется клиническая неудача лечения — ее признакам всегда предшествует ухудшение лабораторных показателей! Клинический успех лечения, напротив, становится очевиден куда раньше — общее состояние на фоне успешной ВААРТ улучшается быстро. По данным швейцарского когортного исследования, заболеваемость оппортунистическими инфекциями всего через три месяца ВААРТ сократилась с 15,1% до 7,7% (Ledergerber, 1999). Клинический успех терапии, в особенности предотвращение СПИДа, от иммунологического успеха зависит не меньше, чем от вирусологического (Grabar, 2000; Piketty, 2001).

Вирусологический успех и неудача лечения

Под вирусологическим успехом лечения обычно понимают сокращение вирусной нагрузки до неопределимой (меньше 50 мл⁻¹). Вирусологический успех крайне важен, поскольку известно: чем быстрее и значительнее упадет вирусная нагрузка, тем дольше сохранится эффект лечения (Kempf, 1998; Powderly, 1999; Raboud, 1998). По данным исследования INCAS, относительный риск неудачи лечения (в данном случае критерием неудачи лечения служила вирусная нагрузка более 5000 мл⁻¹) у больных, у которых вирусная нагрузка когда-либо была ниже 20 мл⁻¹, в 20 раз меньше, чем у больных, у которых вирусная нагрузка никогда не была падала ниже 400 мл⁻¹ (Raboud, 1998). На фоне ВААРТ вирусная нагрузка снижается в два этапа (см. также раздел «Наблюдение»): в первые недели — очень быстро, затем — медленно. Неопределимой она становится за 3–4 месяца, но если изначально была очень высокой, то на это часто уходит 4 или 5 месяцев. Однако, если и через 6 месяцев терапии вирусная нагрузка определяется, обычно говорят о вирусологической неудаче лечения. О том же свидетельствует и внезапное повышение ранее упавшей вирусной нагрузки, которое должно быть подтверждено повторным исследованием через небольшой промежуток времени. В таких ситуациях нельзя медлить, и необходимо так или иначе изменить терапию (например, улучшить соблюдение лечения или изменить схему ВААРТ).

Вирусологическая неудача лечения становится очевидной достаточно быстро. В связи с этим исследовать вирусную нагрузку вскоре после начала лечения — уже через четыре недели — важно не только для спокойствия пациента («чем меньше вирусов, тем больше полезных лимфоцитов CD4»), но и для врача. Дело в том, что показатели, полученные на ранних этапах лечения, помогают судить об успехе лечения в дальнейшем. Если вирусная нагрузка через четыре недели ВААРТ превышает 5000 мл⁻¹, вероятность вирусологической неудачи весьма высока (Maggiolo, 2000).

Пороговый уровень вирусной нагрузки 50 мл^{-1} в достаточной мере условен. Он установлен на основании чувствительности применяемых сегодня лабораторных методов. Пока никто не доказал, что вирусная нагрузка 60 мл^{-1} действительно хуже, чем 30 мл^{-1} , и свидетельствует о недостаточной действенности лечения. При столь низком значении показателя следует помнить о возможных лабораторных погрешностях. Кратковременный умеренный (до 1000 мл^{-1}) подъем вирусной нагрузки (скачок) часто ни о чем не говорит (см. ниже).

Термин «неопределимая вирусная нагрузка» означает только то, что она находится за пределами порога чувствительности метода в 50 мл^{-1} — ни больше, ни меньше. Многими исследованиями показано, что репродукция ВИЧ и, соответственно, развитие лекарственной устойчивости продолжаются и при неопределимой вирусной нагрузке. При вирусной нагрузке 50 мл^{-1} в 5 литрах крови содержится 250 000 вирусов. Однако еще больше вирусов, причем активно репродуцирующихся, содержится в лимфоидных органах. Таким образом, теоретически, даже очень низкая определимая вирусная нагрузка чревата повышением риска лекарственной устойчивости. Вероятно, в действительности разница в риске лекарственной устойчивости при вирусной нагрузке в 100 мл^{-1} и 10 мл^{-1} существенна, но этого мы пока просто не знаем.

Хорошо уже то, что заболеваемость и смертность при ВИЧ-инфекции могут быть снижены даже при определимой вирусной нагрузке (Mezzaroma, 1999; Deeks, 2000; Grabar, 2000). Именно об этом следует помнить, когда выбор вариантов лечения ограничен. В таких случаях просто не следует судить об успехе лечения по вирусной нагрузке (см. раздел «Резервная терапия»). Так, при множественной лекарственной устойчивости добиться вирусологического успеха бывает невозможно, и тогда прежде всего следует бороться за увеличение и сохранение числа лимфоцитов CD4. Даже при недостаточном подавлении ВИЧ иммунный статус нередко длительно остается стабильным.

Крупное когортное исследование показало, что число лимфоцитов CD4 не сокращается, пока вирусная нагрузка держится на уровне ниже $10\,000 \text{ мл}^{-1}$ или упала хотя бы на $1,5 \log_{10}$ по сравнению исходной (Lederberger, 2004). Главные факторы риска вирусологической неудачи лечения: богатый анамнез антиретровирусной терапии (свидетельствует о наличии устойчивых штаммов ВИЧ) и плохая соблюдаемость режима лечения (подробнее см.: Deeks, 2000). По данным нескольких исследований, вирусологический успех лечения в значительной мере зависит от вирусной нагрузки и числа лимфоцитов CD4 в момент начала ВААРТ, но пока достоверных доказательств тому нет (Cozzi Lepri, 2001; Phillips, 2001; Le Moing, 2002) (см. также раздел «Когда начинать ВААРТ?»).

Как долго сохраняется вирусологический успех лечения?

О стойкости вирусологического успеха лечения известно мало. До сих пор достаточно распространено заблуждение, будто успех лечения не может сохраняться дольше нескольких лет. На самом деле, так было только в первые годы существования ВААРТ. Тогда многие пациенты все еще получали неправильное лечение или прошли через монотерапию или лечение двумя антиретровирусными средствами, а потому ВИЧ в их организме уже обладал множественной лекарственной устойчивостью. Конечно, в таких случаях эффект ВААРТ вполне может быть недолговечным, ведь порой единственной точечной мутации достаточно, чтобы свести на нет эффективность всей схемы лечения.

Из тех, кто получал ВААРТ на протяжении 8–9 лет, у неожиданно большого числа больных вирусная нагрузка даже через столь значительный промежуток времени остается неопределимой. Прежде всего, это те больные, которых с самого начала лечили правильно — с современной точки зрения (сразу или почти сразу тремя антиретровирусными средствами). В одном из немногих длительных исследований наблюдали 336 больных, у которых через 24 недели лечения первой схемой ВААРТ вирусная нагрузка была ниже 50 мл^{-1} (Phillips, 2001). Через 3,3 года риск восстановления вирусной нагрузки оказался достаточно высоким — 25,3%. Однако при более пристальном изучении оказалось, что преобладающее число участников исследования прервали ВААРТ. Истинная же вирусологическая неудача лечения в итоге была зарегистрирована всего у 14 больных, а ее риск через 3,3 года составил лишь 5,2%. Но главным открытием стало то, что риск вирусологической неудачи лечения со временем заметно сокращается.

В исследовании II фазы M97-720, в котором 100 больных с самого начала получали ставудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир, анализ данных обо всех включенных в исследование пациентах показал, что через 6 лет лечения вирусная нагрузка менее 50 мл^{-1} сохранялась в 62% случаев (Gulick, 2004). При том, что несколько больных по разным причинам прервали лечение, истинная вирусологическая неудача лечения наблюдалась крайне редко. Данные анализа о пациентах, продолжавших лечение, впечатляют: через 6 лет неопределимая вирусная нагрузка была зарегистрирована у 98% больных. В одной из ветвей исследования Merck 035 на протяжении опять же 6 лет наблюдали больных, получавших зидовудин + ламивудин + индинавир. Последний анализ данных обо всех включенных в исследование пациентах по-

казал, что вирусная нагрузка остается на неопределимом уровне у 58% участников, и это при том, что эти больные ранее получали НИОТ (Gulick, 2003).

Таким образом, исследования ясно показали, что при непрерывном лечении вирусная нагрузка может оставаться неопределимой многие годы — возможно, даже десятилетия.

Скачок — признак вирусологической неудачи лечения?

Скачком называют кратковременный подъем вирусной нагрузки. Скачки наблюдаются у 20–40% больных и происходят, когда репродукция ВИЧ усиливается. Риск скачков никак не связан со схемой ВА-АРТ — он зависит от сроков начала лечения: чем раньше оно начато, тем меньше вероятность скачков (Di Mascio, 2004).

Часто скачок настораживает и врача, и больного. Строго говоря, если вирусная нагрузка ниже 50 мл^{-1} указывает на вирусологический успех лечения, то скачок должен свидетельствовать о вирусологической неудаче. Однако все больше данных говорит о том, что скачки проходят без среднесрочных последствий и вовсе не обязательно являются следствием вирусологической, иммунологической и даже клинической неудачи лечения (Havlik, 2001; Moore, 2002; Sklar, 2002; Mira, 2003). Это справедливо как в отношении больных, получающих первые схемы ВААРТ, так и в отношении больных с длительным анамнезом антиретровирусной терапии. Одно исследование показало, что через 18 месяцев после скачка частота неудачи лечения увеличивается вдвое (Greub, 2002).

В то же время, чтобы понять, возрастает ли риск лекарственной устойчивости после скачков, необходимы исследования с более длительным периодом наблюдения. Судя по имеющимся на сегодня данным, скачки не должны становиться поводом для немедленного изменения схемы ВААРТ, поскольку обусловлены они, по всей вероятности, иммунологическими механизмами (Di Mascio, 2003; Miller, 2004). Следует также помнить о значительной разнице в чувствительности методов определения вирусной нагрузки.

В то же время скачок следует всегда использовать как повод для обсуждения соблюдения режима лечения. Принимал ли больной все назначенные средства регулярно или иногда пропускал прием? Точно ли он соблюдал требования к приему препаратов (натошак или во время еды)? Иногда полезно определить сывороточную концентрацию лекарственных средств.

Остановимся и на иных причинах временной виремии. По данным одного крупного ретроспективного анализа, 26% скачков были обусловлены присоединившейся инфекцией (Easterbrook, 2002). В частности, значительный подъем вирусной нагрузки и падение числа лимфоцитов CD4 наблюдаются при сифилисе (Buchacz, 2004). Наконец, временное повышение вирусной нагрузки наблюдается после вакцинации (Kolber, 2002).

Таким образом, прежде чем поспешно менять схему ВААРТ, необходимо учесть все перечисленные факторы и нюансы. Кроме того, в скором времени после скачка рекомендуется повторно определить вирусную нагрузку.

Иммунологические успех и неудача лечения

Иммунологический успех лечения обычно определяют как рост содержания лимфоцитов CD4. Более четкого критерия пока не существует. В разных исследованиях в его качестве используют прирост числа лимфоцитов CD4 в 50 мкл^{-1} , 100 мкл^{-1} или 200 мкл^{-1} , либо число лимфоцитов CD4 более 200 мкл^{-1} или 500 мкл^{-1} . Иммунологической неудачей ВААРТ считается отсутствие прироста или сокращение числа лимфоцитов CD4.

Предсказать, повысится ли содержание лимфоцитов CD4 на фоне ВААРТ сложно, поскольку этот эффект во многом индивидуален. Подобно снижению вирусной нагрузки, увеличение числа лимфоцитов CD4 происходит в два этапа. Вслед за обычно стремительным ростом в первые 3–4 месяца наступает период, когда число лимфоцитов CD4 повышается гораздо медленнее. Как показало проспективное исследование, проведенное среди около 1000 больных, в первые три месяца число лимфоцитов CD4 возрастает в среднем на $21,2 \text{ мкл}^{-1}$ в месяц, а позже — только на $5,5 \text{ мкл}^{-1}$ в месяц (Le Moing, 2002). До сих пор ученые спорят, продолжается ли восстановление иммунной системы на протяжении всего периода подавления вирусной нагрузки, или же через 3–4 года достигается предел, после которого ситуация больше не улучшается (Smith, 2004; Viard, 2004).

Чем ниже исходное число лимфоцитов CD4, тем меньше вероятность, что когда-нибудь оно нормализуется (Valdez, 2002; Kaufmann, 2003). В швейцарском когортном исследовании только у 39% из 2235

больных, начавших ВААРТ в 1996–1997 годах, число лимфоцитов CD4 превзошло 500 мкл^{-1} (Kaufmann, 2003).

Иммунологический успех терапии не всегда совпадает с максимальным подавлением вирусной нагрузки, а иногда число лимфоцитов CD4 растет даже при незначительном сокращении виремии (Kaufmann, 1998; Mezzagoma, 1999; Ledergerber, 2004). Исходная вирусная нагрузка тоже не играет большой роли, а вот ее сокращение на фоне терапии действительно важно (Deeks, 2002; Ledergerber, 2004).

По последним сообщениям, некоторые схемы антиретровирусной терапии неблагоприятно влияют на восстановление иммунной системы. В частности, существенное сокращение числа лимфоцитов CD4 наблюдалось у больных с подавленной вирусной нагрузкой при переходе на упрощенную схему

диданозин + тенофовир + невирапин (Clotet, 2004; Negredo, 2004). Почему так происходит, до сих пор неясно, однако вполне вероятно, что пагубную роль играет взаимодействие между диданозином и тенофовиrom. При иммунологической неудаче данной схемы необходимо подбирать другие лекарственные средства. Так, одно исследование показало, что при использовании комбинации абакавир + ламивудин число лимфоцитов CD4 растет гораздо быстрее, чем на фоне применения комбинации зидовудин + ламивудин (третьим препаратом в обеих схемах был эфавиренз), тогда как вирусологический эффект терапии в обоих случаях одинаков. Вполне вероятно, что эта разница объясняется тем, что зидовудин подавляет кроветворение (DeJesus, 2004).

Как только удастся добиться нормализации числа лимфоцитов CD4 и сокращения вирусной нагрузки до неопределимой, существенное ухудшение этих показателей маловероятно (Phillips, 2002). В таких случаях часто и постоянно контролировать иммунологические показатели больше не обязательно!

Противоречивый результат

Если одна из целей лечения не достигнута, то есть оно потерпело либо клиническую, либо иммунологическую, либо вирусологическую неудачу, говорят о противоречивом результате.

Бывает, что вирусологический успех не сопровождается иммунологическим и, несмотря на неопределимую вирусную нагрузку, число лимфоцитов CD4 остается крайне низким (Piketty, 1998; Renaud, 1999; Grabar, 2000; Piketty, 2001). В число факторов риска иммунологической неудачи лечения на фоне хорошего вирусологического эффекта, помимо возраста, входят: исходно низкое число лимфоцитов CD4, а также невысокая вирусная нагрузка в начале лечения (Florence, 2003). Кроме того, иммунологический успех лечения часто скромнее вирусологического у пожилых. Исследованиями неоднократно показано, что вероятность иммунологической неудачи лечения растет с возрастом и уменьшением размеров тимуса (по данным КТ) (Goetz, 2001; Marimoutou, 2001; Piketty, 2001; Teixeira, 2001; Viard, 2001). Наконец, меньший прирост числа лимфоцитов CD4 отмечается у потребителей инъекционных наркотиков (Dragstedt, 2004).

Помимо прочего, причиной иммунологической неудачи лечения на фоне вирусологического успеха может служить подавляющее действие лекарственных средств на иммунную систему и кроветворение.

В других случаях, напротив, ВААРТ дает прекрасный иммунологический эффект (содержание лимфоцитов CD4 существенно возрастает), однако вирусная нагрузка по-прежнему определяется. Такие результаты иногда наблюдаются у детей и подростков (об этом подробнее рассказано в главе, посвященной лечению детей). Частота противоречивых результатов терапии приведена в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Результаты лечения по данным проспективных когортных исследований*

Результат ВААРТ	Piketty, 2001 n = 42	Grabar, 2000 n = 2236
Вирусологический и иммунологический успех	60%	48%
Противоречивый результат: только иммунологический успех	19%	19%
Противоречивый результат: только вирусологический успех	9%	17%
Неудача ВААРТ	12%	16%

* Иммунологический успех — число лимфоцитов CD4 $>100 \text{ мкл}^{-1}$ через 30 месяцев ВААРТ (Piketty, 2001) или $> 50 \text{ мкл}^{-1}$ через 6 месяцев ВААРТ (Grabar, 2000). Вирусологический успех — вирусная нагрузка стойко снизилась на порядок от исходного уровня, либо составляет $< 500 \text{ мл}^{-1}$ (Piketty, 2001) или $< 1000 \text{ мл}^{-1}$ (Grabar, 2000).

Практические советы по снижению вирусной нагрузки и повышению числа лимфоцитов CD4

- Вирусная нагрузка является наиболее важным критерием оценки успеха терапии.
- По возможности, определяйте вирусную нагрузку одним и тем же методом (в одной и той же лаборатории). Помните, что данный показатель во многом зависит от метода — определенный разными методами, он может различаться втрое (на $0,5 \log_{10}$)!
- Вирусологический эффект следует оценивать через месяц после начала ВААРТ или изменения ее схемы.
- Вирусная нагрузка должна стать ниже 50 мл^{-1} через 3 месяца лечения (в случае изначально высокой вирусной нагрузки — через 6 месяцев). Если этого не произошло, ищите причину!
- Чем существеннее снизилась вирусная нагрузка, тем дольше сохраняется эффект лечения.
- Временное незначительное повышение вирусной нагрузки (скачок) часто ни о чем не говорит, но вскоре после него (через 2–4 недели) следует провести контрольное исследование показателя.
- Чем старше пациент, тем выше вероятность противоречивого результата (снижения вирусной нагрузки в сочетании с незначительным увеличением числа лимфоцитов CD4).
- По сравнению с вирусной нагрузкой, содержание лимфоцитов CD4 (то есть иммунологический результат лечения) хуже поддается коррекции. Вероятно, число лимфоцитов CD4 больше влияет на индивидуальный прогноз — риск СПИДа.
- Когда содержание лимфоцитов CD4 достаточно велико, контрольные исследования можно проводить реже. Имейте в виду, что при высоком числе лимфоцитов CD4 результаты его определения могут значительно отличаться в разных исследованиях, что чревато для больного необоснованной радостью или, напротив, тревогой.

Клинические успех и неудача лечения

Клинический успех лечения зависит от его вирусологического и иммунологического результатов. Оценить клинический результат не всегда просто. Прежде всего, невозможно узнать, каким было бы состояние больного, если бы лечения не проводилось. Самочувствие, которое в бессимптомной фазе ВИЧ-инфекции остается нормальным, от лечения не улучшается, поэтому найти аргументы в пользу лечения, дающего побочные эффекты, способные снизить качество жизни (по крайней мере, на время), бывает трудно.

Почти всегда клинический успех лечения определяют как отсутствие неблагоприятного исхода (СПИД-индикаторных заболеваний, смерти), однако показателем успеха ВААРТ, очевидно, следует считать и ослабление выраженных общих симптомов. В свою очередь, риск прогрессирования ВИЧ-инфекции зависит от иммунологического успеха лечения, по крайней мере, не меньше, чем от вирусологического (табл. 4.2).

Степень вирусологического успеха лечения тоже чрезвычайно важна. По данным швейцарского когортного исследования, через 30 месяцев заболели СПИДом или умерли 6,6% больных со стойко неопределимой вирусной нагрузкой. Частота неблагоприятного исхода при неполном вирусологическом эффекте терапии оказалась выше: среди больных, у которых вирусная нагрузка вновь возросла, она составила 9,0%, а среди тех, у кого она ни разу не была неопределимой, — 20,1% (Ledergerber, 1999). Важность полного и стойкого вирусологического эффекта для клинического успеха лечения была показана и другими когортными исследованиями (Salzberger, 1999; Thiebaud, 2000).

Таблица 4.2. Риск прогрессирования ВИЧ-инфекции в зависимости от иммунологического и вирусологического успехов лечения. Определения даны в тексте, в скобках указан 95% доверительный интервал

	Grabar, 2000 n=2236	Piketty, 2001 n = 42
Исходное число лимфоцитов CD4 (среднее)	150 мкл^{-1}	73 мкл^{-1}
	Относительный риск	Относительный риск
Вирусологический и иммунологический успех	1	1
Только иммунологический успех	1,6 (1,0–2,5)	6,5 (1,2–35,8)
Только вирусологический успех	2,0 (1,3–3,1)	9,7 (1,6–58,4)
Неудача лечения	3,4 (2,3–5,0)	51,0 (11,3–229,8)

Критериями клинической неудачи лечения обычно считают развитие СПИД-индикаторных заболеваний и смерть. В то же время, болезнь не всегда свидетельствует о клинической неудаче лечения. Хороший пример тому — синдром восстановления иммунитета, при котором в первые недели после начала антиретровирусной терапии обостряется уже существующая латентная бессимптомная инфекция (см. главу, посвященную СПИДу). Развитие оппортунистической инфекции на фоне роста числа лимфоцитов CD4 говорит не о неудаче лечения, а скорее о возобновлении работы иммунной системы.

С другой стороны, тяжелые побочные эффекты терапии, которые способны существенно ухудшить состояние больного и даже привести к его гибели, тоже следует рассматривать как клиническую неудачу лечения. К счастью, такие случаи — редкость. Сегодня многие тяжелые, угрожающие жизни состояния, наблюдающиеся у ВИЧ-инфицированных больных на фоне ВААРТ, не связаны ни с лечением, ни со СПИДом (Reisler, 2003).

Какого эффекта можно добиться сегодня?

Каждый врач, занимающийся лечением ВИЧ-инфекции, видит выдающиеся успехи ВААРТ на примере своих больных (табл. 4.3). Во многих районах заболеваемость СПИДом снизилась в 10 и более раз (Mocroft, 2000). Некоторые заболевания, связанные с глубоким иммунодефицитом, сегодня стали редкостью. Например, теперь нечасто встретишь цитомегаловирусный ретинит или инфекцию, вызываемую *Mycobacterium avium-intracellulare*. Почти все случаи СПИДа приходится на долю больных, которые не получали ВААРТ — в силу того, что не знали или не хотели признать, что они больны. В нашей амбулаторной клинике более половины больных, у которых за период с 2000 года развились СПИД-индикаторные заболевания, узнали о том, что они ВИЧ-инфицированы, только заболев СПИДом. Что же касается пациентов, наблюдающихся в специализированных центрах, то среди них СПИД встречается крайне редко. И это неудивительно, ведь в настоящее время число лимфоцитов CD4 не достигает 200 мкл⁻¹ менее чем у 15% наших амбулаторных пациентов.

Смертность от ВИЧ-инфекции продолжает сокращаться (Mocroft, 2002). По данным когортного исследования Euro-SIDA, риск СПИДа и смерти от него в 1998–2000 годах был вдвое меньше, чем в 1996–1997 годах (Mocroft, 2003).

Таблица 4.3. Случай из практики, демонстрирующий достижения ВААРТ (женщина, 41 год)*

		Число лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Вирусная нагрузка, мл ⁻¹
Февраль, 1995 г.	Зидовудин + зальцитабин	23 (4 %)	нет данных
Ноябрь, 1996 г.	СПИД: токсоплазмоз, инфекция, вызванная <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , кандидозный эзофагит	12 (1 %)	815000
Февраль, 1997 г.	Ставудин + ламивудин + саквинавир	35 (8 %)	500
Июнь, 1997 г.	ВААРТ прекращена из-за полинейропатии		
Июль, 1997 г.	Зидовудин + ламивудин + индинавир	17 (4 %)	141000
Март, 1998 г.	То же	147 (22 %)	< 50
Март, 1999 г.	Зидовудин + ламивудин + индинавир + невирапин	558 (24 %)	100
Март, 2000 г.	То же	942 (31 %)	< 50
Март, 2002 г.	То же	854 (30 %)	< 50

*Несмотря на тяжелый иммунодефицит и наличие нескольких СПИД-индикаторных заболеваний в начале лечения, удалось добиться прекрасного иммунологического эффекта. В настоящее время исчезла необходимость в первичной и вторичной профилактике оппортунистических инфекций (токсоплазмоза, пневмоцистной пневмонии, а также инфекции, вызываемой *Mycobacterium avium-intracellulare*).

Данных проспективных контролируемых испытаний, подтверждающих яркие клинические успехи терапии, пока относительно мало, поскольку рандомизированных исследований с применением клинических критериев проведено немного (Hammer, 1997; Cameron, 1998; Stellbrink, 2000). Эти исследования были организованы таким образом, что их результаты позволили лицензировать ИП. В одном многоцентровом исследовании 1090 больным в тяжелом состоянии к текущей схеме лечения добавляли ритонавир (в жидкой лекарственной форме) или плацебо. Вероятность СПИДа и смерти через 29 недель в группе получавших ритонавир составила 21,9%, а в группе принимавших плацебо оказалась выше почти вдвое — 37,5% (Cameron, 1998). В самом крупном на сегодня исследовании такого рода — исследовании SV14604 с участием 3485 больных — частота СПИДа и смерти в группе получавших зидовудин + зальцитабин + саквинавир-ТЖК, была примерно на 50% ниже, чем в группе получавших только два препарата (Stellbrink, 2000).

В современных условиях исследовать монотерапию или терапию двумя антиретровирусными средствами неприемлемо с этической точки зрения, а частота случаев неблагоприятного исхода ВИЧ-инфекции сегодня, к счастью, стала крайне низкой. В связи с этим любое исследование, в котором преимущества одной схемы ВААРТ над другой будут оцениваться по частоте неблагоприятных исходов, потребует очень много времени. Кроме того, с учетом крайне малой вероятности прогрессирования ВИЧ-инфекции, в такие исследования потребовалось бы включать невероятное число пациентов. Безусловно, подобные исследования станут редкостью (Raffi, 2001).

Все вышесказанное объясняет, почему обычно в литературе используются данные крупных когортных исследований, таких как Еуго-SIDA, швейцарское когортное исследование и американское исследование HOPS (табл. 4.4).

Таблица 4.4. Снижение заболеваемости и смертности по данным крупных когортных исследований

	Район (N)	Данные о больных (время исследования)	Смертность, %	Заболеваемость, %*
Palella, 1998 г.	США (1255)	лимфоциты CD4: <100 мкл-1 (январь 1994 г. — июнь 1997 г.)	29,4 → 8,8	21,9 → 3,7*
Ledergerber, 1999 г.	Швейцария (2410)	За 6 месяцев до ВААРТ и через 3 месяца после (сентябрь 1995 г. — декабрь 1997 г.)	нет данных	15,1 → 7,7
Mocroft, 2000 г.	Европа (7331)	Все (1994–1998 гг.)	нет данных	30,7 → 2,5
Mocroft, 2002 г.	Европа (8556)	Все (1994–2001 гг.)	15,6 → 2,7	нет данных

*Инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare*, пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная инфекция

Что же касается оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований, то ВААРТ одинаково сильно повлияла как на их течение, так и на частоту. Такие болезни, как криптоспоририоз и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, стали излечимы, а саркома Капоши на фоне ВААРТ часто проходит без специального лечения. Надобности в профилактике пневмоцистной пневмонии, инфекции, вызываемой *Mycobacterium avium-intracellulare*, токсоплазма и цитомегаловирусной инфекции теперь, как правило, нет. Все эти результаты лечения подробно обсуждаются в соответствующих главах.

Литература

1. Buchacz K, Patel P, Taylor M et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS*, 2004, 18:2075-2079. <http://amedeo.com/p2.php?id=15577629&s=hiv>
2. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet*, 1998, 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
3. Clotet B, Negredo E, Bonjoch A, Paredes R. Concurrent administration of tenofovir (TDF) and didanosine (ddl) compromises immunologic recovery in treatment-experienced patients. Results from the TORO studies. Abstract P3, 7th Int Congress Drug Therapy HIV Inf, 2004, Glasgow.
4. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS*, 2001, 15:983-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399980>
5. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS*, 2002, 16:201-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807304>

6. Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clin Infect Dis*, 2000, 30 Suppl 2: S177-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860903>
7. DeJesus E, McCarty D, Farthing CF et al. Once-daily versus twice-daily lamivudine, in combination with zidovudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV infection: a randomized equivalence trial. *Clin Infect Dis*, 2004, 39:411-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15307010>
8. Di Mascio M, Markowitz M, Louie M et al. Dynamics of intermittent viremia during highly active antiretroviral therapy in patients who initiate therapy during chronic versus acute and early human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol*, 2004, 78:10566-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15367623>
9. Di Mascio M, Markowitz M, Louie M et al. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy. *J Virol*, 2003; 77:12165-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=14581553>
10. Dragsted UB, Mocroft A, Vella S et al. predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: A EuroSIDA study. *J Infect Dis*, 2004, 190:148-55. <http://amedeo.com/p2.php?id=15195254&s=hiv>
11. Easterbrook PJ, Ives N, Waters A et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *AIDS*, 2002; 16:1521-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131190>
12. Florence E, Lundgren J, Dreezen C et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med*, 2003; 4:255-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=12859325>
13. Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspooles S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning HAART. *AIDS*, 2001, 15:1576-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504992>
14. Grabar S, Kousignian I, Sobel A et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS*, 2004, 18:2029-2038. <http://amedeo.com/p2.php?id=15577624&s=hiv>
15. Grabar S, Le Moing V, Goujard C et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. *Ann Intern Med*, 2000, 133: 401-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975957>
16. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, 16:1967-9.
17. Gulick RM, da Silva B, McMillan F et al. Lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based therapy in antiretroviral (ARV)-naïve, HIV-infected patients: 6-year follow-up of study 720. Abstract P28, 7th Int Congress Drug Ther HIV Inf, 2004, Glasgow.
18. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS*, 2003; 17:2345-2349. <http://amedeo.com/lit.php?id=14571186>
19. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320 Study Team. *N Engl J Med*, 1997, 337:725-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
20. Havlir DV, Bassett R, Levitan D et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA*, 2001, 286:171-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11448280>
21. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 1998, 351:723-4.
22. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med*, 2003; 163:2187-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=14557216>
23. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS*, 1998, 12:F9-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=9543434>
24. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS*, 2002, 16: 537-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872996>
25. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS*, 2002, 16:21-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741159>
26. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis*, 2002, 185:471-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865399>
27. Ledergerber B, Egger M, Erard V et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA*, 1999, 282:2220-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=1060597>
28. Ledergerber B, Egger M, Opravil M et al. Clinical progression and virological failure on HAART in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet*, 1999, 353:863-868.
29. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*, 2004, 364:51-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234856>
30. Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS*, 2000, 14:2635-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125881>
31. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J AIDS*, 2000, 25:36-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=11064502>
32. Marimoutou C, Chene G, Mercie P et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996-1998. *JAIDS*, 2001, 27:161-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11404538>
33. Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E et al. Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of HAART. *Clin Infect Dis*, 1999, 29:1423-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=10585790>
34. Miller LG, Golin CE, Liu H et al. No evidence of an association between transient HIV viremia ("Blips") and lower adherence to the antiretroviral medication regimen. *J Infect Dis*, 2004, 189:1487-96. <http://amedeo.com/lit.php?id=15073687>
35. Mira JA, Macias J, Nogales C et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther*, 2002, 7:251-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12553479>
36. Mocroft A, Brettle R, Kirk O et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS*, 2002, 16:1663-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12172088>
37. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet*, 2000, 356:291-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11071184>
38. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*, 2003; 362:22-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12853195>
39. Moore AL, Youle M, Lipman M et al. Raised viral load in patients with viral suppression on HAART: transient increase or treatment failure? *AIDS*, 2002, 16:615-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873005>

40. Negredo E, Molto J, Munoz-Moreno JA et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther*, 2004, 9:335-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=15259896>
41. Palella FJ JR, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1998, 338:853-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=9516219>
42. Phillips AN, Miller V, Sabin C et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naïve individuals. *AIDS*, 2001, 15:2379-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740188>
43. Phillips AN, Staszewski S, Weber R et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA*, 2001, 286:2560-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11722270>
44. Phillips AN, Youle M, Lampe F et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002; 16:1073-5.
45. Piketty C, Castiel P, Belec L et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS*, 1998, 12:745-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=9619806>
46. Piketty C, Weiss L, Thomas F et al. Long-term clinical outcome of HIV-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J Infect Dis*, 2001, 183:1328-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=11294663>
47. Powderly WG, Saag MS, Chapman S et al. Predictors of optimal virological response to potent ART. *AIDS*, 1999, 13:1873-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10513645>
48. Raboud JM, Montaner JS, Conway B et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS*, 1998, 12:1619-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=9764780>
49. Raffi F, Chene G, Lassalle R et al. Progression to AIDS or death as endpoints in HIV clinical trials. *HIV Clin Trials*, 2001, 2:330-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590536>
50. Reisler RB, Han C, Burman WJ, Tedaldi EM, Neaton JD. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J AIDS*, 2003; 34:379-86. <http://amedeo.com/lit.php?id=14615655>
51. Renaud M, Katlama C, Mallet A et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS*, 1999, 13:669-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397561>
52. Salzberger B, Rockstroh J, Wieland U et al. Clinical efficacy of protease inhibitor based antiretroviral combination therapy - a prospective cohort study. *Eur J Med Res*, 1999, 4:449-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=10585299>
53. Sendi PP, Bucher HC, Harr T et al. Cost effectiveness of HAART in HIV-infected patients. Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*, 1999, 13:1115-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397543>
54. Sklar PA, Ward DJ, Baker RK et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS*, 2002, 16:2035-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370502>
55. Smith CJ, Sabin CA, Youle MS et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2004, 190:1860-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15499544>
56. Smith K, Aga E, Bosch RJ, Valdez H et al. Long-term changes in circulating CD4 T lymphocytes in virologically suppressed patients after 6 years of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, 18:1953-6. <http://amedeo.com/p2.php?id=15353982&s=hiv>
57. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest*, 2000, 20:295-307.
58. Teixeira L, Valdez H, McCune JM et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS*, 2001, 15:1749-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579235>
59. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *AIDS*, 2000, 14:971-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853978>
60. Valdez H, Connick E, Smith KY et al. Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease. *AIDS*, 2002, 16:1859-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=12351945>
61. Viard JP, Burgard M, Hubert JB et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS*, 2004, 18:45-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090828>
62. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis*, 2001, 183:1290-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11262215>

Выздоровление — возможно ли оно?

Пока излечить ВИЧ-инфекцию, то есть добиться полного выздоровления ВИЧ-инфицированного больного, невозможно. Если в 1997 году победа над ВИЧ-инфекцией многим казалась достижимой, сегодня среди ведущих ученых царит пессимизм. Главная беда — резервуары ВИЧ, а именно популяция лимфоцитов CD4, содержащих ВИЧ в латентном состоянии, которая, вполне вероятно, сохраняется пожизненно (обзор: Saksena, 2003). Даже после нескольких лет успешного подавления ВИЧ и сохранения вирусной нагрузки ниже $20\text{--}50\text{ мл}^{-1}$, репликация вируса продолжается (Dornadula, 1999; Furtado, 1999; Zhang, 1999; Sharkey, 2000). Латентно инфицированные лимфоциты находятся прежде всего в крови, но имеются также и в лимфатических узлах, и в сперме (Lafeuillade, 2001; Nunnari, 2002). Удалить их пытались разными способами (с помощью алдезлейкина, гидроксимочевина, муромонаба), но ни один из них не удался (Kulkosky, 2002; Pomerantz, 2002).

По расчетам, произведенным в одном недавнем исследовании среди 62 пациентов, у которых в течение 7 лет на фоне ВААРТ вирусная нагрузка не определялась, период полужизни лимфоцитов, несущих латентные ВИЧ, составляет 44,2 месяца (Siciliano, 2003). Было подсчитано, что для устранения этих лимфоцитов потребовалось бы 73,4 года. Даже в жестко отобранной группе пациентов, у которых в течение по крайней мере трех лет на фоне стабильной ВААРТ не наблюдалось ни одного скачка вирусной на-

грузки и в целом число пораженных лимфоцитов сокращалось несколько быстрее, чем у прочих больных, на искоренение резервуаров ушел бы 51,2 год.

Новейшие исследования показали, что резервуары латентной ВИЧ-инфекции представляют собой весьма неоднородную популяцию клеток, стабильность которой, возможно, даже не зависит от того, продолжает ли ВИЧ размножаться. Таким образом, даже полного прекращения репродукции вируса недостаточно, чтобы устранить его из организма (Strain, 2004).

Другие важные вопросы ВААРТ

При проведении ВААРТ стремиться надо не только к вирусологическому, иммунологическому и клиническому успеху, но и учитывать ряд весьма серьезных вопросов. Речь идет о снижении затрат на лечение, профилактике передачи ВИЧ и повышении соблюдения режима терапии. Решать эти вопросы изо дня в день приходится каждому врачу, занимающемуся лечением ВИЧ-инфекции.

Снижение затрат

Врач обязан знать, сколько стоят лекарственные средства, которые он назначает, и делать все, чтобы лечение было экономически оправданным как для больного, так и для здравоохранения.

Антиретровирусные препараты дороги. Месяц лечения одним лекарственным средством обходится от 200 до 2000 долларов США (цена зависит от препарата и страны, в которой живут врач и больной). Разница в цене даже в пределах одной группы антиретровирусных средств бывает удивительной. Так, в некоторых странах КриксиванTM относительно дешев, а РеатазTM является самым дорогим ИП (при использовании усиления стоимость лечения им еще выше). Включение в схему комбинированных средств ТризивираTM и КалетрыTM повысит стоимость лечения еще по крайней мере на 2000 долларов в месяц. Каждый, кто работает в здравоохранении, должен иметь представление о ценах на препараты и при необходимости оспаривать ценовую политику некоторых фармацевтических компаний. Например, в некоторых странах КомбивирTM стоит чуть меньше, чем зидовудин и ламивудин по отдельности, а вот стоимость ТризивираTM существенно превышает таковую вместе взятых зидовудина и ламивудина или КомбивираTM и абакавира. Учитывая же истечение срока действия лицензии на производство зидовудина (сентябрь 2005 года), эти различия станут еще значительнее.

В 2004 году решение компании Abbott резко поднять цену на ритонавир (стоимость усиливающей суточной дозы ритонавира возросла с 1,7 до 8,6 долларов США) встретило бурю протеста. Тем не менее, сторонники решительных мер против компании-производителя потерпели поражение в суде США — компания Abbott выиграла дело, ведь, как ни крути, правила игры в условиях свободной рыночной экономики она не нарушила...

При всех недостатках ВААРТ сомнений в ее пользе нет. Судя по надежным данным, затраты на нее на каждый добавленный год жизни, стандартизованный по качеству жизни, составляют 13000–23000 долларов (Freedberg, 2001) — относительно немного по сравнению со многими другими методами лечения. ВААРТ позволяет избежать огромных затрат на лечение оппортунистических инфекций, стационарное лечение и уход за тяжелыми больными. Как показало одно немецкое исследование, с 1997 по 2000 год общие издержки на ведение одного пациента сократились с 35 865 до 24 482 евро (Stoll, 2002). Многим ВИЧ-инфицированным удалось вернуть трудоспособность — общество в целом от этого выиграло (Sendi, 1999). И об этом тоже стоит помнить, вступая в споры со страховыми компаниями.

Профилактика передачи ВИЧ

Чем ниже вирусная нагрузка, тем менее заразен пациент. В Уганде было проведено проспективное исследование среди 415 супружеских пар, в которых ВИЧ-инфицированным был только один из супругов. Через 30 месяцев было зарегистрировано 90 случаев передачи ВИЧ второму супругу, а от супруга с вирусной нагрузкой менее 1500 мл⁻¹ заражения не произошло не разу. С увеличением вирусной нагрузки на каждый порядок (1 log₁₀) коэффициент повышения риска передачи ВИЧ супругу составил 2,45 (Quinn, 2000). В подобном исследовании в Таиланде этот коэффициент составил 1,81, а случаев передачи ВИЧ супругу не наблюдалось при вирусной нагрузке менее 1094 мл⁻¹ (Tovanabutra, 2002). По данным когортного исследования в Сан-Франциско, в эпоху ВААРТ заразность ВИЧ-инфекции сократилась на 60% — эти данные получены с учетом вероятности передачи ВИЧ в семейной паре (Pogco, 2004). Таким образом, ВААРТ является средством профилактики передачи ВИЧ (Hosseinipur, 2002).

Большинство пациентов спрашивают, надо ли им продолжать пользоваться презервативами. Обязательно! Исследования показали, что в крови и сперме вирусная нагрузка снижается почти параллельно: если она сократилась в несколько раз в крови, то через несколько месяцев она примерно на столько же сни-

зится в сперме (Liuzzi, 1999). Вероятно, это справедливо и для содержания вируса во влагалищной и заднепроходной слизи, однако пока точно определить риск заражения через эти секреты сложно (Cu-Uvin, 2000). Более того, вирусная нагрузка в крови и прочих биологических жидкостях часто различается. Наконец, наличие ВИЧ-инфекции не исключает возможности повторного заражения — другими штаммами ВИЧ. Следует отметить, что сочетанная ВИЧ-инфекция, вызванная разными подтипами вируса, прогрессирует быстрее (Gottlieb, 2004).

На протяжении некоторого времени специалистов тревожило, что профилактический эффект ВААРТ может привести к тому, что многие больные будут пренебрегать правилами безопасности. Расчеты показали, что учащение опасных форм поведения всего на 10% сведет на нет профилактический эффект ВААРТ (Blower, 2001; Law, 2001). Однако, судя по недавно опубликованным выводам метаанализа, ВААРТ не приводит к учащению опасных форм поведения среди получающих ее пациентов, причем даже среди тех, у кого вирусная нагрузка неопределима (Crepaz, 2004).

Тем не менее, данные французского когортного исследования PRIMO говорят о том, что с 1998 по 2001 год частота так называемых опасных контактов ВИЧ-инфицированных возросла с 5% до 21% (Desquilbet, 2002). Сегодня почти в каждом крупном городе США и Европы среди ВИЧ-инфицированных постоянно регистрируются небольшие вспышки сифилиса. Не менее тревожен рост числа случаев передачи штаммов ВИЧ, обладающих множественной лекарственной устойчивостью. В некоторых странах упали продажи презервативов: в частности, в Германии в 2001 году впервые за период с 1998 года было отмечено сокращение продаж презервативов на 4,4%. Иными словами, слепая вера в профилактическую силу ВААРТ безосновательна.

Соблюдаемость режима лечения — задача ВААРТ

Соблюдаемость режима лечения — ахиллесова пята антиретровирусной терапии. Нарушение режима является важной, если не самой главной, причиной неудач лечения (обзор: Turner, 2002). Недостаточная сыновроточная концентрация антиретровирусных препаратов и слабое подавление репликации вируса создают условия для развития лекарственной устойчивости. С тем, что режим ВААРТ следует строго соблюдать, не спорит никто. В отношении ВААРТ справедливы принцип «все или ничего». Это доказано недавним исследованием, по данным которого во избежание лекарственной устойчивости антиретровирусные средства лучше вовсе не принимать, чем принимать кое-как. Установлено, что риск лекарственной устойчивости ниже как при приеме более 90%, так и менее 69% назначенных доз (Sethi, 2003).

Термин «соблюдаемость» означает согласие больного лечиться и приемлемость для него плана лечения. В середине 1990-х годов появился новый термин в духе политической корректности — «приверженность лечению». Новый термин подразумевает, что врач и больной вместе разрабатывают приемлемый план лечения, и подчеркивает, что ответственность за неудачу лечения лежит не только на больном, но и на медицинских работниках, — и это справедливо. В понятие приверженности включаются все факторы, которые влияют на соблюдение больным схемы лечения, то есть приемлемость схемы для больного. Каким бы термином мы ни пользовались, следует помнить две аксиомы:

- если больной не принимает 5% назначенных препаратов, успех лечения становится сомнительным;
- врач всегда переоценивает соблюдаемость режима лечения своими больными.

В «группу риска» низкой соблюдаемости режима лечения входят потребители алкоголя и наркотиков и больные, страдающие от побочного действия препаратов. Однако по данным многих исследований, соблюдаемость режима терапии снижена также при депрессии, у детей и подростков (Murri, 2001; Frank, 2002). Положительно на соблюдаемость влияют опыт врача, вера больного в успех ВААРТ и наличие у него социальной поддержки. Национальность, пол и стадия ВИЧ-инфекции особого значения не имеют. Зато определенную роль играют взгляды пациента на болезнь и здоровье, его отношение к современной медицине и страх перед побочными эффектами. Однако для каждого эти факторы имеют свое значение, и в конечном счете предсказать, насколько строго данный больной будет соблюдать назначения, трудно (Lerner, 1998).

Важность регулярного приема антиретровирусных средств доказана многочисленными исследованиями последних лет. В одном из них соблюдаемость режима лечения среди 99 больных изучали с помощью электронной системы наблюдения. Было установлено, что при соблюдаемости не менее 95% (то есть при приеме не менее 95% назначенных доз) частота неудачи лечения составила всего 22%. При соблюдаемости 80–94% лечение было безуспешным в 61% случаев, а при соблюдаемости менее 80% — уже в 80% случаев (Paterson, 2000). Заметим, однако, что это достаточно часто цитируемое исследование сегодня уже устарело. Современные препараты с увеличенным периодом полужизни, более высоким генетическим барьером к развитию устойчивости и в целом улучшенной фармакокинетикой, возможно, терпимее

к пропуску доз. Однако вернемся к упомянутому исследованию. Среди прочего оно показало, что мнение врачей о соблюдаяемости режима лечения их больными было неверным в 41% случаев. Медицинские сестры оказались проникательней и ошиблись только в 30% случаев (Paterson, 2000). О роли соблюдаяемости режима лечения свидетельствуют также успешные результаты так называемого лечения под медицинским контролем (DOT). В одном исследовании, проведенном в исправительных учреждениях Флориды, было установлено, что через 48 недель лечения под медицинским контролем вирусная нагрузка стала ниже 400 мл^{-1} у 100% пациентов, тогда как в контрольной группе, в которой прием лекарственных средств не отслеживался, тот же результат был достигнут только в 81% случаев (Fischl, 2001).

Нарушение режима лечения приводит не только к его вирусологической неудаче. Оно влияет и на его иммунологический результат. При изучении данных двух проспективных исследований оказалось, что при соблюдаяемости в 100%, 80–99% и 0–79% через год лечения вирусная нагрузка снизилось соответственно на $2,77 \log_{10}$, $2,33 \log_{10}$ и $0,67 \log_{10}$, а число лимфоцитов CD4 возросло соответственно на 179 мкл^{-1} , 159 мкл^{-1} или 53 мкл^{-1} (Mannheimer, 2002). Более того, в результате низкой соблюдаяемости режима лечения возрастает риск его клинической неудачи. В испанском исследовании было показано, что при сокращении соблюдаяемости на 10% риск смерти возрастает в 4 раза (Garcia, 2002). Это наблюдение подтверждено другими исследованиями (Maher, 1999; Hogg, 2000; Wood, 2004). Установлено также, что при высокой соблюдаяемости сокращается частота госпитализаций (Paterson, 2000). Наконец, следует заметить, что плохая соблюдаяемость режима лечения способствует повышению риска передачи устойчивых штаммов ВИЧ.

Всем больным необходимо разъяснять принципы развития лекарственной устойчивости. Важно подчеркивать, что ВИЧ приобретает устойчивость к лекарственным средствам быстро и навсегда, и именно этим лечение ВИЧ-инфекции отличается от лечения прочих хронических заболеваний. Наглядные примеры: при сахарном диабете и артериальной гипертензии не случится ничего страшного, если больной забудет принять таблетку (уровень инсулина или артериальное давление можно снизить и на следующий день). Особенность же ВИЧ-инфекции в том, что при ней даже незначительная небрежность способна привести к необратимым последствиям. С каждой новой мутацией устойчивости лечение становится все сложнее, а успеха добиваться все труднее. Об этой исключительной особенности ВИЧ-инфекции должен знать каждый больной. Беседы на эту тему важно время от времени повторять — они должны стать частью стандартного ведения больного. Полезно также поддерживать связь с общественными организациями для ВИЧ-инфицированных, в большинстве из которых проводят лекции и занятия, посвященные соблюдению режима лечения. Некоторые способы повышения соблюдаяемости перечислены в рамке «Двенадцать способов повысить соблюдаяемость».

Если соблюдаяемость не повышается

Двенадцать способов повысить соблюдаяемость

- Напишите (разборчиво!) план лечения и выдайте его больному, в конце визита еще раз пересмотрите его. В нем должны быть указаны номера телефонов, по которым больной сможет позвонить, если у него возникнут проблемы или вопросы.
- План лечения должен устраивать и врача, и больного. Сомнения и острые вопросы обсудите сразу.
- У больного должно остаться ощущение, что план лечения выбран не случайно и составлен с учетом его индивидуальных потребностей.
- Любые изменения в плане лечения обсуждайте с больным обстоятельно, не спешите, обязательно ответьте на все вопросы.
- Объясните больному, почему так важно соблюдать режим лечения. Подобные беседы имеет смысл проводить неоднократно — не только при смене схемы лечения. Они должны стать частью стандартного ведения.
- Расскажите больному о возможных побочных эффектах и о том, как их можно облегчить.
- Привлекайте на помощь группы поддержки и прочие вспомогательные службы, рассказывайте о них больному.
- Обязательно предложите больному обращаться к вам с любыми вопросами по ВААРТ. Скажите, что любую проблему лучше решить вместе с врачом, а не дома в одиночку.
- Больной должен знать, что режим терапии следует соблюдать в отношении всех назначенных препаратов (иначе вы рискуете однажды услышать: «В прошлом месяце я перестал принимать большие таблетки!»).
- Чтобы составить точное представление о дисциплинированности больного, регистрируйте все выдаваемые рецепты. Любые нарушения следует открыто обсуждать.

- Рассказывайте больному об успехах лечения (сокращении вирусной нагрузки или повышении числа лимфоцитов CD4), это особенно важно в начале лечения.
- Будьте бдительны: не пропускайте ранние признаки депрессии и лечите ее.

Некоторым пациентам, невзирая на все наши усилия, не удастся лучше соблюдать режим лечения. Принимать это на свой счет или обижаться на пациента, который никак не хочет пользоваться достижениями медицины, не следует. Как бы сложно ни было понять и принять взгляды больного на жизнь и лечение, основой отношений с ним остаются терпимость и понимание. Иногда, особенно после работы с избранными группами больных в условиях научного учреждения, врач теряет представление о повседневной практике. Жесткость в отстаивании принципов современной медицины часто не помогает, а давить на больного нередко и вовсе бесполезно. Что же действительно важно? Важно четко изложить и разъяснить собственные взгляды.

Продолжать ли антиретровирусную терапию, если больной не соблюдает ее режим? Ответить на этот вопрос часто сложно. С одной стороны, лечение способно принести пользу даже тем, кто нарушает его режим. С другой стороны, следует помнить о дороговизне препаратов, которая не позволяет назначать их по первому же требованию. Особенно важно благоразумно распределять препараты в условиях ограниченных ресурсов.

Литература

1. Blower SM, Aschenbach AN, Gershengorn HB, Kahn JO. Predicting the unpredictable: transmission of drug-resistant HIV. *Nat Med*, 2001, 7:1016-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=11533704>
2. Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *JAMA*, 2004, 292:224-36. <http://amedeo.com/p2.php?id=15249572&s=hiv>
3. Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S et al. Effect of HAART on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS*, 2000, 14:415-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770544>
4. Desquilbet L, Deveau C, Goujard C et al. Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-infected patients followed in the French PRIMO cohort. *AIDS*, 2002, 16:2329-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12441806>
5. Dornadula G, Zhang H, Van Uiter B et al. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive HAART. *JAMA*, 1999, 282:1627-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10553788>
6. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med*, 1999, 5: 512-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10229227>
7. Fischl M, Castro J, Monroig R et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. Abstract 528, 8th CROI, 2001, Chicago, USA. <http://hiv.net/link.php?id=203>
8. Frank I. Once-daily HAART: toward a new treatment paradigm. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002, Sep 1, 31 Suppl 1:S10-5, discussion S24-5. Review.
9. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med*, 2001;344:824-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11248160>
10. Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. *AIDS*, 1999, 13 Suppl 1: S61-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546786>
11. Furtado MR, Callaway DS, Phair JP et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 1999, 340:1614-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=10341273>
12. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Imm Defic Syndr*, 2002, 30:105-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=12048370>
13. Gottlieb GS, Nickle DC, Jensen MA et al. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression. *Lancet*, 2004, 363:619-22. <http://amedeo.com/p2.php?id=14987889&s=hiv>
14. Hogg R, Yip B, Chan K. Non-adherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV-positive men and women. Abstract TuOrB419, 13th International AIDS Conference, 2000, Durban, South Africa.
15. Hosseinipour M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba AD. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis*, 2002, 34:1391-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11981736>
16. Kulkosky J, Nunnari G, Otero M et al. Intensification and stimulation therapy for HIV type 1 reservoirs in infected persons receiving virally suppressive HAART. *J Infect Dis*, 2002, 186:1403-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=12404155>
17. Lapeillade A, Khiri H, Chadapaud S, Hittinger G, Halfon P. Persistence of HIV-1 resistance in lymph node mononuclear cell RNA despite effective HAART. *AIDS*, 2001, 15:1965-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11600824>
18. Law MG, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatment on HIV incidence. *AIDS*, 2001, 15:1287-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426074>
19. Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Ann Intern Med*, 1998, 129:573-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9758579>
20. Maher K, Klimas N, Fletcher MA. Disease progression, adherence, and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1999, 22:358-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=10634197>
21. Mannheimer S, Friedland G, Matts J et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for HIV-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis*, 2002, 34:1115-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915001>
22. Murri R, Ammassari A, De Luca A et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. *HIV Clin Trials*, 2001, 2:323-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590535>
23. Nunnari G, Otero M, Dornadula G et al. Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without on-going cellular infections. *AIDS*, 2002, 16:39-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741161>

24. Paterson DL, Swindells S, Mohr J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*, 2000, 133:21-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=10877736>
25. Pomerantz RJ. Reservoirs of HIV type 1: the main obstacles to viral eradication. *Clin Infect Dis*, 2002, 34: 91-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11731950>
26. Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, 18:81-8. <http://amedeo.com/p2.php?id=15090833&s=hiv>
27. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N et al. Viral load and heterosexual transmission of HIV type 1. *N Engl J Med*, 2000, 342:9219. <http://amedeo.com/lit.php?id=10738050>
28. Saksena NK, Potter SJ. Reservoirs of HIV-1 in vivo: implications for antiretroviral therapy. *AIDS Rev*, 2003; 5:3-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=12875103>
29. Schwarze S. Getreter Quark wird breit, nicht stark: Was man von den "AIDS-Skeptikern" wirklich lernen kann. <http://hiv.net/2010/news2001/n1219.htm>
30. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *Clin Infect Dis*, 2003; 37:1112-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523777>
31. Sharkey ME, Teo I, Greenough T et al. Persistence of episomal HIV-1 infection intermediates in patients on HAART. *Nat Med*, 2000, 6:76-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=10613828>
32. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nature Med*, 2003; 9:727-728. <http://amedeo.com/lit.php?id=12754504>
33. Stoll M, Claes C, Schulte E et al. Direct costs for the treatment of HIV-infection in a German cohort after the introduction of HAART. *Eur J Med Res*, 2002, 7:463-471
34. Stolte IG, Coutinho RA. Risk behaviour and sexually transmitted diseases are on the rise in gay men, but what is happening with HIV? *Curr Opin Infect Dis*, 2002, 15:37-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964904>
35. Strain MC, Gunthard HF, Havlir DV et al. Heterogeneous clearance rates of long-lived lymphocytes infected with HIV: intrinsic stability predicts lifelong persistence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100:4819-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=12684537>
36. Tovnanubutra S, Robison V, Wongtrakul J et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 29:275-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873077>
37. Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients. *J Infect Dis*, 2002; 185 Suppl 2: S143-51. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12001036>
38. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. *AIDS*, 2000, 14:117-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10708281>
39. Walsh JC, Horne R, Dalton M. Reasons for non-adherence to ART: patients' perspectives provide evidence of multiple causes. *AIDS Care*, 2001, 13:709-720. <http://amedeo.com/lit.php?id=11720641>
40. Wood E, Hogg RS, Yip B et al. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 35:261-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15076240>
41. Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 1999, 340:1605-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=10341272>

5. Когда начинать ВААРТ?

К. Хоффман, Ф. Малкахи

«Это самый важный вопрос лечения ВИЧ-инфекции» (А. Фаучи)

Показания к антиретровирусной терапии определяют по данным клинического исследования, числу лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузке. Именно на основании этих трех важнейших показателей врач решает, следует ли начать антиретровирусную терапию или можно ее отложить. На первый взгляд, все предельно просто: чем меньше лимфоцитов CD4 и чем больше вирусная нагрузка, тем выше риск СПИДа (Mellors, 1997; Lyles, 2000) и тем скорее требуется начать лечение.

Но каков в действительности риск прогрессирования ВИЧ-инфекции у конкретного больного? В таблице 5.1 указан риск СПИДа в течение 6 месяцев, определенный в исследовании CASCADE в рамках глубокого анализа собранных до наступления эпохи ВААРТ данных о 3326 пациентах (Phillips, 2004). Диапазон индивидуального риска прогрессирования болезни крайне широк: от 0 до почти 50%. Так, риск СПИДа в ближайшие 6 месяцев у пациента 55 лет с числом лимфоцитов CD4 50 мкл⁻¹ и вирусной нагрузкой 300 000 мл⁻¹ составил 44,8%, а у пациента 25 лет с числом лимфоцитов CD4 500 мкл⁻¹ и вирусной нагрузкой 3000 мл⁻¹ — лишь 0,3%. Это показывает, насколько важны число лимфоцитов CD4 и вирусная нагрузка для определения индивидуального риска прогрессирования ВИЧ-инфекции и показаний к лечению (в табл. 5.1 представлены примеры сочетания показателей и связанный с ними прогноз).

Таблица 5.1. Предположительный риск СПИДа (в %) в ближайшие 6 месяцев в соответствии с возрастом, вирусной нагрузкой и числом лимфоцитов CD4 (по данным, полученным до наступления эпохи ВААРТ)

	CD4 100 мкл ⁻¹	CD4 200 мкл ⁻¹	CD4 350 мкл ⁻¹
35 лет			
ВН 10 000 мл ⁻¹	5,3	2,0	1,1
ВН 100 000 мл ⁻¹	10,6	4,1	2,3
55 лет			
ВН 10 000 мл ⁻¹	10,7	4,6	1,8
ВН 100 000 мл ⁻¹	20,5	9,2	3,6

ВН = вирусная нагрузка; CD4 = число лимфоцитов CD4. (Источник: Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. AIDS 2004, 18:51-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090829>)

Тем не менее, оптимальный срок начала антиретровирусной терапии остается предметом споров. Необходимо сопоставлять риск СПИДа с риском отдаленных последствий — побочного действия препаратов и лекарственной устойчивости. Учитывая риск этих неблагоприятных последствий и невозможность излечить ВИЧ-инфекцию в обозримом будущем, современные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции стали менее жесткими. Сегодня большинство врачей отказались от провозглашенного в 1996 году лозунга «Бить ВИЧ раньше и сильнее!», в соответствии с которым лечение рекомендовали начинать как можно раньше. И требование американских рекомендаций 1997 года начинать лечение при вирусной нагрузке 10 000 мл⁻¹, независимо от числа лимфоцитов CD4, тоже сегодня соблюдается все реже (Carpenter, 1997).

Современным врачам следует решать другую основную задачу, а именно применять на практике новый, более щадящий лозунг: «Бороться с ВИЧ максимально эффективно, но только при необходимости!» (Harrington, 2000). По крайней мере, в одном единодушны все международные рекомендации: лечить следует всех пациентов с клинически выраженной ВИЧ-инфекцией, а также всех пациентов с числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹. А вот в отношении больных, у которых число лимфоцитов CD4 превышает 200 мкл⁻¹, однозначного мнения о целесообразности начала ВААРТ нет. В условиях недостатка данных рандомизированных исследований рекомендации опирались на когортные исследования, метаанализы и изучение крупных баз данных. Полученные в них данные не столь надежны, поскольку не учитывают таких важных моментов, как соблюдение режима лечения и анамнез антирет-

ровирусной терапии, и относятся к крайне разнородным популяциям пациентов. В связи с этим толковать эти данные можно по-разному, и как раз этим отчасти объясняются существенные расхождения в рекомендациях, которые и показаны в табл. 5.2. В этой таблице объединены показания к началу антиретровирусной терапии из американских, европейских, английских и германо-австрийских рекомендаций.

Таблица 5.2. Показания к началу антиретровирусной терапии из различных рекомендаций

Клиническая стадия, CDC	CD4, мкл ⁻¹	Показания к началу ВААРТ
B+C	любое	«рекомендуется начать ВААРТ» (DHHS, GA, GB, EACS)
A	< 200	«рекомендуется начать ВААРТ» (DHHS, GA, GB, EACS)
A	200–350	«начать ВААРТ рекомендуется большинством специалистов, независимо от вирусной нагрузки, однако вопрос остается спорным» (DHHS) «в целом начать ВААРТ желательно, независимо от вирусной нагрузки» (GA) «рекомендуется начать ВААРТ, но срок должен определяться индивидуально»* (GB) «рекомендуется начать ВААРТ, независимо от вирусной нагрузки» (EACS)
A	350–500	«большинство специалистов рекомендует воздержаться от ВААРТ, пока ВН не превысит 100 000 мл ⁻¹ , но некоторые врачи начинают лечение; не рекомендуется начинать ВААРТ при ВН < 100 000 мл ⁻¹ » (DHHS) «некоторые специалисты рекомендуют начинать ВААРТ при ВН 50 000–100 000 мл ⁻¹ ; большинство специалистов воздерживаются от начала ВААРТ при ВН 50 000 мл ⁻¹ » (GA) «воздержаться от начала ВААРТ» (GB) «начать ВААРТ рекомендуется при ВН > 100 000 мл ⁻¹ , возможно при ВН 50 000–100 000 мл ⁻¹ , воздержаться при ВН < 50 000 мл ⁻¹ » (EACS)
A	> 500	«большинство опытных врачей рекомендуют воздержаться от начала ВААРТ, лечение рекомендуется лишь некоторыми при ВН > 100 000 мл ⁻¹ ; при ВН < 100 000 мл ⁻¹ от начала лечения следует воздержаться»** (DHHS) «воздержаться от начала ВААРТ»** (GB) «большинство специалистов не начинают лечение» (GA) «начать ВААРТ рекомендуется только при ВН > 100 000 мл ⁻¹ , в остальных случаях начало ВААРТ следует отложить» (EACS)

CDC = клиническая стадия по классификации Центров контроля и профилактики заболеваний США; ВН = вирусная нагрузка.

*В каждом случае следует учитывать следующие факторы: наличие симптомов, пожелания пациента, ожидаемая соблюдаемость режима лечения, потенциальное побочное действие лекарственных средств, сокращение числа лимфоцитов CD4, уровень вирусной нагрузки и возраст.

**Различий между пациентами, у которых число лимфоцитов CD4 составляет 350–500 мкл⁻¹ и > 500 мкл⁻¹, не устанавливается.

DHHS: Рекомендации по применению антиретровирусных средств у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и подростков Министерства здравоохранения и социальных служб США, 29 октября 2004 г.

http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/archive/AA_102904.html

GA: Германо-Австрийские рекомендации по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции, май 2004 г.

GB: Рекомендации Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ (BHIVA) по лечению ВИЧ-инфицированных взрослых антиретровирусными средствами, июль 2003 г. <http://www.bhiva.org/guidelines/2003/hiv/index.html>

EACS: Европейские рекомендации по клиническому ведению и лечению ВИЧ-инфицированных взрослых в Европе; AIDS 2003; 17:S3-S26, июнь 2003 г.

В нынешних рекомендациях по лечению ВИЧ-инфекции обозначены только основные вехи, в них нет непреложных правил. Некоторые страховые компании пытаются этого не замечать и пользоваться официальными рекомендациями по своему усмотрению, но сегодня вопрос о начале антиретровирусной терапии каждый врач должен решать сам — в каждом случае. Иногда лечение можно начать раньше, чем указано в рекомендациях, а иногда его можно — и даже нужно — отложить. В данном разделе будут рассмотрены данные исследований, посвященных началу антиретровирусной терапии при хронической ВИЧ-инфекции (лечение острой ВИЧ-инфекции рассматривается в отдельной главе).

Практический опыт

Даже когда показания к ВААРТ очевидны, прежде чем ее начать, с больным следует побеседовать, чтобы понять, действительно ли он готов к лечению. Начать ВААРТ легко, а вот соблюдать ее режим изо

дня в день, месяц за месяцем очень непросто. Часто решение о начале ВААРТ бывает преждевременным. Иногда больные относятся к себе неоправданно жестко либо позволяют другим помыкать собой. Нельзя считать показанием к ВААРТ ни однократное сокращение числа лимфоцитов CD4, ни продолжительный грипп, из-за которого кажется, будто иммунитет ослаблен («Со мной такого никогда не случилось!»), ни весенний авитаминоз, ни новые данные исследований, ни вдохновляющие публикации в прессе («Я столько читал об препарате X!»), ни начало терапии партнером больного.

Выжидать надо столько, сколько потребуется — вот основное правило. Обычно оно выполнимо. Чем лучше осведомленность больного, тем выше соблюдаемость режима терапии и приверженность лечению! Мы советуем готовить больного к ВААРТ на протяжении нескольких встреч. Исключений два: острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции и тяжелый иммунодефицит или СПИД. Однако даже при большинстве СПИД-индикаторных заболеваний сначала следует вылечить острое состояние, а уж потом приступать к ВААРТ, поскольку на фоне лечения пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза или цитомегаловирусной инфекции, могут возникнуть такие сложности, которые лишь неоправданно ограничат возможности выбора антиретровирусных средств в дальнейшем. На сегодня ни одно исследование не доказало, что одновременное начало ВААРТ и лечения оппортунистических инфекций дает какие-либо преимущества.

Если пациент собирается в продолжительный отпуск, лучше отложить ВААРТ до тех пор, пока не появится возможность отслеживать результат лечения и побочные эффекты. С другой стороны, иногда сам пациент находит один повод за другим (проблемы на работе, экзамены, смена работы и так далее), чтобы оттянуть начало лечения. Многие больные боятся СПИДа, но и страх перед ВААРТ — не редкость («Таблетки — это начало конца!»). Иногда страх перед ВААРТ необъясним, а иногда связан с неверным представлением о ней и ее последствиях — больному важно объяснить, что с началом ВААРТ ему не придется каждый день лежать под капельницей или уйти с работы!

Каждому пациенту с самого начала его ведения необходимо рассказывать о ВААРТ. Кроме того, как можно раньше полезно определить, при каких показателях будет начата терапия, чтобы начинать ее только в заранее оговоренной ситуации. По нашему опыту, такой подход находит отклик у пациентов.

Пожилых больных (старше 50 лет) мы обычно начинаем лечить раньше. С возрастом способность иммунной системы к восстановлению существенно снижается (Ledermann, 2002; Grabar, 2004). Еще важнее то, что риск оппортунистических инфекций зависит не только от вирусной нагрузки и числа лимфоцитов CD4, но и от возраста (Phillips, 2004). Это подтверждается и упомянутым выше исследованием CASCADE (табл. 5.1): у больного 25 лет риск СПИДа в течение ближайших 6 месяцев составляет около 10% при числе лимфоцитов CD4 100 мкл^{-1} и вирусной нагрузке $100\,000 \text{ мл}^{-1}$, а вот у больного 55 лет — уже при числе лимфоцитов CD4 150 мкл^{-1} и вирусной нагрузке всего $30\,000 \text{ мл}^{-1}$!

Начало терапии при наличии симптомов ВИЧ-инфекции

Сегодня все согласны, что при наличии клинических проявлений ВИЧ-инфекции антиретровирусная терапия необходима. Безусловно, это относится к пациентам с ВИЧ-инфекцией в стадии С по классификации ВОЗ (СПИД), а также в стадии В (клинические проявления, но не СПИД). В большинстве случаев именно так и следует поступать, однако показания все равно необходимо оценивать в каждом случае. Чтобы не допустить разночтений, поясним: любая оппортунистическая инфекция, свидетельствующая о тяжелом иммунодефиците (цитомегаловирусная инфекция, инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare*, токсоплазмоз или пневмоцистная пневмония), любая СПИД-индикаторная злокачественная опухоль, а также лимфогранулематоз (не относится к СПИД-индикаторным заболеваниям) служит показанием к антиретровирусной терапии, особенно в отсутствие специфического лечения (как в случае прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии). Во всех этих случаях безотлагательное начало максимально эффективной ВААРТ — единственно возможный вариант лечения.

В то же время опоясывающий лишай (признак ВИЧ-инфекции в стадии В) появляется и без тяжелого иммунодефицита. Другие причины могут быть и у тромбоцитопении, и у общих симптомов. Еще более яркий пример — туберкулез, который, хотя и отнесен к СПИД-индикаторным заболеваниям и, казалось бы, должен являться обязательным показанием к ВААРТ, не всегда бывает оппортунистической инфекцией. Туберкулез нередко развивается при умеренном иммунодефиците и даже в его отсутствие. По нашему опыту, при туберкулезе у больного с нормальным числом лимфоцитов CD4 ВААРТ целесообразно отложить. Возможность отложить антиретровирусную терапию при туберкулезе легких оговаривается, в частности, в английских рекомендациях по антиретровирусной терапии (<http://www.bhiva.org>). Об оправданности такой тактики свидетельствует клинический случай, представленный в табл. 5.3.

Таблица 5.3. Случай из практики: лечение в соответствии с рекомендациями могло обернуться десятью годами ненужной терапии (и лекарственной резистентностью)

		Число лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹ (доля, %)	Вирусная нагрузка, мЛ ⁻¹
Май 1995 г.	Туберкулез легких (СПИД)	330 (27%)	Нет данных
Февраль 1996 г.	Лечение туберкулеза завершено. ВААРТ настоятельно рекомендована. Больной отказался	437 (29%)	Нет данных
Октябрь 1997 г.	ВААРТ настоятельно рекомендована. Больной отказался	402 (33%)	29 500
Октябрь 1998 г.	ВААРТ настоятельно рекомендована. Больной отказался	440 (30%)	13 000
Октябрь 1999 г.	ВААРТ настоятельно рекомендована. Больной отказался	393 (29%)	13 500
Октябрь 2000 г.	ВААРТ рекомендована. Больной отказался	520 (30%)	12 500
Июнь 2002 г.	Врач не видит необходимости начинать ВААРТ	521 (29%)	7 440
Октябрь 2004 г.	ВААРТ изредка обсуждается	391 (26%)	15 300

С другой стороны, некоторые распространенные и сравнительно безвредные заболевания, такие как кандидозный стоматит или волосатая лейкоплакия рта, однозначно указывают на поражение иммунной системы и нередко служат предвестниками тяжелых заболеваний. В подобных случаях больным следует предлагать начать ВААРТ даже при относительно стабильном числе лимфоцитов CD4.

Бессимптомная ВИЧ-инфекция + число лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл⁻¹

Несомненно, имеющиеся на сегодня данные ясно показывают, что начинать лечение в данной группе пациентов оправдано. Число лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹ — тот рубеж, после которого ждать дальнейшего ухудшения функции иммунной системы нельзя, поскольку чем дольше сохраняется столь глубокий иммунодефицит, тем больше возрастает риск серьезных осложнений (Mellors, 1997; Egger, 2002). У больных с числом лимфоцитов CD4 200 мкл⁻¹ и высокой вирусной нагрузкой риск СПИДа в ближайшие 6 месяцев порой выше 10% (Phillips, 2004). Прогрессирования болезни желательно не допускать, поскольку первым же проявлением СПИДа может оказаться тяжелая оппортунистическая инфекция с необратимыми последствиями — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, цитомегаловирусная инфекция или токсоплазменный энцефалит.

Тем не менее, в отношении многих больных, впервые обратившихся в амбулаторную клинику или к частнопрактикующему врачу, такая тактика представляется чрезмерно агрессивной. Как минимум у трети таких больных число лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл⁻¹, однако даже у них терапию не следует начинать в первые же дни — прежде необходимо подготовиться к ВААРТ. Сегодня таким больным мы в первую очередь назначаем профилактику пневмоцистной пневмонии. Первые две недели мы посвящаем диагностическим исследованиям, просвещению и консультированию, а также выявлению психиатрических и социальных проблем. Наконец, особого внимания требует удобство режима терапии — число таблеток и частота их приема. Только после решения всех этих вопросов можно приступить к ВААРТ.

У таких больных риск СПИДа и после начала ВААРТ остается повышенным. И это понятно, ведь при глубоком иммунодефиците иммунной системе требуется больше времени на восстановление, так что в первые месяцы лечения риск СПИДа остается повышенным. Тем не менее, повышен он относительно незначительно. Анализ данных о нелеченных пациентах показал, что частота СПИД-индикаторных заболеваний у начавших лечение пациентов с числом лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл⁻¹ составляет 8,3%, а при числе лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹ — 1,8%. Смертность тоже несколько повышена — в тех же группах она составила 2,9% и 0,7% соответственно (Phillips, 2001).

Бессимптомная ВИЧ-инфекция + число лимфоцитов CD4 200–350 мкл⁻¹

Даже в этой группе пациентов большинство рекомендаций настаивают на более или менее срочном начале ВААРТ, несмотря на невысокий риск СПИДа в ближайшее время. В когортном исследовании MACS изучались образцы замороженной крови, полученной в 1985–1998 годах, а полученные показатели затем сопоставлялись с клиническим течением ВИЧ-инфекции у больных, которым принадлежали эти образцы (Phair, 2002). Оказалось, что в течение года СПИД не развился ни у одного больного с числом лимфоцитов CD4 больше 200 мкл⁻¹ и вирусной нагрузкой ниже 20 000 мл⁻¹. Авторы пришли к выводу, что у таких больных при невысокой вирусной нагрузке с началом терапии можно повременить. Тем не менее, и в этой группе больных важно учитывать индивидуальные факторы. Хочет ли больной начать лечение? Способен ли он соблюдать его режим? При малейших сомнениях лучше подождать. Как быстро сокращалось число лимфоцитов CD4? Если явной тенденции к быстрому сокращению показателя нет, с началом терапии тоже иногда целесообразно не спешить. О результатах когортных исследований, подтверждающих оправданность такой тактики, будет рассказано ниже.

Бессимптомная ВИЧ-инфекция + число лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹

Во многих рекомендациях число лимфоцитов CD4 350 мкл⁻¹ — важный рубеж. При числе лимфоцитов выше этого уровня обычно предлагается занимать выжидательную позицию. По данным когортного исследования MACS, ни у одного больного с числом лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹ и вирусной нагрузкой ниже 60 000 мл⁻¹ СПИД в течение года не развился (Phair, 2002). Таким образом, при таком числе лимфоцитов CD4 тактика проста — ждать.

В 2004 году рекомендации США и Германии в отношении больных с числом лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹ несколько изменились. Лечение предлагается отложить при вирусной нагрузке ниже 50 000 мл⁻¹, однако при высокой вирусной нагрузке оно рекомендуется, хотя и не настоятельно. Наиболее консервативны рекомендации Великобритании — при числе лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹ они предлагают воздерживаться от начала терапии.

Хорошо известно, что преимущества начала ВААРТ при числе лимфоцитов CD4 более 350 мкл⁻¹ удалось доказать только двум исследованиям, хотя подобных изысканий проведено немало. Сторонники раннего начала ВААРТ обычно ссылаются на швейцарское когортное исследование «случай — контроль», которое показало, что начало ВААРТ при числе лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹ обладает хотя и небольшим, но статистически значимым клиническим преимуществом (Opravil, 2002). В этом исследовании было набрано две группы участников по 283 человека. В основную группу вошли пациенты с числом лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹, которые начали ВААРТ. В пару каждому из них в контрольную группу был включен участник того же возраста, пола, из той же группы риска ВИЧ-инфекции, с теми же числом лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузкой. Кроме того, пациенты из контрольной группы не должны были получать лечения на протяжении по крайней мере 12 месяцев. Примерно через 3 года риск СПИДа в контрольной группе оказался выше в два с лишним раза. Не будем говорить о некоторых методических недочетах исследования, а только посмотрим внимательнее на новые случаи заболеваний в контрольной группе: 52 случая заболеваний, указывающих на ВИЧ-инфекцию стадии В (по классификации Центров по контролю и профилактике заболеваний), в том числе 10 случаев СПИДа. Неужели волосяная лейкоплакия рта (8 случаев), кандидозный стоматит (10 случаев), опоясывающий лишай (9 случаев), тромбоцитопения (9 случаев) и несколько случаев туберкулеза, пневмонии и кандидозного эзофагита действительно тяжелее побочных эффектов антиретровирусных препаратов? В основной группе за тот же срок ВААРТ прекратили более трети (35%) больных: 51 человек — из-за желудочно-кишечных нарушений, еще 25 человек — из-за нарушений деятельности ЦНС, почек или липодистрофии. Разве это можно назвать клиническим успехом раннего начала ВААРТ? Если учесть побочные эффекты препаратов и связанное с ними ухудшение качества жизни, то, на наш взгляд, польза раннего начала ВААРТ дается слишком высокой ценой.

В другом исследовании, казалось бы оправдывающем раннее начало ВААРТ, было показано, что начало лечения при числе лимфоцитов более 350 мкл⁻¹ приводит к повышению выживаемости (Palella, 2003). Речь идет о серьезном анализе данных в рамках американского когортного исследования HOPS. Больные были распределены по группам на основании исходного числа лимфоцитов CD4. В каждой группе участники либо начинали лечение сразу же, либо только после сокращения числа лимфоцитов CD4 (с переходом в другую группу). Данные об этих участниках затем сопоставляли. Эта простая, но действенная методика исследования позволила избежать важного недостатка большинства когортных исследований, в которых риск определяли лишь в момент начала терапии. В исследовании HOPS, напротив, отсчет времени начинался для всех участников одновременно. Тем не менее, при более пристальном рассмотрении

даже это исследование вызывает массу вопросов. К примеру, в анализ включались данные не только о пациентах, которые получали ВААРТ, но и о пациентах, получавших упрощенную терапию (одним или двумя антиретровирусными средствами). Первые участники были включены в него еще в 1994 году! Следовательно, можно возразить, что при использовании современных схем ВААРТ таких различий выявлено бы не было. Соблюдаемость и приверженность терапии (см. ниже) тоже в анализе не учитывались. Кроме того, среди больных, начавших лечение позже, преобладали чернокожие и потребители наркотиков, не имеющие медицинской страховки. Однако риск смерти в итоге оказался низким в обеих группах. В группе больных, которые начали ВААРТ при числе лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹, он составил 6,9 на 1000 пациентов в год, а в группе начавших лечение при числе лимфоцитов CD4 200–350 мкл⁻¹ — 10,0 на 1000 пациентов в год.

По мнению специалистов, этих данных не достаточно, чтобы чаша весов отклонилась в пользу раннего начала лечения (Mocroft, 2004).

Почему же этому вопросу не посвящено ни одно рандомизированное исследование? При работе над данными описанного выше когортного исследования были проведены интересные расчеты (Lane, 2003): чтобы организовать рандомизированное исследование, результаты которого на 80% оправдали бы начало лечения при числе лимфоцитов CD4 больше или меньше 250 мкл⁻¹, разница в смертности между исследуемыми группами должна была бы составить 20%, для чего потребовалось бы зарегистрировать около 650 случаев смерти. Принимая во внимание вероятность смерти 1% в год, в таком исследовании пришлось бы наблюдать либо 65 000 пациентов в течение года, либо 6 500 пациентов в течение 10 лет — совершенно невероятное условие.

Итак, поскольку многочисленные когортные исследования никакой разницы между началом лечения при числе лимфоцитов CD4 в диапазоне 200–350 мкл⁻¹ и более 350 мкл⁻¹ обнаружить не смогли (табл. 5.5), имеющиеся на сегодня данные представляются неубедительными.

Течение болезни после начала лечения

Вопрос об оптимальном сроке начала терапии важен не только потому, что связан с риском смерти и СПИДа, но и по другим причинам. Много раз на основании данных крупных когортных исследований предпринимались попытки доказать, что от срока начала лечения зависят его вирусологический и иммунологический успех. Какие же доводы приводились? Их мы и рассмотрим далее.

Влияют ли исходно низкий уровень лимфоцитов CD4 и высокая вирусная нагрузка на вирусологический эффект лечения?

На первый взгляд, когортными исследованиями неоднократно подтверждено, что вирусологический эффект лечения ниже, если исходный уровень лимфоцитов CD4 был низким, а вирусная нагрузка — высокой (Casado, 1998; Mocroft, 1998; Mocroft, 2000; Miller, 1999; Wit, 1999; Deeks, 1999; Chaisson, 2000; Grabar, 2000; Le Moing, 2002; Yamashita, 2001; Palella, 2003). Метаанализ данных 30 проспективных исследований показал, что исходное число лимфоцитов CD4 является важным фактором, определяющим степень сокращения вирусной нагрузки под действием лечения (Skowron, 2001). Казалось бы, все предельно ясно: чем выше вирусная нагрузка и меньше число лимфоцитов CD4, тем меньшего вирусологического успеха добьется ВААРТ. Именно на эти данные опираются сторонники раннего начала ВААРТ. Однако они забывают о трех очень важных моментах.

Во-первых, упомянутые выводы не подтвердились в двух крупных когортных исследованиях среди пациентов, не получавших ранее антиретровирусных средств (Cozzi-Lepri, 2001; Phillips, 2001). О том же свидетельствуют наши наблюдения: при исходно низком числе лимфоцитов CD4 и высокой вирусной нагрузке вероятность выраженного и стойкого вирусологического эффекта лечения остается высокой даже у нелеченных больных. Таким образом, исходные лабораторные показатели не столь важны при условии, что больной строго соблюдает режим лечения! Даже французское когортное исследование APROCO, в котором различие между больными с анамнезом антиретровирусной терапии и нелечеными пациентами было самым заметным (Le Moing, 2002), показало, что вирусологический успех первой схемы ВААРТ у больных с исходно высокой вирусной нагрузкой если и хуже, то незначительно. То, что предсказательную ценность вирусная нагрузка и число лимфоцитов CD4 имели во всех когортных исследованиях, в которых большинство участников (до 91%) ранее получали НИОТ, прежде всего свидетельствует об одном: у больных, длительно получавших одно- или двухкомпонентную антиретровирусную терапию, вирусологический результат ВААРТ может быть хуже. То, что анамнез лечения НИОТ служит фактором риска вирусологической неудачи лечения, продемонстрировано многими когортными исследованиями (Casado, 1998; Deeks, 1999; Chaisson, 2000; Grabar, 2000; Le Moing, 2002). В когортном

исследовании HOPS отсутствие лечения в анамнезе было решающим фактором успеха терапии — прежде всего, долгосрочного успеха (Holmberg, 2003). Сегодня, к счастью, очень редко встречаются больные, которых приходится переводить с одно- или двухкомпонентной терапии на ВААРТ, так что вполне оправдано сосредоточиться на особенностях ВААРТ у нелеченных больных.

Во-вторых, относительный риск вирусологической неудачи лечения часто повышен только при очень тяжелом иммунодефиците (число лимфоцитов CD4 меньше 50–100 мкл⁻¹) или очень высокой вирусной нагрузке (выше 100 000 мл⁻¹). У больных с числом лимфоцитов CD4 больше 200 мкл⁻¹ или вирусной нагрузкой ниже 100 000 мл⁻¹ разницы в вирусологическом эффекте лечения обычно не обнаруживают (см. ниже).

В-третьих, едва ли упомянутые когортные исследования учитывали соблюдение режима лечения. Больной, который начал ВААРТ в экстренном порядке при числе лимфоцитов CD4 30 мкл⁻¹ (и который впервые обратился к врачу, когда СПИД либо не за горами, либо уже начался), часто относится к болезни, здоровью и соблюдению режима лечения иначе, чем тот, кто пришел к врачу на ранней стадии ВИЧ-инфекции, когда число лимфоцитов CD4 было нормальным, и начал ВААРТ, как следует все обдумав. В тех немногих исследованиях, которые учитывали соблюдение режима лечения, она имела большую предсказательную ценность (Le Moing, 2002; Wood, 2003; Wood, 2004).

Если учесть все эти моменты, то ответ на вопрос о качестве вирусологического эффекта при неблагоприятных исходных показателях уже не кажется столь простым. Даже при высокой вирусной нагрузке и крайне низком числе лимфоцитов CD4 успешно бороться с ВИЧ-инфекцией можно! Однако для этого должны быть соблюдены следующие условия: препараты необходимо принимать регулярно, а схема лечения должна быть сильнодействующей — данные таких проспективных исследований, как SOLO и M98-863, в которых нелфинавир (относительно слабый ИП) сравнивали с лопинавиром или фосампренавиром, свидетельствуют, что при исходно высокой вирусной нагрузке эффект нелфинавира слабее.

Влияют ли исходно низкий уровень лимфоцитов CD4 и высокая вирусная нагрузка на иммунологический эффект лечения?

На восстановление популяции лимфоцитов CD4 влияют многие факторы: длительность иммунодефицита, возраст больного, размер и степень дегенерации тимуса (см. раздел «Цели и принципы лечения»). Относятся ли к таким факторам исходные число лимфоцитов CD4 и вирусная нагрузка в начале ВААРТ? Как ни странно, когортные исследования показали, что нет (Yamashita, 2001; Pezzotto, 2001; Cozzi-Lepri, 2001). В то же время, эти исследования показали, что число лимфоцитов CD4 возрастает в одинаковой степени, просто при исходно низком показателе итоговый уровень остается ниже. Наш опыт свидетельствует о том же: иммунная система редко полностью восстанавливается, если исходные показатели ее состояния были низкими. Иными словами, чем сильнее повреждена иммунная система, тем ниже вероятность ее восстановления (Garcia, 2004). По данным швейцарского когортного исследования, исходно низкое число лимфоцитов CD4 является безусловным фактором риска неполного иммунологического эффекта терапии (число лимфоцитов CD4 не достигло 500 мкл⁻¹) через 4 года лечения (Kaufmann, 2002). Кроме того, у более 10–15% таких больных наблюдается противоречивый результат ВААРТ: несмотря на блестящий вирусологический успех, число лимфоцитов CD4 остается низким (Piketty, 1998; Renaud, 1999).

Помимо прочего, позднее начало лечения может привести к тому, что специфический иммунитет — против ВИЧ и других возбудителей — так и не восстановится. Многочисленные исследования показали, что качественное восстановление иммунной системы поначалу отстает от количественного (Gochorov, 1998; Tortatjada, 2000; Lederman, 2001; Lange, 2002). Образно говоря, восстановление иммунной системы напоминает поле после засухи, в котором трава прорастает быстрее цветов. Но как же клиническое течение болезни сочетается с этими научными данными? Почему СПИД чудесным образом отстывает перед повышением числа лимфоцитов CD4? Почему даже при тяжелом иммунодефиците можно спокойно отказаться от профилактики оппортунистических инфекций, если число лимфоцитов превысит 200 мкл⁻¹? Судя по всему, в ближайшее время, противоречия между клиническими наблюдениями и научными данными о динамике восстановления иммунной системы не разрешатся.

Остается ли риск прогрессирования ВИЧ-инфекции высоким, несмотря на ВААРТ, при низком числе лимфоцитов CD4 и высокой вирусной нагрузке?

Почти все исследования демонстрируют явную связь между числом лимфоцитов CD4 в начале ВААРТ и частотой СПИДа и смерти (Hogg, 2000; Grabar, 2000; Cozzi-Lepri, 2001; Kaplan, 2001; Phillips, 2001; Egger, 2002; Kaplan, 2003; Palella, 2003; Sterling, 2003). Высокий риск СПИДа, несмотря на ВААРТ, сохраняется в первую очередь у больных с крайне низким числом лимфоцитов CD4 (меньше 50 мкл⁻¹)

(Hogg, 2003). Рядом когортных исследований показано, что риск СПИДа повышен даже у тех, кто начал ВААРТ при числе лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл⁻¹ (Phillips, 2001; Sterling, 2001; Kaplan, 2003). По данным итальянского когортного исследования, риск клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции повышен, если, несмотря на ВААРТ, число лимфоцитов CD4 не растет и остается ниже 50 мкл⁻¹ (Cozzi-Lepri, 2001).

В 2002 году были опубликованы данные объединенного когортного исследования антиретровирусной терапии (ART Cohort Collaboration) — самого крупного на сегодня исследования, посвященного обсуждаемой проблеме. В общей сложности в нем были изучены сведения о 13 000 пациентах, получающих ВААРТ. Результаты его вполне однозначны (Egger, 2002): исходное число лимфоцитов CD4 серьезно влияет на риск СПИДа и смерти (табл. 5.4).

Таблица 5.4. Риск прогрессирования ВИЧ-инфекции по данным объединенного когортного исследования антиретровирусной терапии (Egger, 2002)

Исходное число лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Относительный риск (95% доверительный интервал)
50–99 по сравнению с < 50	0,74 (0,62–0,89)
100–199 по сравнению с < 50	0,52 (0,44–0,63)
200–349 по сравнению с < 50	0,24 (0,20–0,30)
> 350 по сравнению с < 50	0,18 (0,14–0,22)

Следует отметить, что различия между группами больных с числом лимфоцитов CD4 больше 200 мкл⁻¹ весьма незначительны. Примечательно также, что вирусная нагрузка влияет на риск прогрессирования ВИЧ-инфекции только будучи очень высокой — свыше 100 000 мЛ⁻¹.

Во всех группах заболеваемость и смертность были очень низкими. Однако следует учесть, что период наблюдения во всех группах был непродолжительным — не более 3 лет. Возможно, более длительное наблюдение выявит и более значимые различия.

При числе лимфоцитов CD4 больше 200 мкл⁻¹ ситуация не столь однозначна. Большинству исследований пока не удалось доказать преимуществ раннего начала терапии (при числе лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹). Результаты исследований представлены в табл. 5.5.

Таблица 5.5. Данные исследований, изучавших влияние исходного числа лимфоцитов CD4 на успех терапии: начало ВААРТ при числе лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹ и 200–350 мкл⁻¹

	СПИД реже? Смертность ниже?	Прирост числа лимфоцитов CD4 больше?	Вирусологический результат лучше?
Канадское когортное исследование, N = 553 (Chaisson, 2000)	Нет данных	Нет данных	Нет (тенденция)
Итальянское когортное исследование, N = 1421 (Cozzi-Lepri, 2001)	Нет	Нет	Нет
База данных Центров контроля и профилактики заболеваний США, N = 10 885 (Kaplan, 2001)	Нет	Нет данных	Нет данных
Балтиморское когортное исследование, N = 333 (Sterling, 2003)	Нет	Нет данных	Нет
Швейцарское, Франкфуртское и EuroSIDA когортные исследования, N = 3226 (Phillips, 2001)	Нет	Нет данных	Нет
Швейцарское сравнительное когортное исследование, две группы, N = 283 каждая (Opravil, 2002)	Да	Нет данных	Нет данных
Когортное исследование HOPS, N=1464 (Palella, 2003)	Да	Нет данных	Да
Барселонское когортное исследование (одноцентровое), N = 861 (Garcia, 2004)	Нет	Нет (тенденция)	Нет данных

Метаанализ данных трех вышеупомянутых европейских когортных исследований показал, что различия при начале ВААРТ у больных с числом лимфоцитов CD4 200–350 мкл⁻¹ и больше 350 мкл⁻¹ минимальны (Egger, 2002). Так, частота СПИДа среди больных, которым ВААРТ начали при числе лимфоцитов CD4 200–350 мкл⁻¹, составила 2,3%, а при числе лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹ — 1,8%; смертность в тех же группах составила 1,0% и 0,7% соответственно. Это означает, что разница в заболеваемости СПИДом оказалась всего 1 случай на 200 пациентов в год! Возможно, широкомасштабные рандомизированные клинические испытания найдут более явные различия между этими категориями больных?

Серьезным недостатком когортных исследований служит то, что они не учитывают эффективность ВААРТ у каждого конкретного пациента. Недавно этот недостаток был устранен. В комплексном анализе, объединившем данные о почти 10 000 нелеченных больных из различных когорт, помимо исходных числа лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки учитывались эти же показатели через 6 месяцев лечения (Chene, 2003). Вывод таков: успех ВААРТ является определяющим фактором для оценки риска СПИДа и смерти. Исходные же показатели значения не имели. Другими словами, если ВААРТ успешна, исходные показатели роли не играют.

Итак, имеющиеся данные, невзирая на все недостатки исследований, в которых они были получены, оправдывают современную тенденцию откладывать ВААРТ при числе лимфоцитов CD4 больше 200 мкл⁻¹. Оценки риска более раннего и более позднего начала терапии вновь изменятся, когда в распоряжение врачей поступят более совершенные комбинации антиретровирусных средств с лучшей долгосрочной переносимостью. По мнению некоторых специалистов, это уже произошло, и именно эти специалисты выступают за раннее начало ВААРТ (Holmberg, 2004; Schechter, 2004). В то же время, с появлением более действенных методов лечения и начинать его можно позже. Следовательно, показания к лечению необходимо постоянно пересматривать в свете новейших возможностей терапии.

Практические советы по началу ВААРТ в отсутствие симптомов ВИЧ-инфекции

- Если число лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл⁻¹, лечение следует начать как можно скорее. Однако даже в этом случае прежде следует хорошо познакомиться с пациентом, предоставить ему исчерпывающие консультации по вопросам профилактики оппортунистических инфекций и провести диагностические исследования — необходимости начать лечение в ближайшие дни обычно нет!
- Если число лимфоцитов CD4 больше 200 мкл⁻¹, в запасе есть время, чтобы подробно изучить и учесть анамнез больного и динамику числа лимфоцитов CD4.
- Если число лимфоцитов CD4 сокращается быстро — на 80–100 мкл⁻¹ в год, это тревожный признак! Медлить с началом лечения нельзя!
- Лабораторные показатели подвержены значительным колебаниям. Не следует начинать лечение, если зарегистрировано однократное снижение числа лимфоцитов CD4 (особенно в диапазоне 200–350 мкл⁻¹) — сначала необходимо повторить исследование.
- Если число лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹, с лечением лучше подождать! Наблюдение необходимо продолжить, оценивая число лимфоцитов CD4 хотя бы каждые три месяца.
- Чем выше вирусная нагрузка, тем чаще надо определять число лимфоцитов CD4. При вирусной нагрузке выше 100 000 мкл⁻¹ контрольные исследования необходимо повторять по крайней мере раз в два месяца.
- Начинать ВААРТ при числе лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹ оправдано, если вирусная нагрузка чрезвычайно высока, число лимфоцитов CD4 падает очень быстро или пациент настаивает на лечении (после подробного консультирования).
- Важно думать о будущем и следить за возможностью включить пациента в клинические испытания.

РАННЕЕ начало ВААРТ — доводы за и против

- ЗА. Чем меньше число лимфоцитов CD4, тем дольше пациенту будет угрожать повышенный риск неблагоприятного исхода.

ПРОТИВ. Это утверждение в основном касается больных с тяжелым иммунодефицитом, при котором необходимость ВААРТ не оспаривается. Более раннее начало ВААРТ чревато более выраженными отдаленными побочными эффектами!

- ЗА. При низком числе лимфоцитов CD4 часто удастся добиться лишь скромного иммунологического и вирусологического эффекта. С определенного момента поражение иммунной системы необратимо.

ПРОТИВ. Это справедливо для случаев тяжелого иммунодефицита. Однако у больных, которые раньше не получали антиретровирусных средств, вирусологический эффект лечения обычно полный.

- ЗА. Чем дольше мы ждем, тем более приспособленным становится ВИЧ, благодаря появлению псевдовидов и устойчивых штаммов, и тем труднее с ним бороться.

ПРОТИВ. Любопытная научная гипотеза. Однако где же ее клиническое подтверждение?

- ЗА. Чем хуже состояние больного, тем хуже он переносит ВААРТ.

ПРОТИВ. Старая добрая медицинская мудрость. Однако какое отношение она имеет к больным на бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции?

- ЗА. ВИЧ-инфекцию, подобно остальным инфекциям, следует лечить как можно раньше.

ПРОТИВ. ВИЧ-инфекция не похожа ни на одну бактериальную инфекцию. В отличие от бактериальных инфекций, ВИЧ-инфекция неизлечима. Герпетические инфекции, которые тоже неизлечимы, лечат только при необходимости.

- ЗА. Доказано, что на фоне лечения ВИЧ-инфицированные менее заразны.

ПРОТИВ. Да, но, возможно, и более склонны к опасным формам поведения. Кроме того, на фоне лечения повышается риск передачи штаммов с лекарственной устойчивостью.

ПОЗДНЕЕ начало ВААРТ — доводы за и против

- ЗА. Чем раньше начинается лечение, тем быстрее проявляются его стойкие побочные эффекты.

ПРОТИВ. Возможно, это так. Вопрос вот в чем: лучше ли прожить год без лечения, но при этом испытывать нарастающий страх перед СПИДом?

- ЗА. Чем раньше начинается лечение, тем выше риск лекарственной устойчивости в будущем.

ПРОТИВ. Верно, но... При строгом соблюдении режима лечения, которое позволяет надежно подавлять вирусную нагрузку, есть все шансы избежать лекарственной устойчивости даже через много лет.

- ЗА. Даже сильно пострадавшая иммунная система способна восстановиться. Кроме того, после повышения числа лимфоцитов CD4 можно без вреда для больного прекратить профилактику оппортунистических инфекций.

ПРОТИВ. Это справедливо, но не всегда. Судя по некоторым данным, качественное восстановление иммунной системы проходит хуже.

- ЗА. Начать ВААРТ не поздно и при числе лимфоцитов CD4 200 мкл⁻¹.

ПРОТИВ. Разве можно быть в этом уверенным? Некоторые СПИД-индикаторные заболевания возникают даже в этом случае — никогда нельзя сказать наверняка, что прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия или лимфома не разовьются. В этом случае трудно дать хороший совет.

Литература

1. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 1997;277:1962-9.
2. Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A, et al. Predictors of long-term responses to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. AIDS, 1998; 12:F131-F135. <http://amedeo.com/lit.php?id=9708403>
3. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to HAART. JAMA, 2000; 284:3128-29. Originalarbeit: <http://hiv.net/link.php?id=204>
4. Chene G, Sterne JA, May M, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. Lancet, 2003; 362:679-686. <http://hiv.net/link.php?id=12957089>
5. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. AIDS, 2001; 15:983-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399980>
6. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. AIDS, 1999, 13:F35-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397555>
7. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting HAART: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet, 2002; 360:119-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=12126821>
8. Garcia F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-Term CD4+ T-Cell Response to Highly Active Antiretroviral Therapy According to Baseline CD4+ T-Cell Count. J AIDS, 2004, 36:702-713. <http://amedeo.com/lit.php?id=15167289>

9. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiretroviral therapy. *Nat Med*, 1998; 4:215-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=9461196>
10. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS*, 2004, 18:2029-2038. <http://hiv.net/link.php?id=15577624>
11. Grabar S, Pradier C, Le Corfec E, et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. *AIDS*, 2000, 14:141-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10708284>
12. Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet*, 2000, 355:2147-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=10902643>
13. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*, 2001; 286:2568-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=11722271>
14. Holmberg SD, Hamburger ME, Moorman AC, Wood KC, Palella FJ Jr. Factors associated with maintenance of long-term plasma HIV virus RNA suppression. *Clin Infect Dis*, 2003; 37:702-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942404>
15. Holmberg SD, Palella FJ Jr, Lichtenstein KA, Havlir DV. The case for earlier treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2004, 39:1699-704. <http://amedeo.com/lit.php?id=15578373>
16. Kaplan JE, Hanson DL, Cohn DL, et al. When to begin HAART? Evidence supporting initiation of therapy at CD4+ lymphocyte counts < 350 cells/uL. *Clin Infect Dis*, 2003; 37:951-8. <http://hiv.net/link.php?id=13130408>
17. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDS*, 2001; 15:1831-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579245>
18. Kaufmann G, Perrin L, Pantaleo G. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: The Swiss HIV Cohort Study. Abstract LB4, 9th CROI, 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/14064.htm>
19. Lane HC, Neaton JD. When to start therapy for HIV infection: a swinging pendulum in search of data. *Ann Intern Med*, 2003; 138:680-1.
20. Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of highly active antiretroviral therapy on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. *Clin Immunol*, 2002, 102:154-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11846457>
21. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS*, 2002, 16:21-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741159>
22. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 1999, 353:863-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10093977>
23. Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS*, 2000, 14:2635-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125881>
24. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS*, 2001, Suppl 2:S11-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11424971>
25. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis*, 2000, 181:872-880. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720507>
26. Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*, 1997, 126:946-954. <http://amedeo.com/lit.php?id=9182471>
27. Miller V, Staszewski S, Sabin C, et al. CD4 lymphocyte count as a predictor of the duration of HAART-induced suppression of HIV load. *J Infect Dis*, 1999, 180:530-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395876>
28. Mocroft A, Devereux H, Kinloch-de-Loes S, et al. Immunological, virological and clinical response to highly active antiretroviral therapy treatment regimens in a complete clinic population. *AIDS*, 2000, 14:1545-1552
29. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Predictors of a viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitor. *AIDS*, 1998, 12:2161-2167.
30. Mocroft A, Phillips AN, Lundgren JD. HIV survival benefit associated with earlier antiviral therapy. *Ann Intern Med*, 2004, 140:578-9. <http://hiv.net/link.php?id=15068990>
31. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 x 10(6)/L. *AIDS*, 2002, 16:1371-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131214>
32. Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*, 2003; 138:620-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12693883>
33. Pezzotti P, Pappagallo M, Phillips AN, et al. Response to HAART according to duration of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, 26:473-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11391168>
34. Phair JP, Mellors JW, Detels R, et al. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002; 16:2455-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12461420>
35. Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS*, 2004, 18:51-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090829>
36. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA*, 2001, 286:2560-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11722270>
37. Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS*, 1998, 12:745-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=9619806>
38. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*, 1999, 13:1873-1880. <http://amedeo.com/lit.php?id=10513645>
39. Powderly WG. Long-term exposure to lifelong therapies. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 29 Suppl 1:S28-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11832699>
40. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS*, 1999, 13:669-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397561>
41. Schechter M. Therapy for early HIV infection: how far back should the pendulum swing? *J Infect Dis*, 2004, 190:1043-5.
42. Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4+ cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, 28:313-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11707666>
43. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med*, 1999, 341:1865-1873. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>

44. AIDS. 2001 Nov 23;15(17):2251-7. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11698698&query_hl=2&itool=pubmed_docsum
45. Clin Infect Dis. 2003 Mar 15;36(6):812-5. Epub 2003 Feb 27. Initiation of highly active antiretroviral therapy at CD4+ T lymphocyte counts of >350 cells/mm³: disease progression, treatment durability, and drug toxicity. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12627368&dopt=Abstract
46. Tortajada C, Garcia F, Plana M, Gallart T, Maleno MJ, Miro JM et al. Comparison of T-cell subsets' reconstitution after 12 months of highly active antiretroviral therapy initiated during early versus advanced states of HIV disease. J Acquir Immune Defic Syndr, 2000, 25:296-305.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11114829>
47. Wit FW, van Leeuwen R, Weverling GJ. et al. Outcome and predictors of failure of HAART: One-year follow-up of a cohort of HIV type 1-infected persons. J Inf Dis, 1999, 179:790-798. <http://amedeo.com/lit.php?id=10068573>
48. Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁹ cells/L. Ann Int Med, 2003; 139:810-816. <http://amedeo.com/lit.php?id=14623618>
49. Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr, 2004, 35:261-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15076240>
50. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al. Immunologic and virologic response to HAART in the Multicenter AIDS Cohort Study. AIDS, 2001, 15:735-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371688>

6. Как начать ВААРТ?

К. Хоффман, Ф. Малкахи

Итак, принято решение о необходимости ВААРТ. Следующий вопрос: с чего начать? Сегодня в нашем распоряжении имеется более двух дюжин антиретровирусных средств, а число их возможных комбинаций почти бесконечно. Безусловно, нелеченных пациентов желательно включать в клинические испытания. Это единственный способ определить, чем отличаются друг от друга разные схемы лечения, чтобы совершенствовать лечение ВИЧ-инфекции. За прошедший год несколько комбинаций антиретровирусных средств было признано недостаточно эффективными — без контролируемых исследований выяснить это ни за что бы не удалось. В то же время, всех больных лечить в рамках клинических испытаний невозможно. Об имеющихся на сегодня возможностях лечения таких больных и пойдет речь в этом разделе.

Рекомендуемые первые схемы ВААРТ

Рекомендуемые нами схемы ВААРТ первого ряда (по данным на декабрь 2004 года) представлены в табл. 6.1.

Таблица 6.1. Предпочтительные первые схемы лечения ВИЧ-инфекции (порядок перечисления не отражает эффективность)

НИОТ		ННИОТ и ИП
Зидовудин + ламивудин		Лопинавир/ритонавир
*Тенофовир + ламивудин		Эфавиренз
Тенофовир + эмтрицитабин	плюс любой из:	Невирапин
Дополнительно рекомендуемые		
Зидовудин + эмтрицитабин		Фосампренавир/ритонавир
**Абакавир + ламивудин		Саквинавир/ритонавир
Ставудин + ламивудин		Атазанавир/ритонавир*
****Зидовудин + ламивудин + абакавир		

Рекомендуемые для первых схем лечения комбинации НИОТ (верхняя половина левой колонки) можно сочетать дополнительно рекомендуемыми ННИОТ и ИП (нижняя половина правой колонки) и наоборот.

* Убедительные данные о предпочтительности для первых схем имеются только для комбинации с эфавирензом.

** Сочетать с невирапином иногда не удается ввиду аллергических реакций, поэтому по возможности лучше комбинировать с ИП.

*** Сегодня рекомендуются только в особых случаях (показания: низкая соблюдаемость, затрудненный контакт с больным, для комбинации зидовудин + ламивудин + абакавир — низкая вирусная нагрузка).

**** В некоторых странах атазанавир не одобрен к применению в первых схемах

Следует отметить, что начинать лечение можно и со многих других схем. Это допустимо как в особых случаях, так и в рамках научных исследований, однако общих рекомендаций в отношении других схем дать невозможно.

Совершенно неприемлемо в схемах первого ряда использовать ритонавир в терапевтической дозе (из-за побочных эффектов) и неусиленный саквинавир (из-за большого числа таблеток). Усиленный ампренавир не рекомендуется включать в первые схемы ВААРТ в виду недостатка данных. По этой причине он не одобрен в качестве средства первого ряда, как и делавирдин, энфувиртид и — в ряде стран — атазанавир. Не стоит начинать лечение и с некогда распространенной комбинации нелфинавира с индинавиром/ритонавиром, которая требует приема слишком большого числа таблеток и относительно плохо переносится. Кроме того, в первых схемах ВААРТ не рекомендуется использовать такие базовые комбинации НИОТ, как ставудин + диданозин и тенофовир + диданозин. Неусиленный индинавир требует приема 3 раза в сутки, в связи с чем сегодня назначать его уже нежелательно. Другие неудачные комбинации антиретровирусных средств перечислены в конце данного раздела.

Практические советы по подбору первой схемы ВААРТ — основные правила

Чаще всего первая схема ВААРТ включает два НИОТ в сочетании либо с ИП (усиленным или нет), либо с ННИОТ, либо с еще одним НИОТ. Пока преимуществ одной из этих схем над прочими не доказано. Как показал проведенный в 2001 году метаанализ (и подробный обзор) 23 клинических исследований среди 3257 больных, иммунологический и вирусологический эффекты большинства схем сопоставимы. Главное отличие схем друг от друга — число таблеток на прием: чем оно меньше, тем лучше. Таким образом, при выборе схемы ВААРТ необходимо принимать во внимание число таблеток (Bartlett, 2001). В то же время, самая простая схема не всегда является самой лучшей. Уже появились первые сведения о разнице в эффективности простых схем — речь о них в этом разделе пойдет чуть позже.

Схему лечения всегда следует приспосабливать к индивидуальным потребностям больного, то есть учитывать его дисциплинированность, сопутствующие заболевания, другие препараты, которые он принимает. Ниже перечислены основные моменты, которые необходимо принимать во внимание при выборе первой схемы ВААРТ.

Практические советы по подбору первой схемы ВААРТ

- У первой схемы больше всего возможностей для долговременного эффекта, поэтому первая схема должна быть мощной и хорошо переносимой.
- Достоинства и недостатки разных схем следует обсудить с больным — времени на это обычно достаточно.
- Крайне желательно, чтобы препараты первой схемы можно было принимать не чаще 2 раз в сутки. Следует рассмотреть возможность назначения препаратов и для приема 1 раз в сутки.
- В первую схему ВААРТ не следует включать препараты трех разных групп, чтобы создать резерв на будущее.
- Необходимо избегать сочетания средств с одинаковыми побочными эффектами.
- Не держитесь за теоретически более мощную схему, если обстоятельства подсказывают сделать другой выбор.
- Каждому больному необходимо назначать такой режим лечения, который он сможет соблюдать!
- Прием всех препаратов должен начинаться в один день — даже кратковременное лечение одним или двумя препаратами недопустимо!
- Всегда следует проверять, есть ли возможность включить пациента в клиническое испытание! Всех пациентов, особенно нелеченных, следует поощрять к участию в таких испытаниях!

Что следует прояснить в первую очередь?

Режим

Сможет ли пациент принимать препараты несколько раз в сутки? Возможно ли это, учитывая обстоятельства его личной, профессиональной и общественной жизни? Если есть сомнения, следует выбрать пусть не самую эффективную, но более простую схему лечения. К примеру, потребитель инъекционных наркотиков вряд ли сможет соблюдать сложный режим лечения или принимать большое число таблеток. Для потребителей инъекционных наркотиков уже предлагаются специальные схемы ВААРТ: они требуют приема лекарственных средств 1 раз в сутки (Proenca, 2000; Staszewski, 2001; Conway, 2002) и подходят для лечения под медицинским контролем.

Во многих случаях решающее значение имеет число таблеток или связь приема препаратов с приемом пищи. Суточное число таблеток в одобренных к применению и рекомендуемых схемах лечения первого ряда колеблется от 2 до 16. Одних больных не устраивает требование принимать препараты несколько раз в сутки, других — необходимость приема натощак или с жирной пищей. Сегодня пациенты требовательнее, чем несколько лет назад, и они имеют на это право! Иногда препятствием к назначению препарата становится даже размер таблеток. Все эти вопросы следует обсудить до начала лечения.

Сопутствующие заболевания

У каждого больного необходимо выяснить, какими еще заболеваниями он страдает, и провести тщательное обследование. Наличие таких заболеваний влияет на выбор схемы ВААРТ. Так, при панкреатите противопоказан диданозин. Больным с нейропатией нельзя назначать диданозин, зальцитабин и ставудин. На фоне лечения ИП инсулинонезависимый сахарный диабет может перейти в инсулинозависимый, поэтому важно как следует подумать, прежде чем включить ИП в первую схему лечения больного с сахарным диабетом.

Заболевания печени и хронический гепатит тоже требуют особого внимания при назначении ВААРТ, поскольку при этих заболеваниях риск тяжелого побочного действия невирапина и ритонавира на печень наиболее высок (Den Brinker, 2000; Martinez, 2001; Saves, 1999; Sulkowski, 2000; Sulkowski, 2002). Однако, судя по недавно опубликованным результатам исследования среди более 1000 больных, при гепатите С переносимость лопинавира/ритонавира и нелфинавира одинакова (Sulkowski, 2004). При гепатите В в первую схему ВААРТ желательно включить ламивудин или эмтрицитабин, а еще лучше — тенофовир. Учитывать следует и другие заболевания, в частности, болезни почек (табл. 6.2).

Таблица 6.2. Сопутствующие заболевания, требующие осторожности при назначении ряда средств. Указанные антиретровирусные средства не являются абсолютно противопоказанными

Заболевание	Применять с осторожностью
Активный гепатит В	Невирапин, усиленные ИП (ламивудин, эмтрицитабин и тенофовир, напротив, воздействуют благоприятно!)
Активный гепатит С	Невирапин, усиленные ИП
Потребление наркотиков, заместительная наркологическая терапия	ННИОТ, ритонавир
Анемия	Зидовудин и, возможно, ламивудин
Артериальная гипертензия	Индинавир
Хроническая диарея, заболевания кишечника	Нелфинавир, лопинавир, другие ИП
Сахарный диабет	ИП (особенно при риске перехода инсулинонезависимого сахарного диабета в инсулинозависимый!)
Инфаркт миокарда	ИП (невирапин, возможно, действует благоприятно)
Болезни почек	Индинавир, тенофовир
Панкреатит	Диданозин
Полинейропатия	Ставудин, зальцитабин, диданозин
Психозы, другие расстройства ЦНС	Эфавиренз

Взаимодействия с лекарственными и наркотическими средствами

Подбирая комбинации антиретровирусных средств, необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Тогда как взаимодействия антиретровирусных средств друг с другом изучены хорошо, об их взаимодействии с другими препаратами зачастую известно меньше. О насущной необходимости дополнительных исследований свидетельствуют данные недавнего клинического испытания, в котором изучалась возможность сочетать ВААРТ с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Оказалось, что у здоровых добровольцев на фоне приема ритонавира или саквинавира сывороточная концентрация симвастатина возрастает на 3059% (Fichtenbaum, 2002). Описан случай смертельного рабдомиолиза в результате лечения симвастатином в сочетании с нелфинавиром (Nare, 2002).

Из-за непредсказуемых лекарственных взаимодействий многие препараты с антиретровирусными средствами сочетать нельзя. В частности, это относится к некоторым пероральным контрацептивам. Даже безопасные на первый взгляд лекарственные средства порой таят в себе угрозу. Так, внимание многих специалистов привлекли данные одного исследования, которое показало, что на фоне приема чеснока в капсулах сывороточная концентрация саквинавира сокращается вдвое (Piscitelli, 2002). На сывороточную концентрацию антиретровирусных средств иногда влияют такие казалось бы безобидные вещества, как витамин С. Небольшое исследование среди здоровых добровольцев показало, что после приема 1 г витамина С значительно (на 14%) сокращается сывороточная концентрация неусиленного индинавира (Slain, 2003).

Сложности возникают и в случаях, когда больной принимает не прямые антикоагулянты (производные кумарина), в частности, варфарин — ритонавир способен существенно сокращать сывороточную концентрацию этих лекарственных средств (Llibre, 2002). Неблагоприятными последствиями чревато также сочетание ВААРТ со средствами для лечения мигрени, препаратами, усиливающими моторику ЖКТ, спазмолитиками. Описан случай смерти в результате сочетания эрготамина с ритонавиром (Pardo, 2003).

Во взаимодействиях с антиретровирусными средствами вступают также наркотики и алкоголь. Некоторые антиретровирусные средства повышают потребность в метадоне при заместительной терапии. В первую очередь такое влияние оказывают невирапин и эфавиренз (Clarke S., 2001), чуть в меньшей степени — ритонавир и нелфинавир. Данные о подобном влиянии лопинавира не вполне однозначны, но и на фоне его приема коррекция дозы метадона может потребоваться (McCance-Katz, 2003; Stevens, 2003). Не вступает в сколь-нибудь заметные взаимодействия с метадонам, судя по всему, тенофовир (Smith, 2004).

Порой сочетание ВААРТ с наркотиками гораздо опаснее. Несколько случаев смерти зарегистрировано в результате сочетания ритонавира с амфетаминами («экстази») или пользующимся высоким спросом наркотиком оксикодом натрия (Самсонит, «жидкий экстази») (Hales, 2000; Harrington, 1999). Ритонавир резко замедляет метаболизм различных наркотиков, в частности, амфетаминов, кетамина, ЛСД (великолепный обзор на эту тему: Antoniou, 2002). Таким образом, открыто поговорить с больным о приеме наркотиков очень важно до начала ВААРТ. Похоже, не вступают в серьезные взаимодействия с антиретровирусными средствами марихуана и гашиш (Kosel, 2002). А вот опасность и нейротоксичность амфетаминов при ВИЧ-инфекции, судя по всему, особенно выражены (Langford, 2003).

В этом разделе невозможно обсудить все лекарственные взаимодействия. Многие из них упомянуты при описании отдельных антиретровирусных средств и в главе, посвященной лекарственным взаимодействиям. В каждом случае следует внимательно читать инструкцию к препарату. Если пациент уже принимает какие-либо лекарственные средства, начало ВААРТ служит хорошим поводом пересмотреть их необходимость.

Наложение побочных эффектов

При выборе средств для схем ВААРТ необходимо учитывать также возможность наложения побочных эффектов.

Если невозможно обойтись без препаратов, угнетающих кроветворение (к ним относится валганцикловир!), использовать зидовудин следует осторожно. То же относится и к интерферону, гидроксимочевине, дапсону и рибавирину.

На фоне приема ацикловира усиливается побочное действие индинавира на почки (Herman, 2001). Кроме того, при заболеваниях почек и в сочетании с лекарственными средствами, оказывающими побочное действие на почки, желательно не назначать тенофовир.

Какие группы препаратов использовать?

Сегодня в качестве первых схем ВААРТ всегда используют комбинации из двух НИОТ и либо ИП, либо ННИОТ, либо еще одного НИОТ. Все прочие схемы недостаточно изучены или их использование вне клинических испытаний признано нецелесообразным. Преимущества и недостатки трех применяемых сегодня комбинаций приведены в табл. 6.3. Исследований, в которых эти комбинации сравнивались, проведено немного. Фармацевтические компании не очень-то в них не заинтересованы. Действительно, зачем тратить деньги — и немалые — если в итоге твой препарат признают более слабым? В связи с этим подобные исследования обычно проводятся без участия компаний-производителей, да и длятся они долго.

В исследовании Atlantic Study 298 пациентов путем рандомизации были распределены в три группы. В сочетании с базовой комбинацией ставудин + диданозин участникам первой группы назначали ламивудин, второй — невирапин, третьей — индинавир (Van Leeuwen, 2003). Через 48 недель вирусная нагрузка менее 50 мл^{-1} была отмечена у 49%, 49% и 40% участников соответственно. Эта разница не имела статистической значимости. Однако в результате нескольких дополнительных анализов (через 96 недель, среди пациентов с высокой вирусной нагрузкой) различия все же были выявлены: невирапин и индинавир были примерно одинаково эффективны, но гораздо эффективнее ламивудина. Данное исследование стало первым доводом против использования комбинаций из трех НИОТ. В то же время, все схемы, изученные в исследовании Atlantic, сегодня считаются устаревшими.

В клиническом испытании CLASS тоже сопоставлялась эффективность трех групп антиретровирусных средств. В сочетании с базовой комбинацией абакавир + ламивудин использовали усиленный ИП ампренавир/ритонавир, ННИОТ эфавиренз или третий НИОТ ставудин. Известны данные о 297 участниках,

полученные через 48 недель лечения (Bartlett, 2002). Как и в исследовании Atlantic, существенных различий в отношении эффекта на вирусную нагрузку между тремя группами выявлено не было, пока использовался метод с порогом чувствительности 400 мл⁻¹. Однако при применении более чувствительного метода определения вирусной нагрузки оказалось, что в группе принимавших ННИОТ эффект явно лучше. К таким же выводам привел анализ данных о пациентах с исходно высокой вирусной нагрузкой (более 100 000 мл⁻¹). Примечательно, что различий между двумя другими группами (в которых использовался усиленный ИП или третий НИОТ) так и не было обнаружено, хотя частота вирусологической неудачи лечения в группе получавших три НИОТ была относительно выше.

Далее три подхода к схемам ВААРТ будут рассмотрены подробнее. Кроме того, мы остановимся на методах лечения, роль которых в будущем должна возрасти: схемы без НИОТ, схемы для приема 1 раз в сутки и так называемые индукционные схемы. Все они эффективны и, учитывая имеющиеся на сегодня предварительные данные, их можно назвать многообещающими, но пока рекомендовать их для широкого применения рано. Наконец, мы уделим внимание неудачным сочетаниям антиретровирусных средств, которых лучше избегать.

Таблица 6.3. Схемы ВААРТ: преимущества (↑) и недостатки (↓)

2 НИОТ + ИП	2 НИОТ + ННИОТ	2 НИОТ + 3-й НИОТ
↑ много данных: изучены клинические исходы, применение при тяжелом иммунодефиците	↑ по сравнению с комбинацией с ИП: в той же или большей степени снижает вирусную нагрузку	↑ очень малое число таблеток, легкий режим приема
↑ изучены отдаленные последствия	↑ число таблеток небольшое! возможен прием 1 раз в сутки	↑ в резерве богатый выбор препаратов
↑ высокий генетический барьер для лекарственной устойчивости (необходимо несколько мутаций)	↑ в резерве остаются ИП	↑ редкие лекарственные взаимодействия
↓ большое число таблеток (при использовании некоторых старых ИП), иногда — жесткий режим	↓ клинический эффект не доказан (определен лишь по косвенным показателям)	↓ вероятно недостаточная активность, особенно при высокой вирусной нагрузке; при использовании тенофовира — плохие отзывы
↓ частые лекарственные взаимодействия	↓ не изучена эффективность при тяжелом иммунодефиците	↓ нет данных о клинических исходах и отдаленных последствиях
↓ при развитии перекрестной устойчивости к некоторым ИП выбор препаратов сужается	↓ ВИЧ быстро приобретает полную перекрестную лекарственную устойчивость	
↓ большинство ИП: отдаленные неблагоприятные последствия, липодистрофия, дислиппротеидемия	↓ в начале требуется строгое наблюдение (особенно если используется невирапин), часто возникают аллергические реакции	

Два НИОТ + ИП

Это единственная схема ВААРТ, эффективность которой подтверждена рандомизированными исследованиями с оценкой клинических исходов (Hammer, 1997; Cameron, 1998; Stellbrink, 2000). Кроме того, столь отдаленные результаты применения не известны ни для одной другой схемы ВААРТ. Некоторые клинические испытания продолжались 5 и 6 лет (Gulick, 2003; Hicks, 2003). Многие специалисты до сих пор предпочитают именно такую схему ВААРТ, особенно при СПИДе или высокой вирусной нагрузке, поскольку еще одним ее преимуществом является относительно невысокий риск лекарственной устойчивости. В то же время при использовании двух НИОТ и ИП часто страдает соблюдение режима лечения из-за большого числа таблеток и относительно частых побочных эффектов. Ниже мы рассмотрим несколько наиболее часто применяемых схем.

Два НИОТ + лопинавир/ритонавир

Это одна из наиболее распространенных на сегодня схем. Многие рекомендации указывают ее в числе предпочтительных. Она обладает хорошей долгосрочной эффективностью (Hicks, 2003). Устойчивости к ней до сих пор не описано. В единственном на сегодня сравнительном исследовании показано, что комбинация ставудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир эффективнее комбинации ставудин + ламивудин + нелфинавир: добиться вирусной нагрузки ниже 50 мл⁻¹ через 48 недель лечения удалось у 67% и 52 % больных соответственно (Walmsley, 2002). Действительно ли усиленный ритонавиром лопинавир эффек-

тивнее прочих усиленных ИП, пока не ясно. Неизвестно также, какую схему назначать при неудаче лечения лопинавиром/ритонавиром. Чаще всего с лопинавиром/ритонавиром используют базовую комбинацию ставудин + ламивудин. Хорошие результаты дает также сочетание с базовой комбинацией тенофовир + эмтрицитабин (Molina, 2004).

Два НИОТ + саквинавир/ритонавир

Схема зидовудин + зальцитабин + саквинавир-ТЖК стала первой комбинацией двух НИОТ с ИП, положительное влияние на выживаемость которой было доказано рандомизированным исследованием, причем самым крупным на сегодня исследованием среди ВИЧ-инфицированных пациентов (Stellbrink, 2002). В настоящее время, однако, саквинавир обычно применяют с усилением ритонавиром и в сочетании с другими базовыми комбинациями НИОТ. Если саквинавир не усилен ритонавиром, больным приходится принимать слишком много таблеток и биодоступность препарата слишком мала. Переносится саквинавир/ритонавир лучше, чем индинавир/ритонавир, который более не рекомендуется включать в первые схемы ВААРТ (Dragstedt, 2003). Одобрена к применению комбинация саквинавира (1000 мг) с ритонавиром (100 мг), принимаемая 2 раза в сутки. В настоящее время саквинавир выпускается также в таблетках по 500 мг.

Абакавир + ламивудин + фосампренавир

Когда срок действия лицензии на выпуск зидовудина стал подходить к концу, компания GlaxoSmithKline начала испытывать другую базовую комбинацию своих НИОТ — абакавир + ламивудин. Новый комбинированный препарат абакавира с ламивудином Кивекса™ позволяет принимать эти средства 1 раз в сутки. По данным исследований NEAT и SOLO, комбинация абакавир + ламивудин в сочетании с фосампренавиром обладает высокой эффективностью (Gathe, 2004; Rodriguez-French, 2004). Сведений об использовании в этом случае других ИП крайне мало. В связи с этим мы считаем, что с базовой комбинацией абакавир + ламивудин лучше всего использовать именно фосампренавир. Хорошо проявил себя в сочетании с комбинацией абакавир + ламивудин также эфавиренз (Gazzard, 2003; DeJesus, 2004; Podzamczek, 2004). Однако мы не советуем включать в схемы ВААРТ первого ряда абакавир + ламивудин в сочетании с ННИОТ, поскольку в случае аллергической реакции ее причину установить будет крайне трудно (причиной может являться как абакавир, так и ННИОТ) и, следовательно, выбор средств для дальнейшего лечения сократится.

Два НИОТ + нелфинавир

Схемы с нелфинавиром долгое время входили в число наиболее часто назначаемых. В лицензионных клинических испытаниях нелфинавир в основном использовали с базовой комбинацией зидовудин + ламивудин (Saag, 2001; Gartland, 2001). Исследование Combine показало, что нелфинавир несколько слабее невирапина (Podzamczek, 2002). По данным исследования CPCRA042, нелфинавир не уступает в эффективности ритонавиру и к тому же значительно лучше переносится (Perez, 2002). В то же время, при непосредственном сравнении с другими ИП, в частности, с фосампренавиром (с усилением и без) и лопинавиром/ритонавиром, эффективность нелфинавира оказалась не так высока (Walmsley, 2002; Gathe, 2004; Rodriguez-French, 2004).

Схемы, включающие нелфинавир, отличаются большим числом таблеток и провоцируют диарею, использовать их мы больше не рекомендуем.

Два НИОТ + ННИОТ

Комбинации с ННИОТ, судя по косвенным показателям, не уступают в эффективности схемам с ИП, а может быть и превосходят их. ННИОТ прекрасно проявили себя во многих рандомизированных клинических испытаниях. Так, в исследованиях 006, ACTG 384, ACTG 5095 и CLASS схемы на основе эфавиренза были эффективнее схем с индинавиром, нелфинавиром, ампренавиром/ритонавиром и схем из трех НИОТ (Staszewski, 1999; Robbins, 2003; Gulick, 2004; Bartlett, 2002). По данным исследований Combine и Atlantic, схемы с невирапином уступают в эффективности схемам с нелфинавиром и индинавиром, но эффективнее схем из трех НИОТ (Podzamczek, 2002; van Leeuwen 2003). Исследование 2NN, в котором непосредственно сопоставлялись эфавиренз и невирапин, существенных различий между этими средствами не обнаружило (van Leth, 2004).

К преимуществам схем ВААРТ из двух НИОТ и одного ННИОТ относятся небольшое число таблеток и хорошая переносимость. В то же время, эти схемы, в отличие от схем с ИП, не изучены в исследованиях с оценкой клинических исходов. Отсутствуют данные и об отдаленных результатах применения таких

схем, и об их эффективности при глубоком иммунодефиците. Недостатком схем с ННИОТ служит быстрое развитие лекарственной устойчивости.

Зидовудин + ламивудин в сочетании с невирапином или эфавирензом

В последние годы эти схемы стали одними из наиболее популярных схем ВААРТ (исследования 006, COMBINE, ACTG 384, 5095). При их назначении больных необходимо предупреждать о побочных эффектах, которые могут возникнуть в первые недели. Поначалу больных часто беспокоит тошнота, не редкость и аллергические реакции на ННИОТ. Важно помнить, что, поскольку невирапин индуцирует собственный метаболизм, через две недели лечения его дозу необходимо повысить. При назначении эфавиренза требуется следить за проявлениями его побочного действия на ЦНС. Если первые несколько недель лечения прошли благополучно, ВААРТ по схеме зидовудин + ламивудин + невирапин или зидовудин + ламивудин + эфавиренз нередко удается продолжать годами без особых трудностей.

Некоторые врачи до сих пор используют диданозин вместо ламивудина. Мы против такой тактики, поскольку диданозин требуется принимать натощак, а зидовудин переносится лучше при приеме во время еды. Тем не менее, схема зидовудин + диданозин + невирапин — пожалуй, старейшая схема ВААРТ, и уже поэтому не упомянуть ее нельзя. В 1993–1996 годах она прошла испытания в исследовании ACTG 193A. Было показано, что при тяжелом поражении иммунной системы она лучше двухкомпонентной терапии влияет на выживаемость и лучше, хотя и не значительно, препятствует прогрессированию ВИЧ-инфекции (Henry, 1998). Кроме того, схема зидовудин + диданозин + невирапин была подробно изучена в клиническом испытании INCAS и в исследовании ACTG 241 (Raboud, 1999; D'Aquila, 1996).

Тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) в сочетании с эфавирензом или невирапином

Это хорошая схема. По данным двойного слепого исследования Gilead 903, она обладает такой же вирусологической эффективностью, что и схема ставудин + ламивудин + эфавиренз, а переносится значительно лучше (Gallant, 2004). У больных, получавших тенофовир вместо ставудина, реже возникали побочные эффекты, полинейропатия, липодистрофия и даже изменения липидного профиля.

Исследование Gilead 934 показало, что через 24 недели лечения эффект комбинации тенофовир + эмтрицитабин лучше, чем комбинации зидовудин + ламивудин (обе применялись в сочетании с эфавирензом) в силу лучшей переносимости (Gazzard, 2004). Убедительных данных о результатах применения невирапина в сочетании с комбинацией тенофовир + ламивудин или тенофовир + эмтрицитабин пока нет. Однако вряд ли различия будут существенными.

Ставудин + ламивудин в сочетании с эфавирензом или невирапином

Комбинация ставудин + ламивудин хорошо подходит для больных с нарушениями кроветворения (анемией или тромбоцитопенией). Это относится к больным, которые получают химиотерапию, ганцикловир или рибавирин. По данным исследования 2NN, схемы ставудин + ламивудин + эфавиренз и ставудин + ламивудин + невирапин в целом равнозначны (Van Leth, 2004). Австралийское исследование OzCombo2 показало, что в сочетании с невирапином базовые комбинации ставудин + ламивудин, ставудин + диданозин и зидовудин + ламивудин одинаково эффективны (French, 2002).

Три НИОТ

Схемы из трех НИОТ, то есть из трех нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ или НтИОТ), обладают рядом преимуществ: малое число таблеток, редкие лекарственные взаимодействия, отсутствие типичных для ИП и ННИОТ побочных эффектов, а также возможность держать в резерве целых две группы антиретровирусных средств. Однако у схем из трех НИОТ есть важный недостаток: они слабее прочих схем.

Зидовудин + ламивудин + абакавир

Данная схема, благодаря наличию комбинированного препарата (ТризивирTM), является классической схемой из трех НИОТ и одной из самых простых в отношении числа принимаемых таблеток схем ВААРТ. Прием всего двух таблеток в сутки обеспечивает больного лечением тремя антиретровирусными средствами. Схема из трех НИОТ показана не только недисциплинированным больным, но и тем, кто принимает другие лекарственные средства (противотуберкулезные, против инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*, варфарин), которые часто вступают в лекарственные взаимодействия. Обычно комбинация трех НИОТ переносится хорошо, однако больному важно подробно рассказать о

проявлениях аллергической реакции на абакавир. Что касается дозы зидовудина в составе Тризивира™, то для некоторых больных она, как и в Комбивире™, слишком высока.

Судя по всему, Тризивир™ уступает в эффективности схемам ВААРТ, включающим средства разных групп. Хотя в таких исследованиях, как CNA3007 и ESS40002, Тризивир™ работал примерно наравне с нелфинавиром, который использовался в сочетании с комбинациями зидовудин + ламивудин и ставудин + ламивудин (Kumar, 2002; Matheron, 2003), в исследовании CNA3005 было показано, что индинавиру Тризивир™ уступает. В этом исследовании через год лечения вирусная нагрузка ниже 400 мл⁻¹ наблюдалась примерно у одинакового числа больных, однако у больных с исходно высокой вирусной нагрузкой (более 100 000 мл⁻¹) Тризивир™ оказался явно слабее. Кроме того, добиться снижения вирусной нагрузки менее 50 мл⁻¹ удалось только у 31% больных, получавших Тризивир™, но у 45% больных, принимавших зидовудин + ламивудин + индинавир (Staszewski, 2001). В то же время следует учесть, что это исследование было двойным слепым и всем больным приходилось принимать по 16 таблеток в сутки в 3 приема, так что положительное влияние Тризивира™ на соблюдение режима лечения не проявлялось. Неслепое рандомизированное клиническое испытание CN3014 не выявило различий между схемами зидовудин + ламивудин + абакавир и зидовудин + ламивудин + индинавир, однако и у этого исследования имелись некоторые методологические недостатки (Vibhagool, 2004).

Впервые схему зидовудин + ламивудин + абакавир сопоставляли со схемой на основе ННИОТ в исследовании ACTG 5095 (Gulick, 2004). В этом двойном слепом рандомизированном клиническом испытании 1147 участников получали либо зидовудин + ламивудин + абакавир, либо зидовудин + ламивудин + эфавиренз, либо зидовудин + ламивудин + абакавир + эфавиренз. В качестве критерия неудачи лечения использовалась вирусологическая неудача, определенная как вирусная нагрузка более 200 мл⁻¹ не ранее, чем через 16 недель лечения. Результаты сопоставлялись в среднем через 32 недели. Вирусологическая неудача была зарегистрирована у 21% участников из группы Тризивира™ и только у 11% участников из групп, получавших эфавиренз (в совокупности). Эта разница оказалась статистически значимой, и в итоге лечение Тризивиром™ было остановлено. На 48-й неделе исследования вирусная нагрузка ниже 200 мл⁻¹ наблюдалась у 74% и 89% участников соответственно.

Тенофовир в составе схем из трех (и четырех) НИОТ

В 2003 году несколькими исследованиями было показано, что схемы, включающие тенофовир в сочетании с базовыми комбинациями из двух НИОТ, применять нежелательно. Сначала низкую эффективность схемы абакавир + ламивудин + тенофовир обнаружило пилотное исследование среди 19 больных (Farthing, 2003). Окончательно крест на схемах из трех НИОТ, включающих тенофовир, был поставлен исследованием ESS3009 (Gallant, 2003). В этом исследовании больным назначали комбинированный препарат абакавира с ламивудином в сочетании либо с тенофовиром, либо с эфавирензом. В общей сложности в нем участвовали 345 нелеченных больных. После изучения данных о первых 194 больных исследование было прекращено: частота вирусологической неудачи лечения в группе тенофовира составила 49%, а в группе эфавиренза — всего 5%. Первые исследования генотипической устойчивости показали, что у многих больных с вирусологической неудачей лечения тенофовиром ВИЧ сформировал мутацию M184V, которая в большинстве случаев сочеталась с мутацией устойчивости к тенофовиру K65R. По-видимому, причиной столь низкой эффективности послужил низкий генетический барьер к развитию лекарственной устойчивости. Такая же ситуация наблюдалась и у леченных больных, которым схему ВААРТ упростили по желанию (Hoogewerf, 2003).

Схема диданозин + ламивудин + тенофовир тоже неудачна (Jemsek, 2004). Тем не менее, в многоцентровом исследовании схема зидовудин + ламивудин + тенофовир проявила себя неплохо. Судя по всему, присутствие в схеме аналога тимидина препятствует формированию мутаций под действием тенофовира (Mauss, 2005). По меньшей мере двумя проспективными исследованиями показано, что схема из четырех НИОТ (зидовудин + ламивудин + абакавир + тенофовир) дает хороший эффект (DeJesus, 2004; Moyle, 2004). Об отдаленном побочном действии и отдаленной эффективности подобных комбинаций до сих пор ничего не известно.

Другие схемы из трех НИОТ

Исследования, посвященные схемам из трех НИОТ, не ограничивались изучением Тризивира™ и схем с тенофовиром. Как и следовало ожидать, их результаты неоднозначны. Неслепое рандомизированное исследование CLASS показало, что схема ставудин + ламивудин + абакавир столь же эффективна, что и схема абакавир + ламивудин + ампренавир/ритонавир, но уступает в эффективности схеме абакавир + ламивудин + эфавиренз. В этих трех группах через 48 недель вирусная нагрузка ниже 50 мл⁻¹ отмечалась у 62%, 59% и 76% больных соответственно (Bartlett, 2002).

Полученные в 2003 году в Дании результаты исследования схемы ставудин + диданозин + абакавир оказались хуже (Gerstoft, 2003). В этом неслепом рандомизированном исследовании через 48 недель лечения вирусная нагрузка ниже 20 мл^{-1} была достигнута только у 43% больных. Две другие изученные схемы дали гораздо лучшие результаты: тот же эффект наблюдался у 69% больных, получавших зидовудин + ламивудин + нелфинавир + невирапин, и у 62% участников, принимавших зидовудин + ламивудин + саквинавир + ритонавир.

По данным исследования Atlantic, вирусологический эффект схемы ставудин + диданозин + ламивудин значительно слабее, чем схем ставудин + диданозин + индинавир или ставудин + диданозин + невирапин (Van Leeuwen, 2003). Через 96 недель доля больных с вирусной нагрузкой менее 50 мл^{-1} в группе получавших три НИОТ составила всего 28%, тогда как в группах принимавших схемы из препаратов разных групп — 44% и 55% соответственно.

Есть и другие отзывы, в частности о схемах зидовудин + диданозин + ламивудин (Lafeuillade, 1997) и ставудин + эмтрицитабин + абакавир. В последнем случае через 48 недель лечения у 63% из 188 больных вирусная нагрузка стала ниже 400 мл^{-1} (Sanne, 2003). Большинство специалистов сходятся во мнении, что, учитывая низкую эффективность схем из трех НИОТ, включающих тенофовир, о которых было сказано выше, использовать схемы из трех НИОТ, в состав которых не входят аналоги тимидина, в целом не следует.

Выводы о применении схем из трех НИОТ у нелеченных больных

Настаивать на использовании схем из трех НИОТ, по крайней мере, в качестве первых схем ВААРТ, сложно. Даже без удручающих результатов применения схем, включающих тенофовир, схемы из трех НИОТ несколько уступают в эффективности схемам из препаратов разных групп. С другой стороны, полностью отказаться от схем из трех НИОТ было бы неверно, поскольку они обладают некоторыми неоспоримыми преимуществами, особенно ценными для плохо соблюдающих режим лечения больных, а также при высоком риске лекарственных взаимодействий в случае приема многочисленных лекарственных средств. Кроме того, хотелось бы знать, действительно ли схемы из трех НИОТ уступают прочим схемам в отдаленной эффективности. Правда, частота неудач лечения спустя год при использовании трех НИОТ выше, так что прочие схемы ВААРТ и в этом отношении могут оказаться лучше. Наконец, схемы из трех НИОТ остаются в арсенале резервной антиретровирусной терапии (рассматривается в следующем разделе).

Схемы будущего

Новые схемы ВААРТ должны быть эффективнее, проще, давать меньше побочных эффектов. Однако ждать новых препаратов некогда! Поэтому сегодня тщательно изучаются три вида новых схем из имеющихся антиретровирусных средств: схемы без НИОТ, схемы для приема 1 раз в сутки и так называемые индукционные схемы, включающие больше трех активных препаратов или же препараты из трех разных групп.

Без НИОТ

До сих пор все классические схемы ВААРТ включали так называемую базовую комбинацию — сочетание двух НИОТ. Во многом это было предопределено исторически, поскольку НИОТ были первыми средствами для борьбы с ВИЧ и, пока ННИОТ и ИП только разрабатывались, лечение двумя НИОТ уже стало классикой антиретровирусной терапии. По мере накопления знаний о токсическом действии НИОТ на митохондрии росли и сомнения специалистов в правильности такого подхода. Все чаще стали говорить о схемах без НИОТ, то есть о полном исключении НИОТ из схем антиретровирусной терапии. Комбинации из одних только ИП уже часто используются в резервной терапии (см. соответствующую главу). Но как быть со схемами первого ряда? После довольно неудачного опыта применения схемы индинавир + эфавиренз в исследовании 006 (Staszewski, 1999) казалось, что схемы без НИОТ отошли в прошлое. Тем не менее, борьба с НИОТ все усиливается. Длительное наблюдательное исследование, в котором 65 не получавших ранее ИП больных принимали лопинавир/ритонавир как в сочетании с двумя НИОТ, так и отдельно, привело к вполне однозначным результатам (Cohen, 2002). Через 5 лет у тех 28 человек, которые не получали НИОТ, частота липоатрофии была значительно ниже. Таким образом, это наблюдение подтвердило, что главной причиной липоатрофии служат именно НИОТ — как и предполагалось. Первые результаты исследований схем без НИОТ приведены в табл. 6.4.

Пока прошло только одно рандомизированное клиническое испытание схем без НИОТ — исследование EASIER. Его участники получали индинавир/ритонавир + эфавиренз либо со ставудином, либо без него.

Анализ данных через 48 недель показал, что результаты лечения по косвенным показателям сопоставимы в обеих группах и ставудин дополнительного эффекта не дает. В то же время, ценность этого исследования несколько уменьшается высокой частотой прекращения лечения, что и повлияло на результаты анализа данных обо всех включенных в исследование пациентах (Stek, 2003). Кроме того, не ясно, обратимы ли повреждение митохондрий и побочные эффекты после отмены НИОТ. По данным одной из ветвей исследования HIVNAT009, липоатрофия проходит, а объем жировой клетчатки внутренних органов и подкожной жировой клетчатки восстанавливается (Boyd, 2003b).

Таблица 6.4. Опыт применения схем без НИОТ у нелеченных больных и больных с небогатым анамнезом антиретровирусной терапии: результаты проспективных исследований (анализ данных обо всех включенных в исследование больных)

	N (нелеченные)***	Схема	Доля участников с вирусной нагрузкой < 50 мл⁻¹
Staszewski, 1999	148 (126)*	Эфавиренз + индинавир (исследование 006)	47% через 48 нед. 35% через 144 нед.
Boyd, 2003a	61 (0)*	Эфавиренз + индинавир/ритонавир (HIVNAT 009)	87% через 48 нед.
Stek, 2003	47 (нет данных)*	Эфавиренз + индинавир/ритонавир (EASIER)	53% через 48 нед.
Raffi, 2004	86 (65)	Эфавиренз + лопинавир/ритонавир (BIKS)	73% через 48 нед. (< 400 мл ⁻¹)
Lopez-Cortes, 2003	42 (0)**	Эфавиренз + саквинавир/ритонавир	71% через 52 нед.
Hellinger, 2003	20 (4)*	Саквинавир + лопинавир/ритонавир	76% через 48 нед.

* Все участники исследования ранее не получали ИП.

** У 22 из 42 участников в момент замены схемы лечения вирусная нагрузка была менее 50 мл⁻¹.

*** В скобках указано число участников, не получавших ранее никаких антиретровирусных средств

Как бы то ни было, пока схемы без НИОТ рекомендовать наравне с другими схемами ВААРТ рано. Большой интерес вызывают такие передовые исследования, как рандомизированное исследование LO-RAN, в котором схема атазанавир + лопинавир/ритонавир будет сопоставлена со схемой зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир. В США тоже проходит подобное исследование — ACTG 5142. В нем в качестве схемы без НИОТ изучается схема эфавиренз + лопинавир/ритонавир. Результаты этих исследований станут известны не раньше конца 2005 года.

Один раз в сутки

К концу 2004 года в Европе к применению 1 в сутки были одобрены десять антиретровирусных средств: диданозин, абакавир, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин длительного действия (ставудин XR), эфавиренз, тенофовир, атазанавир и фосампренавир. Вскоре, судя по всему, к ним добавятся невирапин и лопинавир/ритонавир. Таким образом, всего за несколько месяцев появилось множество схем для приема раз в сутки. Первые исследования среди нелеченных пациентов (в основном неконтролируемые) показали довольно хорошие результаты (табл. 6.5).

Однако следует отметить, что большинство имеющихся на сегодня данных получено в весьма небольших исследованиях.

Насколько же хороши схемы для приема 1 раз в сутки в сравнении с применяемыми 2 раза в сутки? Рандомизированных клинических испытаний, сопоставлявших схемы для приема 1 раз в сутки с классическими схемами ВААРТ у нелеченных больных, проведено очень мало. В небольшом итальянском исследовании схема диданозин + ламивудин + эфавиренз проявила себя значительно лучше схем КомбивирTM+ эфавиренз и КомбивирTM + нелфинавир (Maggiolo, 2003). По данным клинического испытания FTC-301, схема диданозин + эмтрицитабин + эфавиренз лучше схемы диданозин + ставудин + эфавиренз — это исследование было досрочно завершено, поскольку в среднем через 42 недели наблюдения преимущества классической схемы перед схемой для приема 1 раз в сутки (в отношении эффективности и переносимости) стали очевидны (Saag, 2004). Исследование ZODIAC не обнаружило разницы между приемом абакавира 1 или 2 раза в сутки в сочетании с ламивудином и эфавирензом (Gazzard, 2003).

Таблица 6.5. Результаты исследований схем для приема 1 раз в сутки среди нелеченных больных

Исследование	N	Схема	Доля участников с вирусной нагрузкой < 50 мл ⁻¹
DeJesus, 2004	123	Зидовудин + ламивудин + абакавир + тенофовир	71% через 24 нед. (ДВВ)
Gazzard, 2003	385	Абакавир + ламивудин + эфавиренз	66% через 48 нед. (ДВВ)
Jayaweera, 2004	70	Ставудин длительного действия + ламивудин + эфавиренз	71% через 48 нед. (ДВВ)
Maggiolo, 2001	75	Диданозин + ламивудин + эфавиренз	77% через 48 нед. (ДВВ)
Molina, 2001	40	Диданозин + эфавиренз + эмтрицитабин	90% через 64 нед. (< 400 мл ⁻¹ , ДВВ)
Gathe, 2004	115	Тенофовир + эмтрицитабин + лопинавир/ритонавир	70% через 48 нед. (ДВВ)
Saag, 2004	286	Диданозин + эмтрицитабин + эфавиренз	76% через 60 нед. (ДВВ)
Staszewski, 2000	70*	Диданозин + ламивудин + невирапин	70% через 24 нед. (ДПЛ)

ДВВ = данные о всех включенных в исследование участниках, ДПЛ = данные об участниках, продолживших лечение.

* 68 % участников ранее не получали антиретровирусных средств

В настоящее время в нескольких клинических испытаниях изучается возможность перевода пациентов на схемы для приема 1 раз в сутки. Первые данные о применении схем диданозин + тенофовир + невирапин, диданозин + эмтрицитабин + эфавиренз и ставудин длительного действия + ламивудин + эфавиренз свидетельствуют, что такая тактика эффективна (Negredo, 2004; Brett-Smith, 2003; Molina, 2003).

Доводы против схем для приема 1 раз в сутки

Несмотря на упомянутые исследования, некоторые специалисты опасаются, что использование схем для приема 1 раз в сутки чревато быстрым развитием лекарственной устойчивости. Достаточно пропустить один прием, чтобы лечение прервалось на целые сутки. Иными словами, схемы для приема 1 раз в сутки могут оказаться менее снисходительными к пропуску доз. Это особенно опасно для недисциплинированных больных (а ведь именно им такие схемы назначают в первую очередь).

Максимальная сывороточная концентрация средств для приема 1 раз в сутки всегда выше, а это чревато более выраженным побочным действием, что и подтверждено рядом исследований. В клиническом испытании 2NN в группе получавших невирапин 1 раз в сутки чаще отмечались побочные эффекты на печень (Van Leth, 2004). По данным исследования 418, лопинавир, принимаемый 1 раз в сутки, значительно чаще принимаемого 2 раза в сутки провоцировал диарею (Molina, 2004). Минимальная сывороточная концентрация лекарственных средств, принимаемых 1 раз в сутки, ниже. Исследование CONTEXT показало, насколько это важно на практике — минимальная концентрация фосампренавира у леченных больных оказалась слишком низкой (Elston, 2004). В связи с этим фосампренавир леченым больным 1 раз в сутки назначать не следует. Минимальная сывороточная концентрация лопинавира при приеме 1 раз в сутки порой тоже недостаточна, причем повысить ее до необходимого уровня иногда не удается даже увеличением числа таблеток (Burger 2004).

Кроме того, пока не доказано, что схемы для приема 1 раз в сутки действительно улучшают соблюдение. По нашему опыту, при переходе с приема препаратов 3 раза в сутки на прием 2 раза в сутки соблюдение резко возрастает, а вот при переходе с приема 2 раза в сутки на 1 раз в сутки разница не столь заметна. По недавно опубликованным данным метаанализа, соблюдение режима лечения при приеме препаратов 1 раз в сутки лучше, чем при приеме 3 или 4 раза в сутки, но почти не отличается от таковой при приеме 2 раза в сутки (Claxton, 2001).

Еще одним исследованием показано, что схемы для приема 1 раз в сутки и 2 раза в сутки равнозначны, если схема для приема 2 раза в сутки проста и хорошо переносится (Stone, 2004). Больные предпочитают схемы для приема 1 раз в сутки только при условии, что они не накладывают ограничений на прием пищи, а число таблеток в них невелико (Moyle, 2003). Следовательно, большое число таблеток не позволит стать популярными такими комбинациями ИП для приема 1 раз в сутки, как саквинавир/ритонавир, индинавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир, несмотря на достаточно хорошие результаты их применения в исследованиях (Hugen, 2000; Kilby, 2000; Cardiello, 2002; Cardiello, 2003; Eron, 2004; Molina, 2004). Сегодня 6–9 таблеток — это слишком много.

Положительные и отрицательные стороны схем для приема 1 раз в сутки желательно обсуждать с пациентами. Переводить на такие схемы всех больных, конечно же не требуется — что бы ни говорили фар-

мацевтические компании. Предпочтение следует отдавать хорошо изученным схемам для приема 1 раз в сутки (табл. 6.5), поскольку не все такие схемы достаточно эффективны. Это относится не только к схемам из трех НИОТ, включающим тенофовир (см. выше), но и к таким схемам, как диданозин + тенофовир + эфавиренз (Moyle, 2004; Podzamczek, 2004).

Индукционные схемы: 4 и 5 препаратов

Необходимость использовать в первых схемах ВААРТ три препарата признана очень широко. Метаанализ 58 рандомизированных клинических испытаний (Jordan, 2002) показал, что при использовании трехкомпонентной терапии относительный риск прогрессирования ВИЧ-инфекции составляет около 0,6 по сравнению с таковым двухкомпонентной.

Тем не менее, все больше врачей задается вопросом: не требуется ли в некоторых случаях начинать лечение более интенсивно? Растет и озабоченность по поводу быстрого развития лекарственной устойчивости, риск которой особенно велик при высокой вирусной нагрузке. Уже сегодня многие врачи начинают лечение сразу четырьмя или пятью антиретровирусными средствами и лишь через несколько месяцев, когда вирусная нагрузка становится неопределимой, упрощают схему лечения до трехкомпонентной. Такой подход основан на теоретических представлениях, исследованиями его целесообразность пока не подтверждена. Все, на что мы можем опираться, — предположения и скромные испытательные исследования (Ramratnam, 2004).

Четырехкомпонентные и включающие более трех препаратов схемы

Имеющиеся данные не оправдывают увеличения числа препаратов в схемах ВААРТ. Так, использование двух ИП или ННИОТ вместо одного в исследованиях SPICE, Danish PI и 2NN не дало никаких преимуществ, а в некоторых случаях даже привело к нежелательным последствиям (Moyle, 2000; Katzenstein 2000, van Leth 2004). Пока не много данных и в пользу назначения трех НИОТ в место двух (обычно сопоставляли замену Комбивира™ Тризивиром™). Хотя в пилотном исследовании TETRA схема зидовудин + ламивудин + абакавир + эфавиренз проявила себя у больных с высокой вирусной нагрузкой относительно хорошо, осталось не ясно, не были бы результаты такими же при использовании схемы с двумя НИОТ (Easterbrook, 2003).

По данным рандомизированного клинического испытания QUAD с участием 53 пациентов с вирусной нагрузкой выше $100\,000\text{ мл}^{-1}$, схема зидовудин + ламивудин + абакавир + эфавиренз не имела ни вирусологических, ни иммунологических преимуществ перед схемой зидовудин + ламивудин + эфавиренз (Orkin, 2004). Более того, в группе получавших четырехкомпонентную схему прервали лечение из-за плохой переносимости 9 человек, а в группе получавших три препарата — только трое.

Другое небольшое рандомизированное клиническое испытание (к сожалению, с тем же названием QUAD) не обнаружило никакой разницы между комбинациями зидовудин + ламивудин (Комбивир™) и зидовудин + ламивудин + абакавир (Тризивир™) при их использовании у пациентов с высокой вирусной нагрузкой в сочетании с саквинавиром/ритонавиром (Staszewski, 2003).

Окончательные результаты исследования ACTG 5095 до сих пор не опубликованы, однако предварительный анализ данных свидетельствует об отсутствии существенной разницы между схемами Комбивир™ + эфавиренз и Тризивир™ + эфавиренз (Gulick, 2004).

Схемы с увеличенным числом групп препаратов

Данные о целесообразности включения в схемы ВААРТ препаратов трех и более разных групп далеко не однозначны. Ниже коротко описаны основные исследования, изучавшие данный вопрос.

Исследование ACTG 388. В этом неслепом клиническом испытании участвовали 517 пациентов с относительно тяжелой ВИЧ-инфекцией (число лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл^{-1} или вирусная нагрузка выше $80\,000\text{ мл}^{-1}$), которые ранее не получали либо никаких антиретровирусных средств, либо не получали ИП. Путем рандомизации участники были разделены на три группы для сравнения трех схем лечения, в каждую из которых входила базовая комбинация двух НИОТ зидовудин + ламивудин, а также либо индинавир, либо индинавир + эфавиренз, либо два ИП индинавир + нелфинавир (Fischl, 2003). Через 2 года наблюдения было отмечено, что в группе получавших индинавир + эфавиренз частота вирусологической неудачи лечения значительно ниже, чем в двух других группах. Неожиданностью стали самые плохие результаты использования схемы, включающей индинавир + нелфинавир. К тому же эта схема чаще всего давала тяжелые побочные эффекты. Таким образом, исследование ACTG 388 продемонстрировало преимущества четырехкомпонентной схемы лечения над стандартной трехкомпонентной. Однако следует отметить, что некоторые участники данного исследования ранее получали антиретровирусные средства и у примерно 10% из них ВИЧ уже приобрел мутации лекарственной устойчивости.

Исследование АСТГ 384. Исследователи поставили ряд важных вопросов. Есть ли у четырехкомпонентной схемы преимущества перед трехкомпонентной? Есть ли преимущества у схем, включающих ИП, перед схемами на основе ННИОТ? Есть ли различия между базовыми комбинациями НИОТ ставудин + диданозин и зидовудин + ламивудин? В общей сложности в исследование было включено 980 человек, которых путем рандомизации распределили в шесть групп (Robbins, 2003; Shafer, 2003). В этих группах базовые комбинации зидовудин + ламивудин или ставудин + диданозин назначали в сочетании либо с эфавирензом, либо с нелфинавиром, либо с эфавирензом и нелфинавиром. Исследование базовых комбинаций НИОТ проводилось слепым методом, остальных препаратов — неслепым. Предварительные результаты, полученные в среднем через 28 месяцев (при относительно высокой частоте выхода из исследования), столь же интересны, сколь и неожиданны. Базовая комбинация зидовудин + ламивудин эффективнее, чем ставудин + диданозин, но только в сочетании с эфавирензом — не с нелфинавиром. Эфавиренз, в свою очередь, эффективнее нелфинавира, но опять же только в сочетании с базовой комбинацией зидовудин + ламивудин. Четырехкомпонентная схема эффективнее всех трехкомпонентных, кроме одной, все той же самой мощной — зидовудин + ламивудин + эфавиренз. В то же время, эту схему лечения относительно большое число больных прекратили принимать. Базовая комбинация ставудин + диданозин переносится хуже, чем зидовудин + ламивудин.

Исследование INITIO. В это международное клиническое испытание включены примерно 900 больных. Проводится оно неслепым методом с рандомизацией. В основных группах изучают базовую комбинацию ставудин + диданозин в сочетании либо с эфавирензом, либо с нелфинавиром, либо с комбинацией эфавиренз + нелфинавир. Заранее определены также схемы второго ряда. Основной недостаток исследования в том, что изучаемые схемы ВААРТ уже несколько устарели, поэтому, вероятно, частота выхода участников из него будет высокой (подробнее об исследовании можно узнать на сайте <http://hiv.net/link.php?id=165>).

Исследование ANRS 081. В данном исследовании сравнивали схему из препаратов трех разных групп (ставудин + невирапин + индинавир) с традиционной схемой (ставудин + ламивудин + индинавир). В нем участвовали 145 пациентов, которые ранее либо не получали антиретровирусных средств, либо имели небогатый опыт лечения. Новая схема из препаратов трех разных групп значительно уступила традиционной: через 72 недели вирусная нагрузка ниже 20 мл^{-1} в группе невирапина наблюдалась у 52% пациентов, а в группе ламивудина — у 79% пациентов. Кроме того, прием схемы с невирапином прекратили 43% участников (Launay, 2002).

Исследование FORTE. Это исследование было посвящено сравнению схемы из препаратов трех разных групп (два НИОТ + ИП + ННИОТ) с традиционной схемой (два НИОТ + ННИОТ). Набор препаратов был разным (Williams, 2004). Схему из препаратов трех разных групп назначали на 24–36 недель, после чего заменяли более простой. Анализ данных обо всех включенных в исследование пациентах показал, что через 32 недели частота вирусологической неудачи лечения была выше в группе традиционной схемы лечения (в 43% и 18% случаев соответственно, $p = 0,002$). В группе получавших схему из препаратов трех разных групп сокращение вирусной нагрузки было больше на $0,86 \log_{10}$ (в 7 раз). Через 48 недель вирусная нагрузка ниже 50 мл^{-1} была достигнута у 81% участников группы получавших схему из препаратов трех разных групп и у 65% участников группы получавших традиционную схему ВААРТ. Разница в частоте побочных эффектов была незначительной.

Подведем итог. Пока все исследования указывают, что преимущества новых схем в эффективности сводятся на нет более выраженным побочным действием. В действительности, есть риск, что большее число таблеток и побочные эффекты отпугнут пациентов от таких схем. Кроме того, до сих пор не ясно, приносит ли пользу повышение интенсивности терапии.

Другие экспериментальные методы лечения: монотерапия ИП, чередующаяся терапия

Летом 2003 года несколько исследований начали изучать весьма авангардистский метод лечения — монотерапию усиленным ИП. Казалось бы, отрицательный опыт применения на заре антиретровирусной терапии схем из одного или двух препаратов навсегда исключил из практики подобные подходы, однако некоторые врачи, учитывая высокий генетический барьер к развитию устойчивости и высокую эффективность лопинавира/ритонавира, решились испытать этот препарат в монотерапии. Результаты оказались поразительны: проведенное в Техасе клиническое испытание монотерапии лопинавиром/ритонавиром среди 30 нелеченных больных показало, что лечение эффективно и через 48 недель — у 18 из 20 больных вирусная нагрузка оставалась ниже 50 мл^{-1} (Gathe, 2004). В настоящее время изучают применение монотерапии в качестве так называемой поддерживающей терапии (см. раздел 8 гл. 5).

Еще один новый подход — чередующаяся терапия. При ней схему лечения меняют каждые несколько недель. В рандомизированном клиническом испытании WATCH (Martinez-Picado, 2003) в общей слож-

ности участвовал 161 пациент. В двух группах участники получали либо ставудин + диданозин + эфавиренз, либо зидовудин + ламивудин + нелфинавир. Участникам третьей группы, как только вирусная нагрузка становилась неопределимой, эти же схемы начинали чередовать раз в 3 месяца. Через 48 недель частота вирусологической неудачи лечения в третьей группе была значительно ниже. По остальным показателям (число лимфоцитов CD4, побочные эффекты, соблюдаемость и качество жизни) различий выявлено не было. Интересно, поддержат ли этот новый подход дальнейшие исследования.

Ошибки в начале лечения

Недостаточно эффективными считаются все одно- и двухкомпонентные схемы, прежде всего — схемы из двух НИОТ. По данным клинического испытания INCAS, сочетание одного НИОТ с одним ННИОТ тоже крайне нежелательно (Montaner, 1998). Кроме того, существует ряд типичных ошибок, которых важно стараться избегать. Так, назначая НИОТ, необходимо следить, чтобы они не конкурировали за одно и то же основание. Иными словами, бессмысленно сочетать в одной схеме аналоги тимидина (зидовудин и ставудин) или аналоги цитидина (эмтрицитабин, ламивудин и зальцитабин). Более того, аналоги тимидина зидовудин и ставудин проявляют антагонизм (Havlir, 2000; Pollard, 2002). Прочие нежелательные сочетания подробнее обсуждаются ниже.

Ошибка: сочетание НИОТ класса 2-дезоксинуклеотидов

НИОТ класса 2-дезоксинуклеотидов (диданозин, зальцитабин и ставудин) называют также «d-препаратами» (английские аббревиатуры ddI, ddC и d4T). Сочетания диданозин + зальцитабин и ставудин + зальцитабин нежелательны в связи с высоким риском побочных эффектов (полинейропатии). Это объясняется усилением токсического действия на митохондрии, которое наблюдается и при использовании весьма популярной комбинации ставудин + диданозин. Тем не менее, у этой комбинации, возможно, есть будущее, поскольку на рынке скоро появится новый препарат ставудина (ставудин длительного действия), который не только менее токсичен, но и в сочетании с диданозином разрешен к применению 1 раз в сутки.

Ошибка: нежелательный препарат

Старый препарат саквинавира — саквинавир-ТЖК (ИнвиразTM) — без усиления применять не следует, поскольку добиться его достаточной сывороточной концентрации невозможно. По данным исследования Euro-SIDA, на фоне лечения саквинавиром-ТЖК риск СПИДа гораздо выше (относительный риск 1,30), чем при лечении индинавиром (Kirk, 2001). Значительное превосходство индинавира над саквинавиром-ТЖК продемонстрировано также рандомизированным клиническим испытанием Master-1 (Carosi, 2001). В то же время, исследование SV14604 (самое крупное на сегодня клиническое испытание ВААПТ с оценкой клинических исходов) показало, что при использовании схемы зидовудин + зальцитабин + саквинавир-ТЖК риск СПИДа примерно на 50% ниже, чем у получающих схему зидовудин + зальцитабин (Stellbrink, 2000). Кстати, зальцитабин больше назначать не рекомендуется — он недостаточно эффективен.

Ритонавир не следует использовать в качестве самостоятельного препарата, поскольку в терапевтической дозе он очень плохо переносится. В исследовании CPCRA042 его прием прекратили примерно 47% участников (Perez, 2002). Саквинавир-МЖК тоже не рекомендуется назначать, поскольку больному придется принимать слишком много таблеток — не стоит надеяться, что сегодня кого-нибудь устроит прием 6 капсул 3 раза в сутки.

Вместо ампренавира необходимо назначать фосампренавир. Из первых схем должны быть исключены не одобренные к применению в первых схемах ВААПТ атазанавир, энфувиртид и делавирдин.

Ошибка: одновременное назначение абакавира и нового ННИОТ

Если новая схема лечения содержит абакавир, в нее нельзя включать новый ННИОТ. Дело в том, что и абакавир, и ННИОТ вызывают аллергию, проявления которой сходны, из-за чего установить ее причину почти невозможно. В результате прекрасный препарат абакавир может быть неоправданно потерян для больного, поскольку даже при малейшем подозрении на его причастность к аллергической реакции он попадает под запрет навсегда. В исследовании CNA30024 аллергическая реакция на фоне приема схемы абакавир + ламивудин + эфавиренз развилась у 9% больных (DeJesus, 2004). Таким образом, вводить в схему лечения абакавир и новый ННИОТ следует с интервалом не меньше 4–6 недель.

Ошибка: сочетание ННИОТ

Все ННИОТ являются неконкурентными антагонистами. Кроме того, все ННИОТ вызывают сыпь, так что ее виновника при их сочетании установить трудно. В присутствии невирапина существенно падает сывороточная концентрация эфавиренза (Veldkamp, 2001). По видимому, то же происходит с делавирдином (Harris, 2000). По прошествии исследования 2NN стало окончательно ясно, что сочетать эфавиренз с невирапином нельзя: в группе получавших эту комбинацию эффект лечения был значительно хуже, чем в прочих группах, причем в основном из-за высокой токсичности (Van Leth, 2004).

Ошибка: постепенное начало

Прием всех препаратов необходимо начинать одновременно. Тактику постепенного увеличения числа препаратов изучали неоднократно. Она устарела по крайней мере в 1996 году, когда эпоха одно- и двухкомпонентной терапии закончилась. Чрезвычайно резкое отличие в эффективности лечения, начатого сразу с трех препаратов, от начатого с двух антиретровирусных средств было показано в исследовании Merck 035 (Gulick, 1998). Новые доказательства представило рандомизированное двойное слепое исследование CNA3003 (Ait-Khaled, 2002). В нем 173 нелеченным больным назначали либо зидовудин + ламивудин + абакавир, либо зидовудин + ламивудин. На 16-й неделе лечения больным из группы двухкомпонентной терапии, у которых вирусная нагрузка превосходила 400 мл^{-1} , схему неслепым методом дополняли абакавиром либо другим препаратом. На этом этапе вирусная нагрузка превышала 400 мл^{-1} у 10% получавших трехкомпонентную терапию и у 62% принимавших два препарата. Мало того, у 37 больных на фоне двухкомпонентной терапии (и у 3 на фоне трехкомпонентной) были выявлены штаммы ВИЧ с мутацией устойчивости M184V. Хотя в большинстве случаев абакавир в итоге оказался эффективен и мутации устойчивости к аналогам тимидина (ТАМ) были редкостью, это исследование четко показало, насколько быстро развивается лекарственная устойчивость. Постепенное начало лечения влечет отдаленные последствия: крупное когортное исследование показало, что риск вирусологической неудачи лечения повышен на протяжении многих лет после двух двухкомпонентной терапии, если даже она продолжалась всего несколько недель (Phillips, 2002).

Таким образом, подход, при котором трехкомпонентную терапию из опасений перед обилием побочных эффектов начинают с двух препаратов, следует считать неверным и опасным.

Ошибка: тенофовир в сочетании с некоторыми НИОТ (с диданозином!)

Тенофовир нельзя использовать в составе схем из трех НИОТ: слишком многими исследованиями показана низкая частота успеха таких схем, особенно при сочетании тенофовира с комбинацией абакавир + ламивудин (Farthing, 2003; Gallant, 2003; Hoogewerf, 2003; Jemsek, 2004), о чем подробнее написано в разделе «Три НИОТ». На основании самых последних данных, не рекомендуется использовать тенофовир в сочетании с диданозином и ННИОТ. Сообщения о применении таких схем свидетельствуют о высокой частоте побочных эффектов, особенно панкреатита (Martinez, 2004), при невысокой эффективности. По крайней мере два исследования, изучавших комбинацию тенофовир + диданозин + эфавиренз, пришлось завершить досрочно (Podzamczak, 2004; Moyle, 2004). В обоих, особенно среди участников с глубоким иммунодефицитом и высокой вирусной нагрузкой, вирусологическая неудача лечения отмечалась уже в первые недели лечения. Эти (и другие неопубликованные) данные вынудили компанию Bristol-Myers Squibb выпустить предупредительное письмо о применении комбинации тенофовир + диданозин. Появились сообщения даже о падении числа лимфоцитов CD4 на фоне применения этой комбинации (Clotet, 2004; Negrodo, 2004).

Литература

1. Ait-Khaled M, Rakik A, Griffin P, et al. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase during therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in HIV-1-infected adults with no prior antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2002, 7:43-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=12008787>
2. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother*, 2002, 36:1598-613. <http://amedeo.com/lit.php?id=12243611>
3. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS*, 2001, 15:1369-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504958>
4. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez AE, Shaefer MS. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48 week results. Abstract TuOrB1189, XIV Int AIDS Conf, 2002, Barcelona, Spain.
5. Benson CA, van der Horst C, Wakeford C, et al. Efficacy and safety of emtricitabine (FTC) – zidovudine (ZDV) compared to lamivudine (3TC) – ZDV containing HAART in HIV+ adults. Abstract H-559, 44th ICAAC, 2004, Washington.
6. Boyd M, Bien D, van Warmerdam P, et al. Lipodystrophy in patients switched to indinavir/ritonavir 800/100 mg BID and efavirenz 600 mg QD after failing nucleoside combination therapy. Abstract 738, 10th CROI, 2003, Boston.

7. Boyd MA, Aarnoutse RE, Ruxrungtham K, et al. Pharmacokinetics of indinavir/ritonavir (800/100 mg) in combination with efavirenz (600 mg) in HIV-1-infected subjects. *J AIDS*, 2003; 34:134-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14526202>
8. Brett-Smith HM, Reynolds L, Bessen L, Rutkiewicz V. Two-year analysis of stavudine extended-release/prolonged-release capsules (XR/PRC) as compared to stavudine immediate-release (IR): efficacy and safety. Abstract 843, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
9. Burger DM, La Porte CJL, Schippers EF, et al. Pharmacokinetics of once-daily (QD) lopinavir/ritonavir (LPV/r) as part of a regimen also containing two nucleosides administered QD: the influence of dose modifications. Abstract, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
10. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of zidovudine in advanced HIV-1 disease. *Lancet*, 1998, 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
11. Cardiello PG, Monhaphol T, Mahanontharit A, et al. Pharmacokinetics of once-daily saquinavir hard-gelatin capsules and saquinavir soft-gelatin capsules boosted with zidovudine in HIV-1-infected subjects. *J AIDS*, 2003; 32:375-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12640194>
12. Cardiello PG, van Heeswijk RP, Hassink EA, et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT study. *J AIDS*, 2002, 29:464-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=11981362>
13. Carosi G, Castelli F, Suter F, et al. Antiviral potency of HAART regimens and clinical success are not strictly coupled in real life conditions: evidence from the MASTER-1 study. *HIV Clin Trials*, 2001, 2:399-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11673814>
14. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001, 23:1296-310. <http://amedeo.com/lit.php?id=11558866>
15. Clotet B, Negredo E, Bonjoch A, Paredes R. Concurrent administration of tenofovir (TDF) and didanosine (ddI) compromises immunologic recovery in treatment-experienced patients. Results from the TORO studies. Abstract P3, 7th Int Congress Drug Therapy HIV Inf, 2004, Glasgow.
16. Cohen C, Shen Y, Rode R, et al. Effect of Nucleoside (NRTI) intensification on prevalence of morphologic abnormalities (moas) at year 5 of zidovudine plus zalcitabine therapy in an HIV-infected cohort. Abstract 683, 9th CROI, 2002, Seattle, USA.
17. Conway B, Prasad J, Reynolds R, et al. Nevirapine and protease inhibitor-based regimens in a directly observed therapy program for intravenous drug users. Abstract 545, 9th CROI, Seattle 2002, USA.
18. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1996, 124:1019-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=8633815>
19. DeJesus E, Elion R, Cohen C, et al. Week 24 analysis of one-daily (QD) Trizivir (TZV) and Tenofovir DF (TDF) in antiretroviral naive subjects (COL40263). Abstract H-564, 44th ICAAC, 2004, Washington.
20. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*, 2004, 39:1038-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472858>
21. Den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of HAART in HIV-1 infection. *AIDS*, 2000, 14:2895-902. <http://amedeo.com/lit.php?id=11153671>
22. Dragstedt UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomised trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human HIV type-1 infected patients: the MaxCmin1 trial. *J Inf Dis*, 2003, 188:635-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=12934178>
23. Easterbrook P. Efficacy and tolerability of zidovudine plus efavirenz in antiretroviral naive adults with advanced HIV disease: the TETRA study. Abstract 839, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
24. Elston RC, Yates P, Tisdale M, et al. GW433908 (908)/ritonavir (r): 48-week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. Abstract MoOrB1055, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
25. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J Inf Dis*, 2004, 189:265-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=14722892>
26. Farthing C, Khanlou H, Yeh V. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of abacavir, lamivudine and tenofovir in the treatment naive HIV-infected patients. Abstract 43, 2nd IAS, 2003, Paris.
27. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS*, 2002, 16:569-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873000>
28. Fischl MA, Ribaud HJ, Collier AC, et al. A randomized trial of 2 different 4-drug antiretroviral regimens versus a 3-drug regimen, in advanced human immunodeficiency virus disease. *J Infect Dis*, 2003; 188:625-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=12934177>
29. French M, Amin J, Roth N, et al. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo 2 study. *HIV Clin Trials*, 2002, 3:177-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12032876>
30. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg W, et al. Early Non-response to tenofovir DF (TDF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009. Abstract 1722a, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
31. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*, 2004, 292:191-201. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249568>
32. Gartland M. AVANTI 3: a randomized, double-blind trial to compare the efficacy and safety of lamivudine plus zidovudine versus lamivudine plus zidovudine plus nevirapine in HIV-1-infected antiretroviral-naive patients. *Antivir Ther*, 2001, 6:127-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491417>
33. Gathe JC Jr, Iwe P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily zidovudine in naive HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2004, 18:1529-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=15238771>
34. Gathe JC Jr, Washington MY, Mayberry C, et al. IMANI-1 TC3WP Single drug HAART- proof of concept study. Pilot study of the safety and efficacy of Kaletra (LPV/r) as single drug HAART in HIV+ ARV-naive patients-interim analysis of subjects completing final 48 week data. Abstract MoOrB1057, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
35. Gathe J, Podzamczar D, Johnson M, et al. Once-daily vs twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naive patients: 48-week results. Abstract 570, 11th CROI, 2004, San Francisco.
36. Gazzard B, DeJesus E, Campo R, et al. The combination of tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) has significantly greater response vs fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV in antiretroviral naive patients: a 24 week preliminary analysis. Abstract H1137c, 44th ICAAC, 2004, Washington.
37. Gazzard BG, DeJesus E, Cahn P, et al. Abacavir once daily (OAD) plus lamivudine OAD in combination with efavirenz OAD is well-tolerated and effective in the treatment of antiretroviral therapy naive adults with HIV-1 infection: ZODIAC study-CNA30021. Abstract 1722b, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
38. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS*, 2003, 17:2045-2052. <http://amedeo.com/lit.php?id=14502007>

39. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS*, 2003, 17:2345-2349. <http://amedeo.com/lit.php?id=14571186>
40. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up. *JAMA*, 1998, 280:35-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=9660361>
41. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 1997, 337:734-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287228>
42. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2004, 350:1850-1861. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115831>
43. Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther*, 2000, 5:19.
44. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med*, 1997, 337:725-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
45. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis*, 2002; 35:e111-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=12410494>
46. Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med*, 1999, 159:2221-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10527300>
47. Harris M. Evaluation of the pharmacokinetics of the concurrent administration of two NNRTIs, nevirapine/delavirdine and nevirapine/efavirenz, in patients receiving multi-drug rescue therapy. Abstract 14, 3rd Int Workshop Salvage Ther HIV Inf, 2000, Chicago, USA.
48. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis*, 2000, 182:321-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10882616>
49. Hellinger J, Cohen CJ, Morris AB, et al. A pilot study of saquinavir-SGC (SQV) and lopinavir/ritonavir (LPV/R) twice daily in protease inhibitor-naïve HIV+ individuals: Protease inhibitor concentrations and week 24 results. Abstract 571, 2nd IAS, 2003, Paris.
50. Henry K, Erice A, Tierney C, et al. A randomized, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. ACTG 193A Study Team. *J AIDS Hum Retrovirol*, 1998, 19:339-49. <http://amedeo.com/lit.php?id=9833742>
51. Herman JS, Ives NJ, Nelson M, et al. Incidence and risk factors for the development of indinavir-associated renal complications. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 48:355-360. <http://amedeo.com/lit.php?id=11532999>
52. Hicks C, Da Silva B, King KR, et al. 5-Year results of lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based therapy in antiretroviral-naïve HIV-Infected Patients. Abstract 7.3/16, 9th EACS, 2003, Warsaw, Poland.
53. Hoffmann C, Jaeger-Guedes E, Wolf E, et al. PI-sparing in ART-naïve HIV+ patients: Efficacy and Tolerability of D4T/DDI plus Efavirenz (EFV) vs D4T/DDI plus Abacavir (ABC). Abstract WePeB4181, XIII Int AIDS Conf, 2000, Durban, South Africa
54. Hoogewerf M, Regez RM, Schouten WE, Weigel HM, Frissen PH, Brinkman K. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. *Lancet*, 2003; 362:1979-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=14683659>
55. Hugen PW, Burger DM, ter Hofstede HJ, et al. Dose-finding study of a once-daily indinavir/ritonavir regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 25: 236-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=11115954>
56. Jayaweera D, Becker B, Bellos N, et al. A once daily efavirenz-based regimen for treatment-naïve HIV patients: 48 week efficacy and safety results from the DART II trial. Abstract, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
57. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. Abstract 51, 11th CROI, 2004, San Francisco.
58. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ*, 2002, 324:757. <http://amedeo.com/lit.php?id=11923157>
59. Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, et al. The danish protease inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*, 2000, 182:744-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950767>
60. Kilby JM, Sfakianos G, Gizzi N, et al. Safety and pharmacokinetics of once-daily regimens of soft-gel capsule saquinavir plus minidose ritonavir in HIV-negative adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44:2672-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10991842>
61. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS*, 2001, 15:999-1008. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399982>
62. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS*, 2002, 16:543-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872997>
63. Kumar P, Rodriguez-French A, Thompson M, et al. Prospective study of hyperlipidemia in ART-naïve subjects taking Combivir/abacavir (COM/ABC), COM/nelfinavir (NFV), or stavudine (d4T)/lamivudine (3TC)/NFV (ESS40002). Abstract 33, 9th CROI, 2002, Seattle.
64. Lafeuillade A, Poggi C, Djedouane A, Chollet L, Profizi N, Sayada C. A pilot study of a combination of three reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 infection. *Antivir Ther*, 1997, 2:219-27. <http://amedeo.com/lit.php?id=11327441>
65. Langford D, Adame A, Grigorian A, et al. Patterns of selective neuronal damage in methamphetamine-user AIDS patients. *J AIDS*, 2003, 34:467-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=14657756>
66. Launay O, Gerard L, Morand-Joubert L, et al. Nevirapine or lamivudine plus stavudine and indinavir: examples of 2-class versus 3-class regimens for the treatment of HIV type 1. *Clin Infect Dis*, 2002; 35:1096-105. <http://amedeo.com/lit.php?id=12384844>
67. Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. *Ann Pharmacother*, 2002, 36:621-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=11918509>
68. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Once-daily saquinavir-sgc plus low-dose ritonavir (1200/100 mg) in combination with efavirenz: pharmacokinetics and efficacy in HIV-infected patients with prior antiretroviral therapy. *J AIDS*, 2003;32:240-2.
69. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, et al. Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther*, 2003; 8:339-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=14518703>
70. Markowitz M, Lang J, DeJesus E, et al. Induction of antiretroviral-naïve HIV-infected subjects with Trizivir (TZV) and Sustiva (EFV) for 48 weeks (ESS40013). Abstract 42, 2nd IAS, 2003, Paris.
71. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001, 15:1261-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426070>
72. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet*, 2004, 364:65-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234858>

73. Martinez-Picado J, Negredo E, Ruiz L, et al. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2003; 139:81-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12859157>
74. Matheron S, Descamps D, Boue F, et al. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial. *Antivir Ther*, 2003; 8:163-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12741629>
75. Mauss S, Milinkovic A, Hoffmann C, et al. Low rate of treatment failure on antiretroviral therapy with tenofovir, lamivudine and zidovudine. *AIDS*, 2005 (в печати).
76. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. *Clin Infect Dis*, 2003; 37:476-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=12905130>
77. Molina JM, Ferchal F, Journot V, et al. Emtricitabine, didanosine and efavirenz once daily versus continued PI based HAART in HIV-infected adults with undetectable plasma HIV-RNA: 48 week results of a prospective randomized multicenter trial (ALIZE-ANRS 099). Abstract 37, 2nd IAS, 2003, Paris.
78. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected patients. *J Infect Dis*, 2000; 182:599-602. <http://amedeo.com/lit.php?id=10915095>
79. Molina JM, Gathe J, Lim JL, et al. Comprehensive resistance testing in antiretroviral naive patients treated with once-daily lopinavir/ritonavir plus tenofovir and emtricitabine: 48-week results from study 418. Abstract WePeB5701, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
80. Molina JM, Perusat S, Ferchal F, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz in treatment-naive HIV-infected adults: 64-week follow-up of ANRS 091. Abstract 321, 8th CROI, 2001. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/321.htm>
81. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. *JAMA*, 1998; 279:930-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9544767>
82. Montaner JSG for the CNA30017 Study Team. A novel use of abacavir to simplify therapy & reduce toxicity in PI experienced patients successfully treated with HAART: 48-week results (CNA30017). Abstract 477, 40th ICAAC, 2000.
83. Moyle G, Maitland D, Hand J, et al. Early virological failure in persons with viral loads > 100,000 cps/ml and CD4 counts < 200/mm³ receiving ddI/tenofovir/efavirenz as initial therapy: Results from a randomised comparative trial. Abstract H-566, 44th ICAAC, 2004, Washington.
84. Moyle G, Nelson M, Higgs C, et al. A randomised open label comparative study of combivir + efavirenz (2 class triple therapy) versus trizivir + tenofovir (single class quadruple therapy) in initial therapy for HIV-1 infection. Abstract H-1131, 44th ICAAC, 2004, Washington.
85. Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000; 23:128-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=10737427>
86. Moyle G. The Assessing Patients' Preferred Treatments (APPT-1) study. *Int J STD AIDS*, 2003; 1:34-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=14617402>
87. Negredo E, Molto J, Munoz-Moreno JA, et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther*, 2004; 9:335-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=15259896>
88. Negredo E, Molto J, Burger D, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS*, 2004; 18:459-463.
89. Авторы не указаны. An open-label randomized trial to evaluate different therapeutic strategies of combination therapy in HIV-1 infection: design, rationale, and methods of the INITIO. *Control Clin Trials*, 2001; 22:160-75.
90. Orkin C, Stebbing J, Nelson M, et al. A randomized study comparing a three- and four-drug HAART regimen in first-line therapy (QUAD study). *J Antimicrob Chemother*, 2004, Dec 17; [электронное издание выходит раньше печатного]. <http://amedeo.com/lit.php?id=15608053>
91. Pardo REY C, Yebra M, Borrallo M, Vega A, Ramos A, Montero MC. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. *Clin Infect Dis*, 2003; 37:e72-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942422>
92. Perez G, Macarthur R, Baxter J, et al. A multinational randomized clinical endpoint study comparing nelfinavir and ritonavir in 775 patients (CPCRA 042/CTN 102) for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS and the Canadian HIV Trials Network. Abstract P43, 6th Int Congress Drug Therapy HIV Infection, 2002, Glasgow, Scotland.
93. Phillips AN, Staszewski S, Lampe F, et al. HIV rebound after suppression to <400 copies/mL during initial highly active antiretroviral therapy regimens, according to prior nucleoside experience and duration of suppression. *J Infect Dis*, 2002; 186:1086-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=12355358>
94. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis*, 2002; 34:234-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740713>
95. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther*, 2002; 7:81-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=12212928>
96. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, et al. Early virologic failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antiviral Therapy*, 2004.
97. Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, et al. Toxicity and Efficacy of 3TC/EFV Associated with Stavudine or Abacavir in Antiretroviral-naive Patients: 48-week Results of a Randomized Open and Multicenter Trial (ABCDE Study). Abstract 716, 11th CROI, 2004, San Francisco.
98. Pollard RB, Tierney C, Havir D, et al. A phase II randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavudine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 CD4 cells who were antiretroviral naive (ACTG 298). *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2002; 18:699-704. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167276>
99. Proenca P, Sa S, Xavier A, et al. Once daily therapy with nevirapine/ didanosine/ lamivudine in a non adherent population Abstract Tu3231, 13th Int AIDS Conf, 2000, Durban, South Africa. <http://www.iac2000.org/abdetaill.asp?ID=TuPeB3231>
100. Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. INCAS study team. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1999; 22:260-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770346>
101. Raffi F, Allavena C, Delfraissy JF, et al. 48-week final results of lopinavir/r (LPV/r)-Efavirenz (EFV) combination (BIKS Study). Abstract H-569, 44th ICAAC, 2004, Washington.
102. Ramratnam B, Ribeiro R, He T, et al. Intensification of antiretroviral therapy accelerates the decay of the HIV-1 latent reservoir and decreases, but does not eliminate, ongoing virus replication. *J AIDS*, 2004; 35:33-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=14707789>
103. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2003; 349:2293-303. <http://amedeo.com/lit.php?id=14668455>

104. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients. *J AIDS*, 2004, 35:22-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=14707788>
105. Ruane P, Parenti D, Hesselthaler S, et al. The PI-sparing compact quad regimen of Combivir/abacavir/efavirenz is potent and well-tolerated in antiretroviral therapy (ART) naïve subjects with high viral loads: 24-week data. Abstract 221, 1st IAS, 2001, Buenos Aires, Argentina.
106. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA*, 2004, 292:180-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249567>
107. Saag MS, Tebas P, Sension M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). *AIDS*, 2001, 15:1971
108. Sanne I, Anderson J, Kargl D, et al. Evaluation of emtricitabine within a triple NRTI HAART regimen. Abstract 868, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
109. Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the AIDS or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med*, 1996, 335:1099-106. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813040>
110. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, et al. Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. *AIDS*, 1999, 13:F115-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10597772>
111. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2003; 349:2304-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=14668456>
112. Slain D, Amsden JR, Khakoo RA, Fisher MA, Lalka D, Hobbs GR. Effect of high-dose vitamin C (vit c) on the steady-state pharmacokinetics (PK) of the protease inhibitor (PI) indinavir (IDV) in healthy volunteers. Abstract 1610, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
113. Smith PF, Kearney BP, Liaw S, et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of total, R-, and S-methadone. *Pharmacotherapy*, 2004, 24:970-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15338845>
114. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naïve individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS*, 2000, 14:1591-600. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983646>
115. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*, 2001, 285:1155-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>
116. Staszewski S, Haberl A, Carlebach A, Rottmann C, Miller V, Gute P. A simple, once-daily dosing regimen for treating HIV-1 infection in intravenous drug users. *HIV Med*, 2000; 1:162-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=11737345>
117. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA*, 2001, 285:1155-1163. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>
118. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*, 1999, 341:1865-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
119. Staszewski S, Stark T, Knecht G, et al. The Quad study: A pilot-study to assess the efficacy and safety of trizivir + RTV-boosted saquinavir compared to combivir + RTV-boosted saquinavir in ART-naïve patients with high viral load and low CD4 count. 24 week interim analysis. Abstract 1/1, 9th EACS, 2003, Warsaw, Poland.
120. Stek M Jr, Hirschel B, Benetucci J, et al. Comparison of PI-boosted indinavir with efavirenz plus stavudine regimens in easier (European and South American study of indinavir, efavirenz, and ritonavir). Abstract 39, 2nd IAS, 2003, Paris.
121. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest*, 2000, 20:295-307.
122. Stevens RC, Rapaport S, Maroldo-Connelly L, Patterson JB, Bertz R. Lack of methadone dose alterations or withdrawal symptoms during therapy with lopinavir/ritonavir. *J AIDS*, 2003; 33:650-1.
123. Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for hiv-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (haart) regimens in predicting adherence. *J AIDS*, 2004, 36:808-816. <http://amedeo.com/lit.php?id=15213564>
124. Suleiman JM, Lu B, Enejosa J, Cheng A. Improvement in lipid parameters associated with substitution of stavudine to tenofovir DF in HIV-infected patients participating in GS 903. Abstract H-158, 44th ICAAC, 2004, Washington.
125. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000, 283:74-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10632283>
126. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*, 2002, 35:182-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11786975>
127. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. *AIDS*, 2000, 14:F77-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853971>
128. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2003, 17:987-99. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700448>
129. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*, 2004, 363:1253-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=15094269>
130. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JS, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in HIV type 1-infected persons. *J Infect Dis*, 2001, 184:37-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11398107>
131. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naïve adults: results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014). *Curr Med Res Opin*, 2004, 20:1103-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=15265255>
132. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*, 2002, 346:2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>
133. Williams I, Asboe D, Babiker A, et al. A virological benefit from an induction/maintenance strategy compared with a standard 3-drug regimen in antiretroviral naïve patients: the FORTE trial. Abstract 564, 11th CROI, 2004, San Francisco.

7. Когда менять ВААРТ?

К. Хоффман, Ф. Малкахи

Существует три причины для изменения схемы ВААРТ:

1. острые побочные эффекты;
2. риск отдаленных побочных эффектов;
3. вирусологическая неудача лечения.

Менять схему ВААРТ приходится очень часто, особенно в первые два года лечения. В течение первого года в коррекции схемы нуждается примерно каждый второй больной. В английском когортном исследовании за первые 14 месяцев лечения его схема поменялась у 44% больных (Mocroft, 2001). Во время аналогичного исследования в Германии всего за год схему ВААРТ заменили 53% больных, в основном, из-за побочных эффектов (Fätkenheuer, 2001).

Острые побочные эффекты

Не каждый побочный эффект требует немедленно менять схему ВААРТ. Небольшую тошноту или диарею в начале лечения перетерпеть можно и нужно. Никогда не следует забывать, что выбор препаратов не так уж велик. Желудочно-кишечные нарушения часто возникают в первые недели ВААРТ, они не опасны и нередко проходят самостоятельно или требуют простого симптоматического лечения. То же относится и к некоторым аллергическим реакциям, и к относительно легким побочным эффектам на ЦНС в начале приема эфавиренза (легкая аллергия). Однако ряд побочных эффектов требует немедленной отмены препаратов или изменения схемы ВААРТ, они перечислены ниже.

- Тяжелая диарея, не прекращающаяся несколько недель, несмотря на прием лоперамида (нелфинавир, лопинавир и сакинавир).
- Мучительная тошнота, не купируемая метоклопрамидом, требующая постоянной симптоматической терапии или сопровождающаяся потерей веса (зидовудин, диданозин).
- Полинейропатия, часто очень стойкая (ставудин, зальцитабин, диданозин, иногда ламивудин).
- Выраженная анемия (зидовудин).
- Тяжелая прогрессирующая мышечная слабость (ставудин, диданозин).
- Панкреатит (диданозин; комбинации диданозин + тенофовир и ставудин + диданозин + гидроксимочевина; редко — лопинавир/ритонавир).
- Лактацидоз (чаще всего ставудин + диданозин, но причиной может быть любой НИОТ).
- Тяжелые аллергические реакции, сопровождающиеся поражением слизистых и лихорадкой (как правило, абакавир и ННИОТ, реже — ампренавир, фосампренавир).
- Почечная недостаточность (тенофовир, индинавир).
- Мочекаменная болезнь или рецидивирующая почечная колика (индинавир).
- Поражение печени, повышение активности aminотрансфераз в 5 и более раз (невирапин, ритонавир).
- Желтуха (невирапин, атазанавир, индинавир).
- Психоз (эфавиренз, иногда — зидовудин).

Риск отдаленных побочных эффектов

В последние годы многие врачи стали вносить изменения в вирусологически успешные схемы ВААРТ, не дожидаясь отдаленных побочных эффектов. Чаще всего меняют схемы, содержащие ИП и ставудин, — на схемы с ННИОТ или другими НИОТ. В связи с этим в последние несколько лет проводилось множество исследований, посвященных переходу с одной схемы ВААРТ на другую. Ниже будут рассмотрены наиболее значительные рандомизированные исследования. Следует отметить, что многие из них не получили коллегиальной оценки и пока были представлены лишь в виде рефератов на различных конференциях.

Таблица 7.1. Рандомизированные исследования, посвященные замене ИП препаратами других групп

Источник	N	Нед.	Изменение ВЭ	Побочные эффекты
ИП → невирапин				
Barreiro, 2000	138	24	Повысилась	ЛП — без изменений, ЛД — улучшение
Ruiz, 2001	106	48	Незначительное	ЛП — возможно, лучше; ЛД — без изменений
ИП → эфавиренз				
Katlama, 2000	134	48	Незначительное	ЛП — без изменений, ЛД — нет данных
Martinez, 2001	93	48	Снизилась (тенденция)	ЛП — в основном без изменений, ЛД — меньше, ЛА — больше
Becker, 2001	346	48	Повысилась	ЛП — без изменений, ЛД — нет данных
ИП → абакавир				
Clumeck, 2001	211	24	Повысилась	ЛП — лучше, ЛД — субъективно меньше
Pulvirenti, 2001	87	24	Незначительное	ЛП — лучше, ЛД — нет данных
Keiser, 2002	104	24	Снизилась (тенденция)	ЛП — лучше
Opravil, 2002	163	84	Снизилась (тенденция)	ЛП — лучше, ЛД — без изменений
Katlama, 2003* Lafeuillade, 2003*	209	48	Незначительное	ЛП — лучше, ЛД — меньше
ИП → эфавиренз или невирапин				
Patterson, 2001	76	24	Незначительное	ЛП — лучше только с переходом на невирапин (уровень триглицеридов), ЛД — без изменений
Negredo 2002	77	48	Незначительное	ЛП — лучше только с переходом на невирапин (уровень триглицеридов, холестерина), ЛД — без изменений
ИП → эфавиренз или невирапин или абакавир				
Martinez, 2003 Fumero, 2002	460	48	Абакавир: снизилась (тенденция)	ЛП — лучше только с переходом на абакавир, ЛД — вероятно, без изменений

Примечание. Во всех исследованиях (кроме Martinez, 2003) в созданной путем рандомизации контрольной группе продолжали лечение ИП. Все исследования проводились неслепым методом. К моменту замены схемы ВААРТ все участники получали ИП на протяжении нескольких месяцев и имели неопределимую вирусную нагрузку. Все исследования, изучавшие качество жизни, отметили его улучшение после замены схемы ВААРТ. Сведения об исследованиях, названия которых набраны курсивом, изучались только по рефератам, представленным на различные конференции.

Изменение ВЭ — изменение вирусологической эффективности в исследуемой группе по сравнению с контрольной. Нед. — недели. ЛП — липидный профиль. ЛД — липодистрофия. ЛА — липоатрофия.

*ИП принимали только 62% участников, остальные получали ННИОТ или схему из трех НИОТ.

Замена ИП

На основании результатов исследований, посвященных замене ИП, можно сделать основной вывод: замена схемы на основе ИП схемой на основе ННИОТ с целью предотвращения отдаленных побочных эффектов вирусологически безопасна, если прежде вирусная нагрузка была надежно подавлена (табл. 7.1).

В то же время, недавно опубликованные результаты метаанализа свидетельствуют, что замена ИП на ННИОТ чревата некоторым снижением иммунологической эффективности лечения, поскольку на фоне ННИОТ число лимфоцитов CD4 растет медленнее, чем на фоне ИП (Owen, 2004).

Тогда как при переходе на абакавир липидный профиль улучшается, вероятность столь же благоприятных изменений с переходом на эфавиренз не так велика. Способствует ли исключение ИП из схемы ВААРТ обратному развитию липодистрофии, осталось неясно. Судя по субъективным ощущениям, состояние улучшается, однако количественно определить подобные изменения сложно.

Замена ИП абакавиром чревата вирусологической неудачей лечения, особенно у больных, которые ранее получали НИОТ, поскольку в их организме ВИЧ уже приобрел мутации устойчивости к этой группе лекарственных средств. При любом изменении схемы ВААРТ необходимо помнить и о побочных эффектах. Так, невирапин способен вызывать сыпь и оказывать побочное действие на печень, а эфавиренз нередко дает побочные эффекты на ЦНС. При лечении абакавиром высока вероятность аллергических реакций — в исследовании TRIZAL их частота достигла целых 10% (Katlama, 2003).

Большинством исследований показано, что качество жизни при изменении схемы ВААРТ улучшалось. Вероятно, это объясняется сокращением числа принимаемых таблеток.

Замена ставудина

Аналог тимидина ставудин часто заменяют другим НИОТ. Изучена такая тактика мало и лишь в небольших исследованиях, ценность которых зачастую невелика, поскольку замена ставудина проводилась одновременно с заменой ИП (табл. 7.2). Тем не менее, было показано, что после исключения из схемы ВААРТ ставудина (обычно его заменяли абакавиром) липоатрофия уменьшалась (McComsey, 2004; Martin, 2004). По данным двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии, толщина подкожной жировой клетчатки возрастала, хотя внешне это часто было незаметно (Martin, 2004).

Таблица 7.2. Рандомизированные исследования, посвященные замене ставудина

Исследование	N	Изменение схемы	Нед.	Побочные эффекты
Carr, 2002 Martin, 2004	106	Абакавир вместо ставудина или зидовудина	104	ЛА — меньше, ЛП — без изменений
McComsey, 2004	118	Зидовудин или абакавир вместо ставудина	48	ЛА — меньше, уровень лактата — ниже
John, 2003	37	Зидовудин вместо ставудина и абакавир вместо ИП	48	ЛА на руках и ногах — меньше, ЛП и объем жировой клетчатки внутренних органов — без изменений
Moyle, 2003	30	Абакавир вместо ставудина или ИП/НИОТ, либо зидовудин + абакавир вместо комбинации ставудин + ИП	48	ЛА — меньше (при замене ставудина). ЛП — лучше (при замене ИП)

Ни в одном из исследований вирусологическая эффективность не изменилась, вирусологической неудачи лечения не наблюдалось.

Нед. — недели. ЛП — липидный профиль. ЛА — липоатрофия.

Исследование McComsey, 2004: изучались данные только о больных с липоатрофией, рандомизация не проводилась.

Этими исследованиями подтвердились лабораторные данные о токсическом воздействии ставудина на митохондрии, а также результаты различных когортных исследований (см. описание ставудина в ч. 2 «Группы и описание антиретровирусных средств»).

Однако, как уже упоминалось, серьезной проблемой остается аллергическая реакция на абакавир. В исследовании Mitox она наблюдалась у 10% больных (Carr, 2002). Недавно еще одно исследование показало, что через 24 недели после перехода со ставудина на абакавир положительных изменений в митохондриальной ДНК не наблюдается (Ной, 2004). Эти данные противоречат сведениям, полученным ранее (McComsey, 2004). Отметим, что ценность подобных данных сомнительна, поскольку методы исследований еще не вполне утверждены (см. гл. о токсическом действии антиретровирусных средств на митохондрии).

Переход со ставудина на тенофовир

Рандомизированных испытаний, посвященных переходу со ставудина на тенофовир, пока не проводилось. Тенофовир менее токсичен и, как показало исследование 903, переносится значительно лучше ставудина (Staszewski, 2003). Первые попытки перевода пациентов на тенофовир дали явно положительные результаты (Haberl, 2003). В исследовании 903 замена ставудина тенофовиром привела к улучшению липидного профиля (Suleiman, 2004). Другое — ретроспективное — исследование показало, что при переходе на тенофовир улучшается липидный профиль и снижается активность печеночных ферментов (Schewe, 2003). В то же время, результаты применения схем из трех НИОТ, включающих тенофовир, не вполне благоприятны (см. соответствующий раздел), поэтому заменять ставудин тенофовиром следует с осторожностью.

На практике схему ВААРТ приходится менять не только для того, чтобы исключить из нее ИП или ставудин из опасений перед отдаленными побочными эффектами. Подобные изменения (например, замена диданозина или зидовудина на абакавир или тенофовир) основываются на результатах лабораторных исследований, которые указывают, что НИОТ различаются по выраженности побочного действия на митохондрии (Kakuda, 2000; см. также гл. о токсическом действии антиретровирусных средств на митохондрии).

рии). В связи с этим мы рекомендуем не спешить вносить изменения такого рода в схемы ВААРТ и подождать результатов клинических испытаний.

Вирусологическая неудача лечения

Чтобы менять схему ВААРТ в связи с вирусологической неудачей лечения, необходимо призвать на помощь опыт и осторожность. Хотя решительность тоже нужна. Следует помнить, что замена схемы ВААРТ таит множество подводных камней и риск ошибиться высок. Больному важно объяснить, почему в его лечении необходимо что-то изменить. Порой при этом приходится сталкиваться с недоверием («Разве не следует оставить другие препараты в резерве?»).

Если вирусная нагрузка снижается недостаточно или растет, схему ВААРТ следует менять безотлагательно, иначе ВИЧ приобретет новые мутации, способные привести к перекрестной лекарственной устойчивости, и выбор препаратов ограничится еще больше. Для примера возьмем весьма показательную схему ВААРТ первого ряда зидовудин + ламивудин + индинавир. Если она привела к вирусологической неудаче, но ее прием продолжается, ВИЧ может приобрести такие типичные мутации лекарственной устойчивости, как 41L, 67N, 210W, 215F, 184V, 82T, 84V, 46L и 90M. В результате из арсенала будут исключены все имеющиеся на сегодня антиретровирусные средства, за исключением ННИОТ и диданозина с энфувиртидом. Если же в неудачную схему входил ННИОТ, возможностей выбора может не остаться вовсе. Даже единственная мутация бывает чревата большими осложнениями. Так, мутация K65R, которая часто встречается при неудаче схемы из трех НИОТ, включающей тенофовир, приводит к значительному снижению эффективности абакавира, ламивудина, очень часто — эмтрицитабина, иногда — диданозина. Возможность репродукции на фоне недостаточной сывороточной концентрации антиретровирусных средств создает вирусу идеальные условия для приобретения мутаций лекарственной устойчивости.

Если сомнений в вирусологической неудаче лечения нет, действовать следует безотлагательно, поскольку в этом случае промедление усугубляет тяжесть ситуации. О том, что репликации вируса подавлена недостаточно, свидетельствует вирусная нагрузка больше 50 мл^{-1} . Некоторые врачи, однако, ждут, пока она не достигнет 500 мл^{-1} или даже 1000 мл^{-1} . На наш взгляд, в случаях, когда выбор препаратов широк и соблюдаемость на высоте (за редким исключением, о котором будет рассказано ниже), это неблагоприятно. Возражения больных в таких случаях («Но я же прекрасно себя чувствую!») принимать во внимание не следует!

Целесообразность изменения схемы ВААРТ у больных с вирусной нагрузкой ниже 50 мл^{-1} при неудаче лечения, которая проявляется клинически (ВИЧ-инфекция прогрессирует) или иммунологически (число лимфоцитов CD4 не растет или падает), не установлена. Пожалуй, подумать о замене схемы стоит, если в нее входит комбинация тенофовир + диданозин, на фоне которой иммунная система восстанавливается плохо (Negredo, 2004).

Чтобы понять, как изменить схему лечения конкретного больного, необходимо ответить на три вопроса.

а) Почему вирусная нагрузка до сих пор (или вновь) определяется?

Вирусная нагрузка больше 50 мл^{-1} не всегда свидетельствует о наличии у ВИЧ мутаций лекарственной устойчивости. Иногда она служит признаком недостаточной сывороточной концентрации антиретровирусных средств (за ней, по возможности, надо следить). Причиной тому бывают нарушения всасывания, лекарственные взаимодействия или всего лишь недостаточная доза (в частности, если больной крупный, с большим весом). Кроме того, важную роль играет соблюдаемость режима лечения. Препятствия к соблюдению режима необходимо открыто обсудить с больным. Слишком много таблеток? Мешают требования к приему пищи? Удобнее ли будет принимать препараты 1 раз в день? Есть ли другие причины (например, депрессия)? Больному необходимо напомнить, что нарушение режима лечения чревато лекарственной устойчивостью. Если больной дисциплинирован, но вирусная нагрузка определяется (чтобы исключить скачок, необходимо через несколько недель провести контрольное исследование), схему лечения, безусловно, надо изменить как можно быстрее.

б) Насколько опасно продолжать лечение текущей схемой?

Наиболее беззащитны перед ВИЧ схемы, включающие ННИОТ, поскольку вирус особенно быстро приобретает перекрестную лекарственную устойчивость ко всем препаратам этой группы. Следовательно, при неэффективности ННИОТ менять схему ВААРТ надо быстрее, чем при неудаче прочих схем. В этом случае даже незначительное промедление в несколько дней или недель может привести к тому, что время будет упущено безвозвратно. Кроме того, лекарственная устойчивость быстро развивается к ламивудину (вероятно, и к эмтрицитабину). Если схема содержит ИП и не содержит ННИОТ, времени чуть

больше, но и здесь действует общий закон: чем выше вирусная нагрузка в момент перехода на новую схему, тем меньше шансов на успех. Затягивать с изменением схемы ВААРТ нельзя.

в) Каков выбор препаратов сейчас и каким он будет после назначения новой схемы?

Чем больше возможностей выбора, тем скорее их следует использовать. Повысить мощность лечения зачастую довольно просто (например, добавить в схему абакавир + ННИОТ). В подобных ситуациях изменить или усилить схему ВААРТ легче.

Однако возможность усилить схему ВААРТ имеется не всегда. Если больной получал схему из препаратов трех разных групп или имеет богатый анамнез антиретровирусной терапии, выбор препаратов невелик. Если же проявятся побочные эффекты, вариантов будет еще меньше. В таких случаях иногда приходится отказаться от попыток сократить вирусную нагрузку до неопределимой (см. раздел «Резервная терапия»).

Литература

См. «Литература» к части 8 главы 5.

8. Как изменить схему ВААРТ?

К. Хоффман, Ф. Малкахи

Менять эффективную, но давшую тяжелые побочные эффекты схему ВААРТ обычно просто. Достаточно понять, каким средством они обусловлены, и заменить его препаратом той же группы. Сложности возникают, если остальные препараты группы противопоказаны в виду их побочного действия, либо высока вероятность наличия у ВИЧ устойчивости к ним. В таких случаях необходимо исходить из особенностей конкретного клинического случая.

В данном разделе будут рассмотрены основные принципы изменения схемы ВААРТ в двух важнейших случаях: вирусологическая неудача лечения и упрощение режима лечения. Изменение схемы ВААРТ в виду высокой вероятности липодистрофии рассматривалась в предыдущих разделах.

Вирусологическая неудача лечения

При замене схемы лечения из-за вирусологической неудачи необходимо учесть те же факторы, что и при начале ВААРТ: дисциплинированность больного, режим лечения, наличие сопутствующих заболеваний, прием других препаратов, лекарственные взаимодействия. Кроме того, следует принять во внимание анамнез антиретровирусной терапии, а также вероятность наличия у ВИЧ мутаций лекарственной устойчивости. Исследования на лекарственную устойчивость желательно проводить перед внесением любых изменений в схему ВААРТ, однако на практике это не всегда осуществимо. В связи с этим полезно знать типичные мутации лекарственной устойчивости, особенно к НИОТ (табл. 8.1). Основные принципы изменения схемы ВААРТ при вирусологической неудаче лечения таковы: 1) чем раньше схема изменится, тем лучше — необходимо оставить ВИЧ как можно меньше времени на формирование новых мутаций устойчивости; 2) чем больше в новой схеме новых препаратов, тем выше вероятность ее успеха.

Таблица 8.1. Типичные мутации лекарственной устойчивости, формирующиеся на фоне приема базовых комбинаций НИОТ

Базовая комбинация НИОТ	Мутации
Зидовудин/ставудин + ламивудин Зидовудин + ламивудин + абакавир	M184V; чем дольше продолжается прием неэффективной схемы, тем больше ТАМ
Тенофовир + ламивудин/эмтрицитабин	K65R и M184V
Абакавир + ламивудин	L74V, реже — K65R и M184V
Зидовудин/ставудин + диданозин	ТАМ, Q151M, вставка T69
Тенофовир + абакавир/диданозин	K65R

ТАМ — мутации устойчивости к аналогам тимидина

При неудаче лечения ННИОТ ситуация почти однозначна: как правило, устойчивость развивается ко всем препаратам группы. Продолжать лечение ННИОТ в присутствии мутаций устойчивости к ННИОТ совершенно бессмысленно, поскольку в этом случае способность ВИЧ к репродукции не меняется.

Важные мутации перекрестной устойчивости формируются также на фоне лечения ИП. В связи с этим при неудаче лечения средствами данной группы рекомендуется исследовать лекарственную устойчивость. Правда, мы после неудачи первого ИП сразу же назначали лопинавир/ритонавир. Сегодня на случай неудачи ИП имеется резервная терапия, речь о которой пойдет в следующем разделе.

В табл. 8.2 представлены примерные рекомендации по изменению схемы ВААРТ в отсутствие сведений о мутациях лекарственной устойчивости.

Если вирусная нагрузка выросла незначительно, добиться успеха часто позволяют простейшие изменения в схеме, при условии, что они будут сделаны быстро. Например, повысить эффективность схемы из двух НИОТ и одного ННИОТ часто удастся, просто добавив абакавир (Degen, 2000; Katlama, 2001; Rozenbaum, 2001). Так, в плацебо-контролируемом исследовании у 41% больных с вирусной нагрузкой 400–5000 мл⁻¹ через 48 недель после добавления абакавира к старой схеме ВААРТ вирусная нагрузка стала ниже 400 мл⁻¹ (Katlama, 2001). Результаты, возможно, были бы еще лучше, если бы изменения в схему

схему внесли раньше (то есть не ждали, пока вирусная нагрузка повысится до 5000 мл⁻¹, а действовали бы, когда она еще составляла 500 мл⁻¹).

Таблица 8.2. Изменение схемы ВААРТ в отсутствие сведений о мутациях лекарственной устойчивости*

Неэффективная схема первого ряда	Возможный вариант замены
3 НИОТ	2 других НИОТ + ННИОТ или ИП; возможно (при высокой вирусной нагрузке): 2 других НИОТ + ННИОТ + ИП
2 НИОТ + 1 ННИОТ	2 других НИОТ + ИП
ИП + ННИОТ	2 НИОТ + усиленный ИП
2 НИОТ + 1 ИП	2 других НИОТ + ННИОТ + (по возможности) другой усиленный ИП, либо усилить старый ИП

* Внимание! Предлагаемые варианты не подкреплены достаточными данными. Необходим индивидуальный подход: иногда лучше внести другие изменения, а иногда — подождать.

В отдельных случаях к прежней схеме ВААРТ достаточно добавить тенофовир (число ежедневно принимаемых таблеток возрастет всего на одну). В одном исследовании эта мера позволила сократить вирусную нагрузку на 0,62 log₁₀ (в 4 раза) (Schooley, 2002). По нашему опыту, данный подход эффективен при незначительном повышении вирусной нагрузки (до 500 мл⁻¹) и в отсутствие мутаций устойчивости к аналогам тимидина (ТАМ).

Больным, которые получали (прежде всего, длительно) только НИОТ, подобные простые изменения в схеме ВААРТ обычно не помогают. В таких случаях, как правило, имеется множество мутаций лекарственной устойчивости, так что схему ВААРТ приходится менять полностью. По крайней мере двумя рандомизированными клиническими испытаниями (отчасти использовавших слепой метод) показано, что наиболее успешен переход на схему, включающую ННИОТ, ИП и хотя бы один новый НИОТ. В этих исследованиях применяли комбинации нелфинавир + эфавиренз и индинавир + эфавиренз (Albrecht, 2001; Naas, 2001). Если же старая схема включала НИОТ или ННИОТ, в новую необходимо включить ИП.

Упрощение режима лечения: эффективны ли поддерживающие схемы?

Можно ли лечить ВИЧ-инфекцию подобно гематологическим заболеваниям или туберкулезу, то есть начать с высокоактивного лечения, а затем перейти на менее токсичное (и более дешевое) поддерживающее? Идея весьма привлекательна, и вопрос этот обсуждается давно — почти с момента появления ВААРТ. В период с 1998 по 2003 г. на него отвечали однозначно: поддерживающие схемы неэффективны. К 1998 г. три рандомизированных исследования (Trilège, ADAM и ACTG 343) уничтожили все надежды на возможность сокращения ВААРТ до двух- или однокомпонентной терапии.

Во французском исследовании Trilège 279 участников, получавших успешные схемы ВААРТ, путем рандомизации распределили в три группы, в каждой из которых проводили лечение разной интенсивности (Pialoux, 1998; Flander, 2002). Через 18 месяцев вирусная нагрузка выше 500 мл⁻¹ наблюдалась у 83 участников. Из них 10 получали зидовудин + ламивудин + индинавир, 46 — зидовудин + ламивудин и 27 — зидовудин + индинавир. Однако двухкомпонентная терапия была непродолжительной и к тяжелым последствиям не привела — лекарственная устойчивость на ее фоне не развилась (Descamps, 2000). Участники исследования ADAM (Reijers, 1998) в течение нескольких месяцев получали ставудин + ламивудин + саквинавир + нелфинавир, а затем им либо сохраняли ту же схему, либо исключали из нее НИОТ. Уже на стадии промежуточного анализа стало ясно, что исследование обречено: через 12 недель вирусная нагрузка стала определяемой у 9 из 14 (64%) пациентов, получавших упрощенную схему, и только у 1 из 11 (9%) участников, продолжавших прием полной схемы. Последний удар надеждам на поддерживающую терапию нанесло третье исследование — ACTG 343. В нем участвовали 316 пациентов, у которых вирусная нагрузка не превышала 200 мл⁻¹ на протяжении по крайней мере двух лет. В одной группе оставили прежнюю схему ВААРТ — зидовудин + ламивудин + индинавир, а в двух группах схему упростили, исключив либо зидовудин с ламивудином, либо индинавир. Частота неудачи лечения (вирусная нагрузка выше 200 мл⁻¹) в обеих группах поддерживающей терапии составила 23%, а в группе ВААРТ — всего 4% (Havliř, 1998).

За последние годы одобрено к применению несколько новых, более сильных антиретровирусных средств. В частности, лопинавир обладает не только высокой антиретровирусной активностью, но и вы-

соким барьером к развитию устойчивости. Вполне вероятно, что теперь поддерживающая терапия может предстать в ином свете.

По крайней мере тремя пилотными исследованиями показано, что при надежно подавленной вирусной нагрузке можно успешно упростить схему лечения до монотерапии усиленным лопинавиром (Artibas, 2004; Pierone, 2004; Ruane, 2004). Однако следует отметить, что число участников в этих исследованиях было небольшим, а период наблюдения — коротким. В исследовании OK был включен 21 пациент (критерием отбора служила неопределимая вирусная нагрузка на протяжении не менее 6 месяцев). Путем рандомизации участников распределяли в две группы: в одной назначали только лопинавир/ритонавир, в другой — лопинавир/ритонавир + два НИОТ. На 24-й неделе лечения в группе поддерживающей терапии было отмечено три случая повышения (незначительного) вирусной нагрузки более 400 мл^{-1} , в группе трехкомпонентной терапии — ни одного (Artibas, 2004). Еще один кандидат на роль препарата поддерживающей монотерапии — фосампренавир/ритонавир. Подобно лопинавиру/ритонавиру, он обладает относительно высоким барьером к развитию лекарственной устойчивости. В исследовании SOLO лекарственной устойчивости не наблюдалось даже через 48 недель применения усиленного фосампренавира (MacManus 2004). В то же время, данных о поддерживающей терапии фосампренавиром пока нет.

Пилотное исследование монотерапии индинавиром, напротив, уже проводится и принесло первые результаты (Kahlert, 2004). На данный момент 12 пациентов перешли со стабильной схемы ВААРТ на поддерживающую терапию индинавиром/ритонавиром. Ни у одного из них вирусная нагрузка не превысила 400 мл^{-1} . Имеются сведения и о применении усиленного ритонавиром саквинавира. В исследовании Prometheus пациентам, которые ранее не получали ИП и ставудин (некоторые не получали никаких антиретровирусных средств), путем рандомизации назначали либо только саквинавир/ритонавир, либо саквинавир/ритонавир + ставудин. Через 48 недель у 88% и 91% пациентов, продолжавших прием препаратов, вирусная нагрузка была ниже 400 мл^{-1} . Следует отметить, что на фоне этого ИП эффект — прежде всего, у пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой — не был стабильным (Gisolf, 2000).

Многообещающим представляется подход, выбранный во французском исследовании COOL (B4493). С помощью рандомизации его участникам на 48 недель назначали либо тенофовир + ламивудин + эфавиренз, либо тенофовир + эфавиренз. Одно из условий включения в исследование — ВААРТ, на фоне которой вирусная нагрузка на протяжении по крайней мере 3 месяцев составляет менее 50 мл^{-1} . Пациентов с неудачей лечения в анамнезе в исследование не включали. Число лимфоцитов CD4 в расчет не принималось. На Всемирной конференции по СПИДу в Бангкоке были представлены результаты промежуточного анализа данных о 45 участниках, наблюдавшихся на протяжении 24 недель: ни одного случая вирусологической неудачи лечения не зарегистрировано (Girard, 2004).

Схемы из трех НИОТ, которые в качестве схем первого ряда считаются устаревшими, в поддерживающей терапии могут вполне пригодиться (Bonjoch, 2004; Markowitz, 2004; van Raalte, 2004). В исследовании ESS40013 схему зидовудин + ламивудин + абакавир + эфавиренз в общей сложности получали 448 пациентов. Через 36 или 44 недели были отобраны 228 пациентов, у которых вирусная нагрузка не определялась. Путем рандомизации их распределяли в две группы: в одной продолжали лечение прежней схемой, в другой — отменяли эфавиренз. Через 96 недель у 79% и 77% пациентов соответственно вирусная нагрузка оставалась ниже 50 мл^{-1} . Иными словами, схема из трех НИОТ не уступала в эффективности полной схеме (Markowitz, 2004). Еще одно рандомизированное исследование было проведено в Испании. В нем 134 участника, у которых вирусная нагрузка не определялась хотя бы 24 недели, получали либо только Тризивир™, либо Комбивир™ + невирапин (Bonjoch, 2004). Через 48 недель доля пациентов с неопределимой вирусной нагрузкой в обеих группах была примерно одинаковой (71% и 73% по данным анализа обо всех включенных в исследование пациентах).

Несмотря на столь привлекательные данные, использовать схемы поддерживающей терапии (за исключением схем из трех НИОТ) вне тщательно разработанных клинических исследований пока не оправдано. ВИЧ-инфекцию рано ставить в один ряд с туберкулезом.

Литература

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med*, 2001, 345:398-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
2. Arribas JR, Pulido F, Lorenzo A, et al. Simplification to Lopinavir/r single-drug HAART: 24 week results of a randomized, controlled, open label, pilot clinical trial (OK Study). Abstract TuPeB4486, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
3. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS*, 2000, 14:807-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839588>
4. Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz in patients with undetectable viral loads - A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 20, 8th CROI, 2001, Chicago. <http://hiv.net/link.php?id=206>
5. Bonjoch A, Miralles C, Miranda J, et al. Efficacy of three NRTIs (Trizivir) or two NRTIs (Combivir) plus nevirapine as simplified strategies in HIV-1 infected patients with viral suppression : SimplifyHAART study. Abstract H-562, 44th ICAAC, 2004, Washington.

6. Carr A, Workman C, Smith DE, Hoy J, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA*, 2002; 288:207-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095385>
7. acebo-controlled trial. *J Infect Dis*, 2001, 183:392-400. <http://amedeo.com/lit.php?id=11133370>
8. Haberl A, Müller A, Mölsch M. Switch to tenofovir in patients with suppresses HI-viremia. Abstract 9.8/4, 9th EACS, 2003, Warsaw, Poland.
9. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. ACTG 343 Team. *N Engl J Med*, 1998, 339:1261-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9791141>
10. Hoogewerf M, Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based HAART in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS*, 2001, 15:1517-26. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504984>
11. Degen O, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Intensification of background antiretroviral therapy with abacavir during low-level failure may restore optimal suppression. *Antivir Ther*, 2000; 5:91-4.
12. Descamps D, Flandre P, Calvez V, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *Trilege*. *JAMA*, 2000, 283:205-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=10634336>
13. Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy: a review. *Clin Infect Dis*, 2002, 35:1219-30.
14. Fätkenheuer G, Römer K, Cramer P, Franzen C, Salzberger B. High rate of changes of first antiretroviral combination regimen in an unselected cohort of HIV-1 infected patients. Abstract 50, 8th ECCAT, 2001, Athens, Greece.
15. Flander P, Raffi F, Descamps D, et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. *AIDS*, 2002, 16:561-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872999>
16. Girard PM, Cabie A, Michelet C, et al. EFV/TDF vs EFV/3TC/TDF as maintenance regimen in virologically controlled patients under HAART: a 6-month analysis of the COOL Trial. Abstract TuPeB4597, 15th Int Conf AIDS, 2004, Bangkok.
17. Gisolf EH, Juriaans S, Pelgrom J, et al. The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. Prometheus Study Group. *AIDS*, 2000, 14:405-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770543>
18. Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA, et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, pRegez RM, Schouten WE, Weigel HM, Frissen PH, Brinkman K. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. *Lancet*, 2003; 362:1979-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=14683659>
19. John M, McKinnon EJ, James IR, et al. Randomized, controlled, 48 week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to Combivir/abacavir to prevent or reverse lipodystrophy in HIV-infected patients. *JAIDS*, 2003, 33:29-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792352>
20. Kahlert C, Hupfer M, Wagels T, et al. Ritonavir boosted indinavir treatment as a simplified maintenance "mono"-therapy for HIV infection. *AIDS*, 2004, 18:955-7.
21. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther*, 2000, 22:685-708. <http://amedeo.com/lit.php?id=10929917>
22. Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, et al. Intensification of stable background therapy with abacavir in antiretroviral therapy experienced patients: 48-week data from a randomized, double-blind trial. *HIV Med*, 2001, 2:27-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=11737373>
23. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med*, 2003; 4:79-86. <http://amedeo.com/lit.php?id=12702127>
24. Katlama C, Staszewski S, Clumeck N, et al. Successful substitution of protease inhibitors with Sustiva (efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA: results of a prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 006-027). Abstract LbPeB 7044, XIII Int AIDS Conf, 2000, Durban, South Africa.
25. Keiser P, Sension M, DeJesus E, et al. Simplification of protease inhibitor (PI)-based highly active antiretroviral regimens with abacavir (ABC) improves hyperlipidemia and maintains viral suppression in HIV-1 infected adults (ESS40003). Abstract WePeC6267, XIV Int AIDS Conf, 2002, Barcelona.
26. Lapeuillade A, Clumeck N, Mallolas J, et al. Comparison of metabolic abnormalities and clinical lipodystrophy 48 weeks after switching from HAART to Trizivir versus continued HAART: the Trizal study. *HIV Clin Trials*, 2003; 4:37-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=12577195>
27. MacManus S, Yates PJ, Elston RC, White S, Richards N, Snowden W. GW433908/ritonavir once daily in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients: absence of protease resistance at 48 weeks. *AIDS*, 2004, 18:651-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090770>
28. Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, et al. Maintenance with Trizivir (TZV) or TZV + efavirenz (EFV) for 48 weeks following a 48-week induction with TZV + EFV in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects. Abstract LbOrB14, 15th Int Conf AIDS, 2004, Bangkok.
29. Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS*, 2004, 18:1029-36.
30. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. *N Engl J Med*, 2003; 349:1036-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12968087>
31. Martinez E, Romeu J, Garcia-Viejo A, et al. An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1-infected patients with lipodystrophy. Abstract 668, 8th CROI, 2001, Chicago, USA. <http://hiv.net/link.php?id=207>
32. McComsey GA, Ward DJ, Henthall SM, et al. Improvement in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin Infect Dis*, 2004, 38:263-270. <http://amedeo.com/lit.php?id=14699460>
33. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS*, 2001, 15:201-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216928>
34. Mocroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS*, 2001, 15:185-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216926>
35. Moyle G, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48 week, randomized, open label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipodystrophy. *J AIDS*, 2003, 33:22-28. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792351>
36. Negro E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis*, 2002, 34:504-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797178>
37. Negro E, Moltó J, Burger D, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS*, 2004, 18:459-463. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090798>

38. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. *J Infect Dis*, 2002, 185:1251-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>
39. Owen C, Kazim F, Badley AD. Effect on CD4 T-cell count of replacing protease inhibitors in patients with successful HIV suppression: a meta-analysis. *AIDS*, 2004;18:693-5.
40. Patterson P, Krolewiecki A, Ochoa C, et al. A randomized study of treatment simplification with nevirapine (NVP) or efavirenz (EFV) in patients responding to a protease inhibitor (PI) based combination. Abstract 58, 1st IAS, 2001, Buenos Aires.
41. Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilege. *N Engl J Med*, 1998, 339:1269-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=9791142>
42. Pierone G, Mieras J, Fontaine L, et al. Simplification to lopinavir/ritonavir monotherapy from NNRTI-based HAART in HIV-infected patients with complete viral suppression. Abstract TuPeB4595, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
43. Pulvirenti J, Goodwin D, Slater L, et al. Simplification of protease inhibitor (PI)-containing HAART regimens with abacavir (ABC) maintains viral suppression and favorable adherence in HIV-1 infected adults (COLA 30305). Abstract 689, 39th ICAAC, 2001.
44. Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: ADAM study. *Lancet* 1998, 352:185-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=9683207>
45. Rozenbaum W, Katlama C, Massip P, et al. Treatment intensification with abacavir in HIV-infected patients with at least 12 weeks previous lamivudine/zidovudine treatment. *Antiviral Therapy*, 2001, 6:135-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491418>
46. Ruane P, Luber A, Gaultier C et al. Maintenance therapy using Lopinavir/ritonavir (LPV/r) alone with well-controlled HIV Infection. Abstract TuPeB4577, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
47. Ruiz L, Negro E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, 27:229-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464141>
48. Schewe CK, Adam A, Weitner L, Meyer T. Evaluation of efficacy and safety of tenofovir DF (TDF) after switch from stavudine (D4T) in 93 chronically HIV-1 infected patients. Abstract 9.8/2, 9th EACS, 2003, Warsaw, Poland.
49. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS*, 2002, 16:1257-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045491>
50. Soriano V. Sequencing antiretroviral drugs. *AIDS*, 2001, 15:547-551.
51. Staszewski S, Gallant J, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF (TDF) versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naïve patients: 96-week preliminary interim results. Abstract 564, 10th CROI, 2003, Boston.
52. Van Raalte R, Heere B, Regez R, et al. Induction-maintenance strategy re-evaluated: initial boosted-PI in combination with triple NRTI, followed by triple NRTI maintenance. Abstract TuPeB4597, 15th Int Conf AIDS, 2004, Bangkok.

9. Резервная терапия

К. Хоффман, Ф. Малкахи

Общие сведения

Для термина «резервная терапия» нет четкого определения. Его используют и в лечении ВИЧ-инфекции, и в онкологии, вкладывая в него разный смысл. Одни специалисты в области ВИЧ-инфекции говорят о резервной терапии только после неудачи лечения препаратами все трех групп, другие — при переходе к препаратам второго ряда. Иными словами, единого мнения о том, что же такое резервная терапия, пока нет. В нашем понимании, резервная терапия — это лечение ВИЧ-инфекции после хотя бы одной неудачи схемы ВААРТ, включающей ИП.

Изучать новые схемы резервной терапии сложно, поскольку слишком трудно создать однородную и достаточно многочисленную выборку. Конечно, найти сегодня больных с множественной лекарственной устойчивостью не сложно, но у каждого из них окажутся свой анамнез лечения, свои мутантные штаммы и, следовательно, свои требования к резервной терапии. В каждом крупном центре лечения ВИЧ-инфекции используют более 40–50 подобных схем. В связи с этим рандомизированных исследований резервной терапии очень мало и крупные клинические испытания начались лишь недавно.

В настоящее время клиническое испытание ОПТИМА (в переводе с английского, эта аббревиатура расшифровывается как «варианты лечения антиретровирусными средствами») изучает разные методы резервной терапии, в частности, сверх-ВААРТ и плановый трехмесячный перерыв в лечении. К июню 2004 года в него были включены и прошли рандомизацию почти 300 участников. Результаты пока не известны, так что на данный момент остается полагаться на данные небольших, в основном неконтролируемых исследований, в которых в среднем участвовали 20–100 больных.

Результаты завершенных на сегодня исследований позволяют сделать по крайней мере два важных вывода. Во-первых, чем выше вирусная нагрузка при неудаче схемы с ИП, тем меньше вероятность успеха последующих схем (Chavanet, 2001; Deeks, 1999; Hall, 1999; Paredes, 1999; Mocroft, 2001). Иными словами, чем дольше ВИЧ приобретал лекарственную устойчивость и приспосабливался, тем труднее его обуздать! Во-вторых, разными исследованиями показано, что после неудачи схем с ИП добиться снижения вирусной нагрузки до неопределимой с помощью усиленных ИП (например, ритонавира/саквинавира) удастся лишь в 30–50% случаев (Deeks, 1998; Fätkenheuer, 1999; Hall, 1999; Paredes, 1999; Gulick, 2002). Чуть эффективнее саквинавир/ритонавир у больных, получавших схемы с нелфинавиром (Tebas, 1999). Вероятно, это связано с тем, что устойчивость к нелфинавиру обусловлена специфической мутацией — D30N. Однако в последнее время это объяснение серьезно оспаривается (Ghani, 2003).

Исследование ACTG 398 подтвердило наблюдения прежних лет и, кроме того, стало самым крупным на сегодня рандомизированным клиническим испытанием резервной терапии. В нем участвовал 481 пациент с вирусной нагрузкой выше 1000 мл^{-1} и богатым анамнезом антиретровирусной терапии (включая от одного до трех ИП). После рандомизации участникам либо назначали резервную терапию — еще один, дополнительный ИП (выбор препарата зависел от анамнеза терапии), либо оставляли прежнюю схему лечения (Hammer, 2002). Через 24 недели вирусная нагрузка ниже 200 мл^{-1} наблюдалась лишь у 31% участников. В группе получавших два ИП частота этого результата была выше (35% против 23%). В целом же, до введения в схемы резервной терапии лопинавира/ритонавира успехи были скромными (обзор Battegay, 1999).

Новые методы резервной терапии могут оказаться более перспективными, к тому же их можно сочетать. Их активно изучали в последние годы и именно о них пойдет речь в данном разделе.

- Резервная терапия лопинавиром/ритонавиром.
- Резервная терапия двойными комбинациями ИП.
- Резервная терапия ранее использованным средством.
- Сверх- и гипер-ВААРТ, плановые перерывы в лечении.
- Новые средства резервной терапии.
- Использование сверхвосприимчивости к ННИОТ.
- Выжидательная тактика и упрощение схемы лечения.

Резервная терапия лопинавиром/ритонавиром

С появлением лопинавира/ритонавира (Калетра™) резервная терапия стала гораздо эффективнее. Несмотря на способность вызывать нарушения липидного профиля, в резервной терапии этот препарат почти незаменим. ВИЧ с трудом приобретает к нему устойчивость (Kempf, 2001), так что даже у больных с богатым анамнезом терапии он приносит успех. В связи с этим именно о назначении лопинавира/ритонавира следует думать после первой неудачи ИП. Результат бывает удивительно хорошим, причем он тем лучше, чем выше сывороточная концентрация препарата (Boffito, 2002). Чтобы лопинавир/ритонавир потерпел неудачу, ВИЧ требуется накопить 5–7, а может быть, и 8 мутаций устойчивости к ИП (Kempf, 2001; Masquelier, 2002). Потрясающие результаты были получены у 70 больных, которым неэффективный ИП просто заменили лопинавиром/ритонавиром: через 2 недели сокращение вирусной нагрузки составило $1,4 \log_{10}$ (25 раз) (Benson, 2002). В табл. 9.1 представлен показательный случай из практики, демонстрирующий эффективность лопинавира/ритонавира у пациента с очень богатым анамнезом антиретровирусной терапии

Таблица 9.1. Пример успеха резервной терапии лопинавиром/ритонавиром

Дата	Схема лечения	Число лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Вирусная нагрузка, мл ⁻¹
Март 1993 г.	Зидовудин	320	нет данных
Январь 1995 г.	Зидовудин + зальцитабин	190	нет данных
Май 1996 г.	Зидовудин + ламивудин + саквинавир	97	нет данных
Февраль 1997 г.	Ставудин + ламивудин + индинавир	198	126 500
Август 1997 г.	Ставудин + ламивудин + нелфинавир	165	39 500
Март 1998 г.	Ставудин + диданозин + саквинавир/ритонавир + гидроксимочевина	262	166 000
Сентябрь 1998 г.		238	44 000
Июль 2000 г.	Зидовудин + ламивудин + невирапин + лопинавир/ритонавир	210	186 000
Октябрь 2000 г.		385	< 50
Октябрь 2004 г.		569	< 50

На этом примере можно проследить несколько ситуаций: недостаточная эффективность новых схем после неудачи первого ИП, слабый вирусологический эффект в течение двух лет на фоне удивительно высокого числа лимфоцитов CD4 и, наконец, стойкий успех лопинавира/ритонавира — спустя более 4 лет не вполне успешного применения ИП! Возможно, здесь имела место и сверхвосприимчивость к ННИОТ (см. ниже). Следует отметить, что к моменту перехода на лопинавир/ритонавир уже имелась и генотипическая, и фенотипическая устойчивость к различным ННИОТ (и ИП).

Однако новые исследования показывают, что даже у лопинавира/ритонавира вскоре появятся соперники. Оказывается, у больных, сменивших не менее двух схем ВААРТ, почти столь же эффективен усиленный атазанавир. В исследование BMS AI424-045 включали пациентов, у которых неудачными были по крайней мере две схемы ВААРТ, из которых хотя бы одна содержала ИП. Кроме того, все участники меняли ННИОТ и получали тенофовир. Через 48 недель вирусологический эффект усиленных лопинавира и атазанавира был сопоставим, и это говорит о том, что атазанавир не уступает в эффективности лопинавиру, по крайней мере, в этой группе пациентов (DeJesus, 2004). В исследовании Context усиленный фосампренавир был лишь немного слабее лопинавира (Elston, 2004). Кроме того, разрабатываются новые ИП, и такие препараты как ТМС-114 и —особенно— типранавир (см. соответствующие разделы) тоже могут найти свое место в резервной терапии, хотя опыт их применения пока невелик. Как бы то ни было, уже очевидно, что любой новый препарат обязан по крайней мере не уступать в эффективности лопинавиру.

Резервная терапия двойными комбинациями ИП

Еще один привлекательный метод резервной терапии состоит в применении низких доз ритонавира (как в составе Калетры™) для одновременного усиления не только лопинавира, но и других ИП. Ниже представлен обзор результатов изучения этого метода. Двойные комбинации ИП могут пригодиться не только в резервной терапии, но и в схемах первого ряда без НИОТ, назначаемых нелеченным больным. Такие схемы предстоит тщательно изучить. Впервые это было сделано в клиническом испытании усиленных лопинавира и атазанавира у нелеченных больных — в исследовании Logan.

Лопинавир + саквинавир + ритонавир. Судя по экспериментам *in vitro*, эти лекарственные средства проявляют синергизм (Molla, 2002). По данным исследования LopSaq, доза ритонавира в составе Калетры™ (при использовании в стандартной дозе по 4 капсулы 2 раза в сутки) достаточна для усиления саквинавира в дозе 1000 мг 2 раза в сутки (Stephan, 2004). Судя по всему, неблагоприятные лекарственные взаимодействия, наблюдаемые, в частности, при сочетании лопинавира/ритонавира с ампренавиром (см. ниже), при использовании схемы саквинавир + лопинавир/ритонавир отсутствуют (Ribera, 2004). Небольшое обсервационное исследование показало, что результат применения схемы лопинавир/ритонавир + саквинавир лучше, чем схемы лопинавир/ритонавир + ампренавир (Zala, 2002).

Более тщательно эффективность схемы лопинавир/ритонавир + саквинавир изучалась в исследовании LopSaq Study (Hellinger, 2002; Staszewski, 2004). В это самое крупное из исследований такого рода было включено 163 пациента с очень богатым анамнезом антиретровирусной терапии, которым по разным причинам (в силу лекарственной устойчивости либо из-за побочных эффектов) требовалась схема без НИОТ: лопинавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) + саквинавир (1000 мг 2 раза в сутки). Перед началом приема данной схемы 88 пациентов прерывали лечение. Последнее контрольное наблюдение проводилось среди 115 участников через 48 недель лечения новой схемой. У 77 участников (61% — значительная доля) был отмечен хороший вирусологический ответ на терапию, причем у 50 из них вирусная нагрузка была ниже 50 мл^{-1} . Однако у больных с многочисленными мутациями устойчивости к ИП и низким числом лимфоцитов CD4 эффект лечения был слабым (Staszewski, 2004).

Атазанавир + ритонавир + саквинавир. Саквинавир не влияет на сывороточную концентрацию атазанавира, а вот ритонавир повышает уровни обоих средств. В пилотном клиническом испытании среди 18 ВИЧ-инфицированных пациентов изучали схему для приема 1 раз в сутки, включающую атазанавир (300 мг), ритонавир (100 мг) и саквинавир (1600 мг). Неожиданно оказалось, что фармакокинетические показатели саквинавира в присутствии атазанавира улучшились, в частности, минимальная концентрация саквинавира возросла более чем на 110% (Boffito, 2004). Причина такого взаимодействия между саквинавиром и атазанавиром до сих пор неизвестна, возможно, определенную роль сыграли механизмы транспорта в ЖКТ. Примечательно, что внутриклеточная концентрация саквинавира тоже значительно возросла (Ford, 2004). Переносилась данная схема хорошо, хотя часто наблюдалась гипербилирубинемия. Уровень непрямого билирубина в среднем возрастал в 5 раз.

Первые опубликованные сведения об эффективности схемы атазанавир + ритонавир + саквинавир были получены в исследовании ATSAQ (Rottmann, 2004). В этом исследовании 40 пациентам с богатым анамнезом антиретровирусной терапии назначали следующую схему без НИОТ: атазанавир (300 мг 1 раз в сутки) + ритонавир (100 мг 1 раз в сутки) + саквинавир (1000 мг 2 раза в сутки). По истечении в среднем 32 недель у 85% участников вирусная нагрузка стала ниже 400 мл^{-1} .

В настоящее время данная схема в разных дозах изучается в еще трех исследованиях. Хотя уровень саквинавира в присутствии атазанавира возрастает, использовать комбинацию этих средств без ритонавира, вероятно, бессмысленно. По данным исследования A1424-045 (компании Bristol-Myers Squibb), комбинация атазанавир + саквинавир уступает в эффективности как усиленному атазанавиру, так и усиленному лопинавиру (DeJesus, 2004). Неусиленная ритонавиром комбинация оказалась относительно слабой и в исследовании A1424-009 (Naas, 2003). Следовательно, использовать ее нельзя.

Саквинавир + ритонавир + фосампренавир. Комбинацию саквинавир + ампренавир опробовали давно (Egon, 2001). Было установлено, что в присутствии ампренавира уровень саквинавира падает и, судя по всему, усиливающую дозу ритонавира необходимо повышать (Corbett, 2002). Позже исследователи сосредоточились на комбинации саквинавир + фосампренавир. У 18 пациентов, которым назначали схему саквинавир (1000 мг 2 раза в сутки) + ритонавир (100 мг 2 раза в сутки) + фосампренавир (700 мг 2 раза в сутки), сывороточная концентрация саквинавира, как и при его сочетании с ампренавиром, была значительно снижена. Устранить этот недостаток позволило повышение дозы ритонавира до 200 мг 2 раза в сутки (Boffito, 2004). Поскольку мутации, которые приобретает ВИЧ на фоне лечения фосампренавиром и саквинавиром, совпадают лишь частично, данная комбинация представляет интерес — тем более те-

перь, когда саквинавир начали выпускать в капсулах по 500 мг, что позволяет значительно сократить число принимаемых таблеток.

Лопинавир + ритонавир + индинавир. В экспериментах *in vitro* показано, что лопинавир и индинавир проявляют синергизм. Индинавир в данной комбинации использовали в разных дозах. В проходящее во Франкфурте исследование Crix-Lor уже включено 28 пациентов с богатым анамнезом антиретровирусной терапии (Staszewski, 2003). Из них через 46 недель прием препаратов (индинавир, 800 мг + лопинавир, 400 мг — 2 раза в сутки) продолжали 17 человек. В очередной раз подтвердилось, что низкой дозы ритонавира достаточно, чтобы усилить оба ИП (von Hentig, 2003; Isaac, 2004). Однако назвать полученные данные исчерпывающими нельзя, и выборка в этом исследовании слишком малочисленна. Иногда может потребоваться дополнительная доза ритонавира, так что сывороточную концентрацию лекарственных средств рекомендуется контролировать. Корректировать дозы индинавира и лопинавира обычно не нужно.

Лопинавир + ритонавир + фосампренавир. Спектр мутаций лекарственной устойчивости на фоне этой схемы весьма благоприятен, да и комбинация лопинавира с фосампренавиром (или ампренавиром) на сегодня, пожалуй, изучена лучше других двойных комбинаций ИП. К сожалению, поступающие сведения о фармакокинетике препаратов в данной комбинации удручают, так что скорее всего широко применять ее не получится. Между лопинавиром и ампренавиром описаны сложные лекарственные взаимодействия, в результате которых сывороточная концентрация обоих препаратов существенно снижается (Khanlou, 2002; Mauss, 2002; DeLuca, 2004; Raguin, 2004). Наращивание усиливающей дозы ритонавира пользы не приносит (Mauss, 2004; Taburet, 2004). Похоже, что аналогичные лекарственные взаимодействия наблюдаются и при использовании фосампренавира (Kashuba, 2003; Wire, 2004). Падения уровня фосампренавира не удалось избежать и при увеличении интервала между приемом этих двух ИП (Corbett, 2004).

Таким образом, рекомендовать данную комбинацию нельзя, по крайней мере, пока не будут получены новые данные. Если же в каком-либо случае, исходя из имеющихся мутаций лекарственной устойчивости, схему лопинавир + ритонавир + фосампренавир все-таки придется использовать, то дозы препаратов потребуются тщательно подбирать под контролем их сывороточной концентрации.

Таблица 9.2. Хорошо изученные двойные комбинации ИП

Комбинации	Дозы (мг), примечания	Источник
Предпочтительные		
Лопинавир + ритонавир + саквинавир	400/100/1000 2 раза в сутки	Staszewski, 2004
Атазанавир + ритонавир + саквинавир	300/100/1000 2 раза в сутки	Boffito, 2004
Саквинавир + ритонавир + фосампренавир	1000/200/700 2 раза в сутки	Boffito, 2004
Лопинавир + ритонавир + индинавир	400/100/800 2 раза в сутки	Staszewski, 2003
Нежелательные		
Лопинавир + ритонавир + фосампренавир (ампренавир)	Неблагоприятные показатели фармакокинетики	Kashuba, 2003
Атазанавир + саквинавир	Низкая эффективность	DeJesus, 2004
Типранавир + лопинавир или ампренавир или саквинавир	Неблагоприятные показатели фармакокинетики	Walmsley, 2004
Лопинавир + ритонавир + нелфинавир	Неблагоприятные показатели фармакокинетики	Klein, 2003
Атазанавир + индинавир	Повышается уровень билирубина	
Индинавир + нелфинавир	Относительно низкая эффективность	Riddler, 2002

Другие двойные комбинации ИП. Комбинацию атазанавир + индинавир использовать не следует, поскольку оба препарата вызывают гипербилирубинемия. Сочетание лопинавира/ритонавира с нелфинавиром обычно провоцирует тяжелую диарею, а по данным пилотного исследования, сывороточная концентрация лопинавира в этом случае снижается (Klein, 2003). Индинавир и нелфинавир при одновременном применении относительно малоэффективны (Schranz, 2000; Riddler, 2003).

Новый ИП типранавир, по-видимому, вступает в неблагоприятные лекарственные взаимодействия с некоторыми ИП. В одном исследовании показано, что на фоне приема типранавира существенно сокращается сывороточная концентрация лопинавира, саквинавира и ампренавира. В связи с этим включать типранавир в двойные комбинации с этими ИП не рекомендуется. Напротив, неблагоприятных взаимодействий между типранавиром и индинавиром, судя по всему, не наблюдается (Leen, 2004).

Любопытные результаты получены в пилотном исследовании комбинации атазанавир + фосампренавир: взаимодействие этих лекарственных средств дает положительный эффект (Khanlou, 2004).

Следует отметить, что двойные комбинации ИП применимы исключительно в резервной терапии и только при проявлении побочного действия НИОТ (токсического действия на митохондрии). Работать с ними должны лишь опытные врачи, у которых есть возможность строго контролировать сывороточные концентрации лекарственных средств, чтобы при необходимости корректировать дозы.

Резервная терапия ранее использованным средством

Иногда ранее использованное антиретровирусное средство можно назначить повторно. Этот метод был использован, к примеру, в исследовании Jaguar (Molina, 2003). В этом клиническом испытании 168 пациентам, у которых на фоне постоянной схемы ВААРТ вирусная нагрузка превышала 1000 мл^{-1} и в среднем имелось 4 мутации устойчивости к НИОТ, дополнительно назначали либо диданозин, либо плацебо. Через 4 недели сокращение вирусной нагрузки составило $0,60 \log_{10}$ (4 раза). В группе диданозина 68% больных некогда его получали, но даже у них вирусная нагрузка сократилась на $0,48 \log_{10}$ (в 3 раза).

Сверх- и гипер-ВААРТ; плановые перерывы в лечении

Ряду исследований, избравших принцип «чем больше, тем лучше», удалось показать, что различные расширенные схемы лечения (иногда их называют сверх- или гипер-ВААРТ) действительно эффективны. Успехи, достигнутые в этих — по большей части, неконтролируемых — исследованиях, спорны. С помощью схем из пяти или шести препаратов сократить вирусную нагрузку в достаточной мере получалось с разной частотой (в 22–52% случаев) (Grossman, 1999; Miller, 2000; Montaner, 2001; Piketty, 2002; Youle, 2002). Прежде всего (и это главное), эти исследования показали, что некоторые больные в состоянии переносить такие сильнодействующие схемы. Тем не менее, многое в этом подходе смущает: сверх-ВААРТ может подойти только очень сознательным и по-настоящему убежденным в ее необходимости больным, и применять ее в обычной практике зачастую невозможно. Важно понимать, что в расширенных схемах лекарственные взаимодействия трудно предсказать, так что по возможности придется опираться на сывороточные концентрации препаратов. В то же время, многие ИП совместимы, поскольку не вступают в значительные взаимодействия и не усиливают побочное действие друг друга (van Heeswijk, 2001; Egon, 2001).

Можно ли еще больше повысить эффективность сверх-ВААРТ, если перед ее началом планомерно прервать лечение? Вполне вероятно.

В исследовании GIGHAART (Katlama, 2002; Katlama, 2004) участвовали больные с богатым анамнезом лечения и тяжелой ВИЧ-инфекцией (число лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл^{-1} , вирусная нагрузка выше $50\,000 \text{ мл}^{-1}$). Путем рандомизации участников распределяли в группы, которым сверх-ВААРТ начинали сразу или после перерыва в 8 недель. Всем 68 больным назначали 7–8 препаратов: 3–4 НИОТ, гидроксимочевину, 1 ННИОТ и 3 ИП (обычно ампренавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир в сочетании с индинавиром, саквинавиром или нелфинавиром). Лечение после перерыва оказалось гораздо эффективнее: через 24 недели в группе прерывавших лечение вирусная нагрузка сократилась на $1,08 \log_{10}$ (в 12 раз), а в другой группе — лишь на $0,29 \log_{10}$ (в 2 раза). Не менее значительным оказался прирост числа лимфоцитов CD4: 51 и 7 мкл^{-1} соответственно. Разница, хотя и не столь заметная, сохранялась и через 48 недель. Многофакторный анализ показал, что на вирусологическую эффективность (сокращение вирусной нагрузки более чем на порядок, то есть более $1 \log_{10}$) влияют следующие факторы (в скобках указан коэффициент): плановый перерыв в лечении (3,2), плановый перерыв в лечении в сочетании с восстановлением дикого штамма ВИЧ (12,4), достаточная минимальная сывороточная концентрация лекарственных средств (5,6) и применение лопинавира (6,0).

Однако исследование GIGHAART не решило всех вопросов. Так, в клиническом испытании CPRC064 разницы между группой непрерывного лечения и группой перерыва перед переходом на резервную терапию (на 4 месяца) выявлено не было (Lawrence, 2003). Правда, исследователей очень смущало то, что у прерывавших лечение больных не только число лимфоцитов CD4 было ниже, но и тяжелые осложнения ВИЧ-инфекции развивались чаще (у 22 из 138 больных по сравнению с 12 из 132). Исследование даже остановили раньше времени. Два других рандомизированных исследования (CCTG 578 и Retrogene) не

обнаружили положительного влияния плановых перерывов в лечении перед началом интенсивной резервной терапии на вирусологические показатели (Haustrup, 2003; Ruiz, 2003).

Что бы ни говорили о сверх- и гипер-ВААРТ, иногда попытки достичь главной цели лечения — снизить вирусную нагрузку до неопределимой — следует оставить. Это прежде всего необходимо, когда, несмотря на прекрасную соблюдаемость режима, единственный результат лечения — его неблагоприятные последствия, обусловленные накоплением побочных эффектов и лекарственными взаимодействиями. Это как раз тот самый случай, когда больше — далеко не всегда лучше. Всегда важно помнить о качестве жизни. В подобных ситуациях разумнее снизить планку и подождать, пока появятся новые возможности лечения (см. ниже). Таких больных следует наблюдать в крупных специализированных центрах, где новые препараты появляются в первую очередь, а врачи обладают опытом применения более мощных схем лечения. Пополнять схему единственным новым препаратом нежелательно: по возможности, новая схема должна содержать не менее двух эффективных препаратов!

Новые средства резервной терапии (типранабир, энфувиртид)

Энфувиртид, зарегистрированный в 2003 году, стал первым представителем группы ингибиторов проникновения. Его эффективность впечатляет даже у больных, которые перепробовали множество стандартных схем ВААРТ, что было показано двумя крупными рандомизированными клиническими испытаниями III фазы (Lalezari, 2003; Lazzarin, 2003). В этой группе больных энфувиртид позволил сократить вирусную нагрузку примерно на порядок. В связи с этим энфувиртид следует рассматривать в качестве средства резервной терапии для всех больных, которым она показана. Подробнее об энфувиртиде можно прочитать в разделе «Группы и описание антиретровирусных средств».

ТМС-114 и типранавир — это новые ИП, которые уже достаточно хорошо разработаны и проявили себя вполне эффективными в отношении штаммов ВИЧ, обладающих множественной лекарственной устойчивостью (см. раздел «АРТ 2005–2006: будущее близкое и далекое»). Много достигнуто и в работе над новыми ННИОТ, такими как ТМС-125. Воспользоваться некоторыми из этих средств можно будет в ближайшие год-два — через программы расширенного доступа и в рамках клинических испытаний III фазы. Больных, нуждающихся в резервной терапии, следует по возможности включать в такие испытания.

Никогда не жалейте времени, чтобы приободрить пациентов, прошедших долгий путь лечения и считающих, что все возможности для них исчерпаны. Очень важно, чтобы эти люди не теряли надежды. Понятия «исчерпанные возможности» в лечении не существует, и для лечения ВИЧ-инфекции это вернее, чем для лечения других заболеваний. Наука постоянно движется вперед, а фармацевтическим компаниям сегодня совершенно ясно, что новые лекарственные средства принесут успех только при условии, что смогут противостоять штаммам ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью. К счастью, больным, за плечами которых 10, 15 или 20 лет борьбы с ВИЧ, не свойственно слишком переживать (как правило, они спокойнее многих молодых врачей, занимающихся лечением ВИЧ-инфекции). Им давно известно, что новые возможности лечения появятся — почти наверняка...

Использование сверхвосприимчивости к ННИОТ

Как ни странно, больные, ранее не получавшие ННИОТ (невирапин или эфавиренз), часто прекрасно реагируют на включающие ННИОТ схемы резервной терапии. Так, в небольшом рандомизированном исследовании (среди 56 не принимавших ННИОТ больных) через 36 недель после добавления невирапина в схему, содержащую два новых НИОТ и нелфинавир, доля участников с вирусной нагрузкой менее 200 мл^{-1} возросла с 22% до 52% (Jensen-Fangel, 2001). В исследовании ACTG 359 после дополнения новой схемы на основе ИП делавирдином частота вирусологического ответа возросла с 18 до 40% (Gulick, 2002).

Объяснение тому — сверхвосприимчивость вируса к ННИОТ. Штамм вируса считается сверхвосприимчивым к препарату, если в тесте на фенотипическую устойчивость 50% подавляющая концентрация данного препарата для этого штамма ниже, чем для дикого штамма. Сверхвосприимчивость ВИЧ, биохимическое обоснование которой до сих пор остается предметом споров, очень редко наблюдается к НИОТ, но достаточно часто — к ННИОТ, причем в основном на фоне устойчивости к НИОТ.

Впервые сверхвосприимчивость ВИЧ к ННИОТ была описана в январе 2000 года (Whitcomb, 2000). Позже этот феномен был подробно изучен в нескольких проспективных исследованиях (Albrecht, 2001; Haustrup, 2002; Katzenstein, 2002; Mellors, 2002). Недавно были опубликованы результаты исследования 17 000 проб крови. У не получавших НИОТ пациентов сверхвосприимчивость к делавирдину, эфавирензу и невирапину встречалась в 5%, 9% и 11% случаев, а у получавших ранее НИОТ — в 29%, 26% и 21%

случаев соответственно (Whitcomb, 2002). По некоторым данным, при сверхвосприимчивости ВИЧ к ННИОТ возрастает вирусологическая эффективность лечения. Так, у 177 больных с богатым анамнезом антиретровирусной терапии (но не получавших ННИОТ) 50% подавляющая концентрация одного или нескольких ННИОТ оказалась сниженной в 29% случаев (Haubrich, 2002). Эффективность лечения новой схемой с ННИОТ была выше у тех из 109 получавших ее больных, у которых имелась сверхвосприимчивость ВИЧ к ННИОТ. У них даже спустя 12 месяцев сокращение вирусной нагрузки было значительнее, чем у больных, не имевших сверхвосприимчивых к ННИОТ штаммов ВИЧ ($1,2 \log_{10}$ по сравнению с $0,8 \log_{10}$), да и число лимфоцитов CD4 тоже было больше.

Недавние исследования показали, что независимым прогностическим фактором для сверхвосприимчивости ВИЧ к ННИОТ служит наличие мутаций устойчивости к НИОТ, особенно в кодонах 215, 208 и 118 (Shulman, 2004). По данным еще одного исследования, основную роль играли мутации в кодонах 41, 184, 210 и 215. Хотя истинная роль и биохимическая природа сверхвосприимчивости ВИЧ к ННИОТ остаются неясными, вывод очевиден: при наличии мутаций устойчивости к НИОТ и в отсутствие мутаций устойчивости к ННИОТ новая схема лечения по возможности должна включать ННИОТ.

Выжидательная тактика и упрощение схемы лечения

Порой даже самая мощная резервная схема не действует. Вирусную нагрузку не удастся снизить до неопределимой, несмотря на присутствие в схеме энфувиртида, лопинавира, второго ИП и других антиретровирусных средств. Что делать в таких случаях? Ответ таков: продолжать лечение пока больной его переносит! Обладающие многими мутациями лекарственной устойчивости штаммы ВИЧ обычно слабее диких — по крайней мере, некоторое время. Следовательно у больных с глубоким иммунодефицитом, из-за которого риск оппортунистических инфекций очень высок, прекращать ВААРТ нельзя. Именно в таких случаях следует делать все возможное, чтобы хотя бы немного сдерживать ВИЧ-инфекцию. Просто ждать, используя пусть и не вполне действенное лечение, — вот тактика, которую следует использовать, чтобы выиграть время, пока не появятся новые препараты. В подобных случаях попытки лечения вовсе не тщетны: не вполне эффективная ВААРТ лучше полного бездействия, а небольшое подавление вирусной нагрузки лучше никакого. Пользу приносит даже незначительное сокращение вирусной нагрузки (Deeks, 2000). В одном крупном когортном исследовании число лимфоцитов CD4 не сокращалось, пока вирусная нагрузка оставалась ниже $10\,000 \text{ мл}^{-1}$ или пока ее сокращение составляло по крайней мере $1,5 \log_{10}$ от исходной для данного пациента (Lederberger, 2004).

Таблица 9.3. Успех выжидательной тактики на протяжении нескольких месяцев: случай из практики

Дата	(ВА)АРТ	Число лимфоцитов CD4, мкл^{-1}	Вирусная нагрузка, мл^{-1}
До 1997 г.	Зидовудин, зидовудин + зальцитабин, зидовудин + диданозин	40 (минимум)	107 000
Март 1997 г.	Зидовудин + ламивудин + саквинавир-ТЖК	84	259 000
Октябрь 1997 г.	Ставудин + ламивудин + саквинавир + не-лфинавир	211	67 000
Июнь 1998 г.	Ставудин + ламивудин + невирапин + индинавир/ритонавир	406	1200
Январь 2000 г.	Зидовудин + ламивудин + абакавир + не-вирапин + индинавир/ритонавир	370	1030
Сентябрь 2000 г.		387	900
Март 2002 г.	Зидовудин + ламивудин + абакавир + те-нофовир + невирапин + индина-вир/ритонавир	429	3350
Сентябрь 2002 г.	Ставудин + диданозин + ламивудин + не-вирапин + лопинавир/ритонавир	283	5000
Ноябрь 2002 г.*		348	7600
Январь 2003 г.		315	16 400
Февраль 2003 г.	Зидовудин + ламивудин + абакавир	379	6640
Май 2003 г.		241	2400
Ноябрь 2004 г.		304	9100

* Исследование лекарственной устойчивости показало наличие более 20 мутаций; генотипическая устойчивость имела-сь ко всем исследованным препаратам. Больной всегда строго соблюдал режим лечения, и сывороточные концен-трации лекарственных средств всегда были достаточными.

Важнейший вопрос: насколько интенсивно надо продолжать лечение? Некоторые средства, безусловно, лучше отменить. Так, если выявлены мутации устойчивости к ННИОТ, то, например, невирапин или эфавиренз следует отменить, поскольку такие мутации не влияют на способность ВИЧ к репродукции (Piketty, 2004). А как поступать с ИП? В феврале 2003 года внимание специалистов привлекли первые результаты небольшого пилотного исследования посвященного этому вопросу. Было показано: если неэффективную схему лечения нечем заменить, то ее можно упростить, (Deeks, 2003). В этом исследовании 15 больных, у которых текущая схема была неэффективна, а прочие возможности ВААРТ были исчерпаны, прекратили прием ИП и продолжили лечение только НИОТ. Через 24 недели только у двоих из 15 больных вирусная нагрузка возросла больше, чем на $0,5 \log_{10}$. В табл. 9.3 представлены результаты успешного применения этого подхода на протяжении нескольких месяцев у одного из наших пациентов (сейчас мы ведем несколько таких больных). Исследования лекарственной устойчивости, проведенные спустя примерно год, как и в исследовании Deeks, показали, что множественная лекарственная устойчивость вируса осталась без изменений. Таким образом, в некоторых случаях выжидательная тактика с использованием упрощенной схемы из НИОТ представляется приемлемой, по крайней мере в течение некоторого времени. Однако почему это так, до сих пор не понятно.

Еще один новый подход был изучен в Италии. В исследование было включено 50 больных с вирусной нагрузкой не ниже 1000 мл^{-1} и числом лимфоцитов CD4 не менее 500 мкл^{-1} , которые получали схему, содержащую ламивудин, и у которых была выявлена мутация M184V (Castagna, 2004). После рандомизации больные либо полностью прерывали лечение, либо продолжали принимать только ламивудин (300 мг/сутки). Основанием для такого подхода послужил тот факт, что мутация M184V снижает способность ВИЧ к репродукции. Так и случилось: у получавших ламивудин пациентов и прирост вирусной нагрузки был гораздо меньшим ($0,6 \log_{10}$ в отличие от $1,2 \log_{10}$), и число лимфоцитов CD4 сократилось далеко не так значительно (на 73 мкл^{-1} в отличие от 153 мкл^{-1}). У все получавших ламивудин мутация M184V сохранилась, а других мутаций устойчивости не сформировалось. У тех же, кто полностью прерывал лечение, напротив, наблюдался рост численности дикого штамма ВИЧ.

Практические советы по резервной терапии

3. Первый вопрос: какие препараты, с каким эффектом и как долго получал больной? Если ответ не ясен, проведите исследования на лекарственную устойчивость (но только не на фоне перерыва в лечении!).
4. Ответив на первый вопрос, приступайте к подбору схемы. Включите в нее как можно больше новых лекарственных средств, но помните о побочных эффектах!
5. Не медлите с заменой схемы лечения, иначе вирус успеет приобрести новые мутации лекарственной устойчивости! Помните: чем выше вирусная нагрузка при переходе на новую схему лечения, тем ниже вероятность успеха.
6. Используйте лопинавир/ритонавир! Подумайте о назначении энфувиртида и двойных комбинаций ИП.
7. Принимал ли больной ННИОТ? Если нет — пора! Если да и к ним имеется устойчивость, отмените ННИОТ!
8. Прежде чем назначить резервную схему, подумайте о плановом перерыве в лечении (если число лимфоцитов CD4 и анамнез позволяют).
9. Не требуйте от больных слишком много! Сверх- или гипер-ВААРТ подойдет не каждому.
10. Подбадривайте больного! Скоро можно будет назначать ТМС-114, типранавир и ТМС-125, а понятие «исчерпанные возможности» к лечению неприменимо. Обычно можно занять выжидательную позицию, пока не появятся новые методы лечения.
11. Не спешите назначить единственный новый препарат (особенно энфувиртид!) — дождитесь хотя бы еще одного, если состояние больного и число лимфоцитов CD4 позволяют.
12. Не позволяйте дикому штамму ВИЧ получить преимущество! Если других возможностей лечения нет, продолжайте лечение «неудачной» схемой, пусть и в упрощенном виде.

Все имеющиеся на сегодня данные получены в исследованиях среди небольшого числа пациентов, и вполне понятно, что многие специалисты относятся к выжидательной тактике и упрощению ВААРТ весьма скептически. Нас же прежде всего интересует, как долго эти методы способны приносить пользу. В связи с этим мы рекомендуем регулярно и часто определять число лимфоцитов CD4. Как бы то ни бы-

ло, если эффективность описанных методов будет подтверждена крупными клиническими испытаниями, они станут крайне привлекательными.

Упрощенные схемы из одних НИОТ не только лучше переносятся и просты в применении, но и не способствуют отбору новых мутантных штаммов, обладающих устойчивостью к ИП или ННИОТ. Следовательно, не будет создано помех к назначению таких лекарственных средств, как типранавир и ТМС-114, эффективность которых в схемах резервной терапии вовсе не безгранична. По тем же соображениям ННИОТ следует отменять немедленно, поскольку мутации устойчивости к ННИОТ репродуктивную способность ВИЧ не снижают, а вот лишит возможности в дальнейшем использовать новые ННИОТ (в частности, ТМС-125) они могут.

Литература

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med*, 2001. 345:398-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
2. Back D, Khoo S, Gibbons S. The role of therapeutic drug level monitoring in clinical practice. Abstract S20, 9th CROI, 2002, Seattle, USA.
3. Battgay M, Harr T, Sponagel L. Salvage treatment against HIV. *Ann Med*, 1999, 31:253-260. <http://amedeo.com/lit.php?id=10480756>
4. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *JID*, 2002, 185:599-607. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865416>
5. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *AIDS*, 2002, 16:2081-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370509>
6. Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady-state pharmacokinetics of saquinavir hard-gel/ritonavir/fosamprenavir in HIV-1-infected patients. *J AIDS*, 2004, 37:1376-1384. <http://amedeo.com/lit.php?id=15483467>
7. Boffito M, Kurowski M, Kruse G, et al. Atazanavir enhances saquinavir hard-gel concentrations in a ritonavir-boosted once-daily regimen. *AIDS*, 2004, 18:1291-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15362661>
8. Castagna A, Danise A, Carini E, et al. E-184V. Pilot study to evaluate immunological response to lamivudine monotherapy vs treatment interruption in failing HIV-1 infected subjects, harbouring the M184V mutation. Abstract WeOrB1286, 15th Int Conf AIDS, 2004, Bangkok.
9. Chavanet P, Piroth L, Grappin M, et al. Randomized salvage therapy with saquinavir-ritonavir versus saquinavir-nelfinavir for highly protease inhibitor-experienced HIV-infected patients. *HIV Clin Trials*, 2001, 2:408-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=11673815>
10. Cohen C, Mogyros M, Sands M, et al. TIDBID study: FORTOVASE (FTV) TID regimen compared to FTV BID or FTV + NFV BID regimens in HIV-1-infected patients. Abstract 508, 39th ICAAC, 1999, San Francisco.
11. Corbett AH, Davidson L, Park JJ, et al. Dose separation strategies to overcome the pharmacokinetic interaction of a triple protease inhibitor regimen containing fosamprenavir lopinavir, and ritonavir. Abstract 611, 11th CROI, 2004, San Francisco.
12. Corbett AH, Eron JJ, Diebold M, et al. A triple protease inhibitor (PI) salvage regimen of amprenavir + saquinavir + minidose ritonavir: steady state pharmacokinetics and initial RNA and CD4 response. Abstract TuPeB4464, XIV Int AIDS Conf, 2002, Barcelona.
13. De Luca A, Baldini F, Cingolani A, et al. Deep salvage with amprenavir and lopinavir/ritonavir: correlation of pharmacokinetics and drug resistance with pharmacodynamics. *J AIDS* 2004, 35:359-366.
14. Deeks SD. When to switch antiretroviral therapy. Abstract 188, 10th CROI, 2003, Boston. <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=4026>
15. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *JID*, 2000, 181:946-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720517>
16. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS*, 1998, 12:F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>
17. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS*, 1999, 13:F35-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397555>
18. DeJesus E, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens: 48-week results from BMS A1424-045. Abstract 547, 11th CROI, 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/547.htm>
19. Elston RC, Yates P, Tisdale M, et al. GW433908 (908)/ritonavir (r): 48-week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. Abstract MoOrB1055, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
20. Eron JJ, Haubrich R, Lang W, et al. A phase II trial of dual protease inhibitor therapy: amprenavir in combination with indinavir, nelfinavir, or saquinavir. *J AIDS*, 2001, 26:458-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11391165>
21. Fätkenheuer G, Hoetelmans RM, Hunn N, et al. Salvage therapy with regimens containing ritonavir and saquinavir in extensively pre-treated HIV-infected patients. *AIDS*, 1999, 13:1485-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10465071>
22. Ford J, Boffito M, Wildfire A, et al. Effect of atazanavir on intracellular and plasma pharmacokinetics of saquinavir and ritonavir administered once daily in HIV infected patients. Abstract PL6.3, 7th Int Congress Drug Ther HIV Inf, 2004, Glasgow.
23. Ghani AG, Kwong G, Le Fevre AM, et al. Are those failing first-line HAART therapy containing nelfinavir less likely to fail second-line PI-containing HAART? Abstract 7/3, 9th EACS, 2003, Warsaw, Poland.
24. Grossman H, Frechette G, Reyes F. Mega-HAART: complex protective regimens for HAART failure. *Antiviral Therapy*, 1999, 4 (Supplement 1): Abstract 23, 2nd Int Workshop Salvage Ther HIV Inf, 1999, Toronto.
25. Guiard-Schmid JB, Poirier JM, Meynard JL, et al. High variability of plasma drug concentrations in dual protease inhibitor regimens. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47:986-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=12604531>
26. Gulick RM, Hu XJ, Fiscus SA, et al. Durability of response to treatment among antiretroviral-experienced subjects: 48-week results from ACTG Protocol 359. *JID*, 2002, 186:626-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12195349>
27. Haas DW, Zala C, Schrader S, et al. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *AIDS*, 2003, 17:1339-49.
28. Hall CS, Raines CP, Barnett SH, et al. Efficacy of salvage therapy containing ritonavir and saquinavir after failure of single protease inhibitor-containing regimens. *AIDS*, 1999, 13:1207-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=10416524>

29. Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. *JAMA*, 2002, 288:169-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095381>
30. Haubrich R, Best B, Miller C, et al. Response to LPVr in experienced patients: effect of a treatment interruption. Abstract 565, 10th CROI 2003, Boston. <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1311>
31. Haubrich RH, Kemper CA, Hellmann NS, et al. The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor hypersusceptibility: a prospective cohort analysis. *AIDS*, 2002, 16:F33-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782591>
32. Hellinger J, Morris AB, Piscitelli S, et al. Pilot study of saquinavir-SGC (Fortovase, SQV) 1000mg twice daily and lopinavir/ritonavir (Kaletra, LPV/r) in protease inhibitor-experienced HIV+ individuals: dose escalation and combined normalized inhibitory quotient (cNIQ). Abstract 451, 9th CROI, 2002, Washington.
33. Isaac A, Taylor S, Cane P, et al. Lopinavir/ritonavir combined with twice-daily 400 mg indinavir: pharmacokinetics and pharmacodynamics in blood, CSF and semen. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54:498-502. <http://amedeo.com/lit.php?id=15254024>
34. Jensen-Fangel S, Thomsen HF, Larsen L, et al. The effect of nevirapine in combination with nelfinavir in heavily pretreated HIV-1-infected patients: a prospective, open-label, controlled, randomized study. *J AIDS*, 2001, 27:124-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11404533>
35. Kashuba DM, Tierney C, Downey GF, et al. Combining GW433908 (Fosamprenavir, 908) with lopinavir/ritonavir (LPV/R) in HIV-1 infected adults results in substantial reductions in amprenavir (APV) and LPV concentrations: pharmacokinetic (PK) results from adult ACTG protocol A5143. Abstract 855, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
36. Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, et al. Benefits of treatment interruption in patients with multiple therapy failures, CD4 cells <200/mm³ and HIV RNA >50 000 cp/ml. Abstract 5887, XIV Int AIDS Conf, 2002, Barcelona.
37. Katlama C, Dominguez S, Gourlain K, et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS* 2004, 18:217-26. <http://amedeo.com/p2.php?id=15075539&s=hiv>
38. Katzenstein D, Bosch RJ, Wang N, et al. Baseline phenotypic susceptibility and virologic failure over 144 weeks among nucleoside RT inhibitor experienced subjects in ACTG 364. Abstract 591, 9th CROI, 2002, Seattle, USA.
39. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol*, 2001, 75:7462-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462018>
40. Khanlou H, Farthing C. Favorable interaction between atazanavir and fosamprenavir with and without ritonavir in the treatment of HIV-infected patients. Abstract P288, 7th Int Congress Drug Ther HIV Inf, 2004, Glasgow.
41. Khanlou H, Graham E, Farthing C. Drug interactions between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. *AIDS*, 2002, 16:797-798.
42. Klein C, Bertz R, Ashbrenner E, et al. Assessment of the multiple-dose pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with nelfinavir. Abstract 536, 10th CROI, 2003, Boston.
43. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*, 2003, 348:2175-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12637625>
44. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. *N Engl J Med*, 2003; 349:837-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12944569>
45. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*, 2003; 348:2186-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=12773645>
46. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*, 2004, 364:51-62.
47. Leen CS et al. Pharmacokinetics of indinavir when co-administered with tipranavir/ritonavir. Abstract 299, 7th Int Congress Drug Ther HIV Inf, 2004, Glasgow.
48. Loutfy M, Raboud J, Thompson C, et al. Clinical impact of double protease inhibitor boosting with lopinavir/ritonavir and amprenavir as part of salvage antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*, 2003, 4:301-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=14583846>
49. Masquelier B, Breilh D, Neau D, et al. HIV-1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46:2926-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=12183249>
50. Mauss S, Schmutz G, Kuschak D. Unfavourable interaction of amprenavir and lopinavir in combination with ritonavir? *AIDS*, 2002, 16:296-297.
51. Mauss S, Scholten S, Wolf E, et al. A prospective, controlled study assessing the effect of lopinavir on amprenavir concentrations boosted by ritonavir. *HIV Med*, 2004, 5:15-7.
52. Mellors J, Bennett FVK, Hellmann NS, et al. Efavirenz hypersusceptibility improves virologic response to multidrug salvage regimens in ACTG 398. Abstract 45, 9th CROI, 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/12985.htm>
53. Miller V, Cozzi-Lepri A, Hertogs K, et al. HIV drug susceptibility and treatment response to mega-HAART regimen in patients from the Frankfurt HIV cohort. *Antivir Ther*, 2000, 5:49-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=10846593>
54. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS*, 2001, 15:201-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216928>
55. Molina J, Marcelin AG, Pavie J, et al. Didanosine (ddI) in treatment-experienced HIV-infected patients: results from a randomized double-blind study (A1454-176 Jaguar). Abstract 447, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
56. Molla A, Mo H, Vasavanonda S, Han L, et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46:2249-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=12069982>
57. Montaner JS, Harrigan PR, Jahnke N, et al. Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *AIDS*, 2001, 15:61-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192869>
58. Paredes R, Puig T, Arno A, et al. High-dose saquinavir plus ritonavir: long-term efficacy in HIV-positive protease inhibitor-experienced patients and predictors of virologic response. *J AIDS*, 1999, 22:132-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10843526>
59. Piketty C, Race E, Castiel P, et al. Phenotypic resistance to protease inhibitors in pts who fail on HAART predicts the outcome at 48 weeks of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz. *AIDS*, 2002, 14:626-8.
60. Piketty C, Gerard L, Chazallon C, et al. Virological and immunological impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor withdrawal in HIV-infected patients with multiple treatment failures. *AIDS*, 2004, 18:1469-71. <http://amedeo.com/p2.php?id=15199325&s=hiv>
61. Raguin G, Chene G, Morand-Joubert L, et al. Salvage therapy with lopinavir/ritonavir, amprenavir + an additional boost with ritonavir: 1-year results of Puzzle 1-ANRS 104 study. Abstract 585, 2nd IAS, 2003; Paris.

62. Raguin G, Chene G, Morand-Joubert L, et al. Salvage therapy with amprenavir, lopinavir and ritonavir 200 mg/d or 400 mg/d in HIV-infected patients in virological failure. *Antivir Ther*, 2004, 9:615-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=15456093>
63. Ribera E, Lopez RM, Diaz M, et al. Steady-state pharmacokinetics of a double-boosting regimen of saquinavir soft gel plus lopinavir plus minidose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48:4256-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=15504850>
64. Riddler SA, Havlir D, Squires KE, et al. Coadministration of indinavir and nelfinavir in human immunodeficiency virus type 1-infected adults: safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46:3877-3882. <http://amedeo.com/lit.php?id=12435691>
65. Rottmann C et al. Atazanavir/ritonavir/saquinavir without any other antiretroviral drugs in protease inhibitor experienced patients with no reverse transcriptase inhibitor options: a 24 week cohort analysis. Abstract P21, 7th Int Congress Drug Ther HIV Inf, 2004, Glasgow.
66. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, et al. Role of structured treatment interruption before a five-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis*, 2003, 188:977-985. <http://amedeo.com/lit.php?id=14513417>
67. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of HIV protease inhibitors used in combination with amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45:3663-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11709366>
68. Schranz J, Fessel WJ. Crixivan-Viracept double PI study (protocol 079): indinavir-nelfinavir + d4T/3TC bid vs indinavir q8h + d4T/3TC. Abstract TuPeB3221, XIII Int AIDS Conf, 2000, Durban, South Africa.
69. Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW, et al. Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. *AIDS*, 2004, 18:1781-5. <http://amedeo.com/p2.php?id=15316338&s=hiv>
70. Staszewski S, Dauer B, Carlebach A, et al. The LOPSAQ salvage study: 48 week analysis of the full cohort treated with lopinavir (LPV/r) plus saquinavir (SQV) without any additional antiretroviral (ART) therapy. Abstract, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
71. Staszewski S, Dauer B, Gute P, et al. The CrixLop Cohort Study: preliminary results from a salvage study of HIV-positive patients treated with indinavir (IDV) and lopinavir/ritonavir (LPV/r) without the addition of reverse transcriptase inhibitors (RTI). Abstract H-853, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
72. Stephan C, Hentig N, Kourbeti I, Dauer B, et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir. *AIDS*, 2004, 18:503-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090803>
73. Taburet AM, Raguin G, Le Tiec C, et al. Interactions between amprenavir and the lopinavir-ritonavir combination in heavily pretreated patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 75:310-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=15060509>
74. Tebas P, Patick AK, Kane EM, et al. Virologic responses to a ritonavir-saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *AIDS*, 1999, 13:F23-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202820>
75. Tozzi V, Zaccarelli M, Narciso P, et al. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase potentially associated with hypersusceptibility to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors: effect on response to efavirenz-based therapy in an urban observational cohort. *J Infect Dis*, 2004, 189:1688-95.
76. Van Heeswijk RP, Veldkamp A, Mulder JW, et al. Combination of protease inhibitors for the treatment of HIV-1-infected patients: a review of pharmacokinetics and clinical experience. *Antivir Ther*, 2001, 6:201-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782591>
77. Von Hentig N, Dauer B, Moesch M, et al. Indinavir plasma exposure is not affected by ritonavir/lopinavir co-administration in a boosted double PI-only therapy regimen. Abstract F2/4, 9th EACS, 2003, Warsaw, Poland
78. Walmsley S, Leith J, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir (TPV/r) alone or in combination with saquinavir (SQV), amprenavir (APV), or lopinavir (LPV): Interim analysis of B1182.51. Abstract WeOrB1236, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
79. Whitcomb JM, Deeks S, Huang W. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI, 2000, San Francisco, USA. <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/234.htm>
80. Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. *AIDS*, 2002, 16:F41-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370521>
81. Wire MB, Naderer OJ, Masterman AL, Lou Y, Stein D. The pharmacokinetic interaction between GW433908 and lopinavir/ritonavir (APV 10011 and APV 10012). Abstract 612, 11th CROI, 2004, San Francisco.
82. Youle M, Tyrer M, Fisher M, et al. Brief report: two-year outcome of a multidrug regimen in patients who did not respond to a protease inhibitor regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 29:58-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782591>
83. Zala C, Patterson P, Coll P, et al. Virological response and safety at 48 weeks of double boosted protease inhibitors with lopinavir/r plus either saquinavir or amprenavir in heavily pretreated HIV infected patients. Abstract 4492, XIV Int AIDS Conf, 2002, Barcelona, Spain.

10. Когда прерывать ВААРТ?

Современный взгляд на перерывы ВААРТ

К. Хоффман, Ф. Малкахи

Пожалуй, в последние годы ни одна тема не вызывала столь жарких споров среди специалистов в области ВИЧ-инфекции, как перерывы ВААРТ. Однако при обсуждении преимуществ и недостатков данного подхода зачастую возникает путаница, обусловленная смешением таких разных понятий, как:

- плановый перерыв в лечении;
- плановая прерывистая терапия;
- передышка от лечения;
- нерегулярный прием препаратов;
- прекращение лечения.

Причины и цели перерывов в лечении различаются чрезвычайно. Приводя доводы в пользу или против них, следует прежде всего четко представлять, почему их делают:

- по просьбе пациента;
- из стремления улучшить соблюдение и поддержать больного (отмена «пожизненного приговора»);
- с целью смягчить отдаленные побочные эффекты;
- по иммунологическим соображениям;
- в рамках резервной терапии.

Очень важно понимать, что в большинстве случаев перерывы в лечении происходят без ведома врача. Уже поэтому изучать их роль и последствия важно — как бы мы к ним не относились. Врач, категорически отрицающий возможность перерывов в лечении, оторван от реальности. В данном разделе изложены самые современные сведения о перерывах в лечении. Вся информация касается только хронической ВИЧ-инфекции (о ведении больных в острой фазе ВИЧ-инфекции см. гл. «Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции»).

Как перерывы в лечении влияют на вирусную нагрузку и число лимфоцитов CD4?

Через несколько недель после перерыва в лечении вирусная нагрузка почти всегда возрастает, даже если несколько лет до этого она была неопределимой (Davey, 1999; Chun, 2000). Обычно она определяется уже через 10–20 дней (Davey, 1999; Harrigan, 1999; Garcia, 1999). Время, за которое вирусная нагрузка плазмы возрастает вдвое, составляет примерно 1,6–2,0 дня. В других органах и тканях (например, в ЦНС) вирусная нагрузка растет так же быстро (Garcia, 1999; Neumann, 1999). По-видимому, это справедливо и для спермы, и для влагалищной слизи, поэтому больных следует предупреждать о повышении риска передачи ВИЧ.

Иногда резкий скачок вирусной нагрузки отмечается сразу после перерыва в лечении (De Jong, 1997; Birk, 2001). Всего через несколько недель вирусная нагрузка возвращается к исходному уровню, наблюдавшемуся до лечения (Natano, 2000). Безусловно, источником столь стремительного пополнения численности ВИЧ служат не латентные вирусы из резервуаров, а некие другие популяции (Chun, 2000; Ho, 2000; Imamichi, 2001).

Иммунологические последствия перерывов в лечении тоже бывают весьма неблагоприятными. Вскоре число лимфоцитов CD4 становится таким же, каким было до лечения. По данным исследования среди 68 больных, расчетное время возвращения числа лимфоцитов CD4 к уровню, наблюдавшемуся до начала ВААРТ, составило всего 25 недель (Phillips, 2001). У разных больных число лимфоцитов CD4 сокращается с разной скоростью, иногда на 200–300 мкл⁻¹ за несколько недель. Чем быстрее этот показатель рос на фоне ВААРТ и чем выше он стал, тем быстрее он падает после прекращения приема препаратов (Sabin, 2001; Tebas, 2002). Важную роль играет также минимальное число лимфоцитов CD4 у данного

пациента — чем меньше оно было, тем быстрее оно сокращается (Maggiolo, 2004). Имеет значение и возраст пациента: у пожилых вероятность тяжелых последствий для иммунной системы выше. Восполнить потерю в числе лимфоцитов CD4 столь же быстро обычно не удается. В проспективном контролируемом исследовании были продемонстрированы явные неблагоприятные последствия перерыва в лечении. Через 18 месяцев у больных прерывавших лечение, число лимфоцитов CD4 было меньше, чем у пациентов с аналогичными данными, но лечившихся непрерывно, в среднем на 120 мкл^{-1} (Jaeger, 2002).

Неблагоприятные последствия: лекарственная устойчивость, ухудшение состояния, СПИД

Лекарственной устойчивости следует ожидать во всех случаях, когда сывороточная концентрация препаратов не достаточно высока, чтобы препятствовать репликации вируса, и когда у мутантных штаммов появляются преимущества перед дикими. Следовательно, риск лекарственной устойчивости особенно велик в период выведения препаратов из организма (сывороточная концентрация препаратов падает, репродукция вируса усиливается) и при возобновлении лечения (сывороточная концентрация препаратов растет, но репродукция вируса еще продолжается).

В то же время, вероятность лекарственной устойчивости после однократного перерыва в лечении не всегда велика. Об этом свидетельствуют данные одного из первых исследований, посвященных изучению перерывов в лечении, — французского исследования COMET, полученные в 1999 году. У 10 больных во время перерыва в лечении лекарственная устойчивость не развилась и после возобновления терапии вирусную нагрузку удалось без труда снизить (Neumann, 1999). Тем не менее, пока нельзя с уверенностью сказать, приводят ли подобные перерывы к появлению устойчивых мутантных штаммов. Вполне вероятно, что такие штаммы в действительности появляются, но им просто требуется время, чтобы получить численное преимущество перед диким штаммом. Математические модели показывают, что, по крайней мере теоретически, этот риск достаточно высок, особенно если вирусная нагрузка за время перерыва успела существенно возрасти (Dorman, 2000; Bonhoeffer, 2000).

Повторные перерывы в лечении, судя по всему, гораздо опаснее. Несколькими исследованиями показано, что они прежде всего чреваты устойчивостью к ННИОТ и ламивудину (Metzner, 2000; Martinez-Picado, 2002; Schweighardt, 2002). Вероятно, особенно высокий риск лекарственной устойчивости влечет плановая прерывистая терапия по жесткому графику (Ananworanich, 2003; Dybul, 2003; Yerli, 2003; см. также ниже).

В табл. 10.1. представлен случай из практики: пациент в хорошем состоянии прервал лечение на несколько недель. По-видимому, он не раз прерывал и возобновлял ВААРТ, что в конце концов и привело к развитию лекарственной устойчивости.

Таблица 10.1. Развитие лекарственной устойчивости в результате повторных перерывов в лечении: случай из практики*

Дата	ВААРТ, примечания	Число лимфоцитов CD4, мкл^{-1}	Вирусная нагрузка, мл^{-1}
Июнь 1997 г.	Зидовудин + ламивудин + саквинавир	288	67 000
Октябрь 1999 г.	ВААРТ прервана, самочувствие хорошее	540	< 50
Декабрь 1999 г.	Выявлен тиреотоксикоз (диффузный токсический зоб)	400	63 000
Январь 2000 г.	Зидовудин + ламивудин + невирапин (+ карбимазол)	260	74 000
Февраль 2000 г.	Анемия (уровень гемоглобина 7,3 г%) ВААРТ вновь прервана	347	1500
Март 2000 г.	Ставудин + ламивудин + невирапин (+ карбимазол)		
Апрель 2000 г.	Лекарственная устойчивость: мутации K103N и M184V	360	2400

*Во время первого перерыва ВААРТ у больного развилось аутоиммунное заболевание щитовидной железы — диффузный токсический зоб. Было назначено лечение, в результате которого при возобновлении ВААРТ развилась тяжелая анемия, и ВААРТ вновь пришлось прервать. В итоге развилась устойчивость к ННИОТ и ламивудину. Аутоиммунные нарушения в связи с перерывом ВААРТ ранее не описывались.

Часто наблюдаемый резкий подъем вирусной нагрузки иногда сопровождается картиной ретровирусного синдрома. Его проявления напоминают острую лихорадочную фазу ВИЧ-инфекции: увеличение лимфоузлов, лихорадка, слабость и общее недомогание (Colven, 2000; Kilby, 2000; Zeller, 2001). Кроме того, имеются сообщения о развитии тромбоцитопении на фоне перерывов в ВААРТ (Ananworanich, 2003).

При условии умеренного повреждения иммунной системы риск СПИДа в результате однократного перерыва в лечении невелик. По данным швейцарского когортного исследования, риск прогрессирования ВИЧ-инфекции не возрастает (Taffe, 2002). Мы наблюдали 127 больных, прервавших лечение: через 18 месяцев риск СПИДа у них был таким же, как в контрольной группе из 252 участников с соответствующими данными (Jaeger, 2002). Следует, однако, отметить, что у большинства наблюдаемых больных число лимфоцитов CD4 было достаточно высоким и стабильным. Судя по всему, на фоне глубокого иммунодефицита риск СПИДа в результате перерыва ВААРТ выше. В небольшом исследовании среди больных с выраженным иммунодефицитом было отмечено несколько случаев СПИД-индикаторных заболеваний после перерыва в лечении (Deeks, 2001). К такому же неутешительному выводу пришло исследование CPRC064. В нем участвовали 270 больных, у которых ВИЧ обладал множественной лекарственной устойчивостью, а число лимфоцитов CD4 в основном было крайне низким (в среднем 144 мкл^{-1}) (Lawrence, 2003). Путем рандомизации было создано две группы: в экспериментальной больные прерывали лечение перед переходом на резервную терапию, в контрольной лечились непрерывно. За период наблюдения, который составил почти 12 месяцев, в экспериментальной группе число случаев СПИД-индикаторных заболеваний было гораздо выше, чем в контрольной (17 и 5 соответственно). Исследование вскоре остановили. Многофакторный анализ показал, что прогноз СПИДа и смерти зависел от двух факторов: перерыв в лечении (относительный риск 2,74; 95% доверительный интервал: 1,25–5,98) и число лимфоцитов CD4 в момент прекращения лечения — сокращение показателя на каждые 50 мкл^{-1} сопровождалось повышением риска на 1,38 (1,11–1,72). Более половины случаев СПИД-индикаторных заболеваний (в основном это были кандидозный эзофагит и пневмоцистная пневмония) развилось у больных с числом лимфоцитов CD4 менее 50 мкл^{-1} . Это исследование ясно показало, что СПИД во время длительных, в несколько месяцев, перерывов в лечении прежде всего угрожает больным с глубоким иммунодефицитом. Таким больным лечение прерывать не следует.

Плановый перерыв в лечении по просьбе пациента либо с целью смягчить побочные эффекты

Перерыв в лечении нередко оказывает благотворное психологическое действие (Tuldra, 2001). Многим передышка от постоянного, пожизненного лечения позволяет прийти в себя. Пожелание больного на время остановить терапию следует воспринимать всерьез. Скорее всего, большинство из тех, кто просит прервать лечение, рано или поздно сделают это, так пусть это будет запланировано!

Что можно сказать о побочных эффектах? Гиперлипотеидемия (повышенный уровень холестерина, триглицеридов) после перерыва достаточно быстро исчезает (Hatano, 2000; Jaeger, 2002). Однако риск сердечно-сосудистых нарушений временная отмена препаратов вряд ли способна снизить — не так значительно сокращается побочное действие.

Лактацидоз и повышение активности печеночных ферментов (γ ГТ) после отмены препаратов тоже исчезают (Jaeger, 2002). У многих больных вскоре нормализуется общее состояние — проходят утомляемость и слабость. Одно исследование показало, что перерывы в лечении позволяют восстановиться ДНК митохондрий (Cote, 2002). Подвергается ли обратному развитию липодистрофия, пока не ясно. Известно, что после коротких перерывов морфологические изменения остаются (Hatano, 2000). Нельзя быть уверенным, что они исчезнут при длительном перерыве. Мы наблюдаем больного, которому лечение было начато во время сероконверсии; через полтора года у него появился бычий горб (отложение жира в области плечевого пояса), который сохраняется по сей день — после четырехлетнего перерыва в лечении.

Плановый перерыв в лечении по иммунологическим соображениям

Пожалуй, нет больного, который был бы столь же знаменит, как лечившийся несколько лет назад в одной частной клинике Берлина пациент, мужчина гомосексуальной ориентации. Он начал ВААРТ (дидазозин + индинавир + гидроксимочевина), когда вирусная нагрузка у него составляла около $80\,000 \text{ мл}^{-1}$. Очень скоро она стала неопределимой. Через 176 дней по ряду причин и после двух кратковременных перерывов ВААРТ была прекращена. Поразительно, но даже без антиретровирусных препаратов у этого больного вирусная нагрузка оставалась неопределимой дольше пяти лет. Вирус по-прежнему обнаруживался в лимфатических узлах, так что о полном излечении речи нет, однако иммунная система этого больного, известного в кругу специалистов как «берлинский пациент» (Liszewicz, 1999), оказалась спо-

собна сдерживать ВИЧ-инфекцию. Что же этому способствовало? Раннее начало лечения? Применение гидроксимочевины? Перерывы в лечении? Честно говоря, даже сегодня ответа не знает никто. Возможно, объяснение вовсе иное: вполне вероятно, что на течение болезни повлияли некие, пока не известные, факторы, присущие организму данного пациента, а ВААРТ, перерывы в лечении и гидроксимочевина тут вовсе не при чем. Как бы то ни было, плановые перерывы в лечении активно изучались среди больных с острой ВИЧ-инфекцией (см. гл. «Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции»).

Попытки улучшить специфический иммунный ответ с помощью перерывов в лечении при хронической ВИЧ-инфекции потерпели неудачу. Правдоподобной выглядит так называемая теория «иммунизации изнутри»: кратковременные скачки вирусной нагрузки могут закреплять специфический иммунный ответ, ослабленный на фоне ВААРТ в результате подавления ВИЧ.

Несколько прошедших в 2000–2001 годах исследований показали, что перерывы в лечении действительно могут быть успешными: время до нового повышения вирусной нагрузки продлевалось или скорость роста вирусной нагрузки сокращалась, а показатели специфического иммунного ответа, опосредованного лимфоцитами CD4 и CD8, при этом измеримо улучшались (Haslett, 2000; Garcia, 2001; Lori, 2000; Ortiz, 1999; Papasavvas, 2000; Ruiz, 2003). Следует, однако, отметить, что почти во всех этих исследованиях участвовали 2–6 больных, а контрольная группа отсутствовала. Не было ли желаемое принято за действительное?

Полноценному испытанию плановые перерывы в лечении были подвергнуты в испано-швейцарском исследовании SSITT (Oxenius, 2002; Fagard, 2003). На протяжении четырех 10-недельных циклов наблюдали 133 пациентов: 8 недель участники получали ВААРТ, а затем на 2 недели ее прерывали. После этого ВААРТ отменяли окончательно. В качестве критерия успеха лечения была принята вирусная нагрузка ниже 5000 мл⁻¹ через 52 недели. Этот результат был зарегистрирован у 21 из 99 участников, правда у 5 из них вирусная нагрузка была низкой и до начала ВААРТ. Важнее другое: ни у одного из 32 больных с исходной вирусной нагрузкой выше 60 000 мл⁻¹ она не стала меньше 5000 мл⁻¹. Это первое крупное исследование среди больных с хронической ВИЧ-инфекцией ясно показало: снизить вирусологическую контрольную точку с помощью плановых перерывов в лечении удастся лишь в редких случаях, причем в основном при исходно невысокой вирусной нагрузке. Кроме того, при хронической ВИЧ-инфекции, в отличие от острой, положительный эффект плановых перерывов в лечении на специфический иммунитет маловероятен. Таким образом, исследование SSITT окончательно подтвердило: прерывать лечение только по иммунологическим соображениям не оправдано и опасно.

Плановый перерыв в лечении при множественной лекарственной устойчивости

При множественной лекарственной устойчивости перерыв в лечении, как правило, способствует постепенному росту популяции дикого штамма ВИЧ и восстановлению восприимчивости к лекарственным средствам. В связи с этим исследовать лекарственную устойчивость на фоне перерыва в лечении не стоит, поскольку уже через 2 недели после отмены препаратов мутантные штаммы в крови не определяются (Devereux, 1999).

Популяция дикого штамма ВИЧ особенно быстро получает преимущество при легком иммунодефиците. На более поздних стадиях болезни и после длительного лечения это происходит медленнее (Miller, 2000; Izoret, 2000). Первыми исчезают устойчивые к ИП штаммы, а вот штаммы с устойчивостью к ННИОТ сохраняются дольше всего. По-видимому, мутации устойчивости к ННИОТ наименее вредны для самого ВИЧ (Deeks, 2001; Birk, 2001). Перерыв в лечении, вероятно, просто позволяет диким штаммам подавить мутантные, а после возобновления лечения мутантные штаммы вновь получают преимущество (Delaugette, 2001). Описано всего несколько случаев явного и полного искоренения штаммов ВИЧ с мутациями лекарственной устойчивости. Например, имеется сообщение о прервавшем лечение больном из Эрлангена (Германия) (Walter, 2002), у которого, несмотря на мощную ВААРТ, вирусная нагрузка не снижалась в должной мере. В течение 7 месяцев перерыва в популяции ВИЧ доминирующее положение постепенно приобретал дикий штамм ВИЧ. После возобновления ВААРТ (которая, судя по ранее проведенным исследованиям лекарственной устойчивости, должна была быть неэффективной) вирусная нагрузка не определяется уже несколько лет.

По крайней мере двумя исследованиями показано, что изменение состава популяции вируса на фоне перерыва в лечении способствует успеху резервной терапии. Франкфуртским когортным исследованием было установлено, что именно этот фактор позволил улучшить результаты резервной терапии (Miller, 2000). По данным исследования GIGHAART, у больных, которым резервную терапию назначали после перерыва, ее вирусологический успех сохранялся и через год (Katlama, 2004). В то же время, это наблю-

дение противоречит результатам двух других исследований, указывающих на повышение риска СПИДа на фоне перерывов в лечении (Lawrence, 2003; Ruiz, 2003, см. выше).

Плановая прерывистая терапия по жесткому графику

В первое время после отмены ВААРТ вирусная нагрузка обычно остается очень низкой. К исходному уровню она возвращается примерно через 4, а иногда и через 6 недель. Пока репродукция вируса замедлена, риск приобретения лекарственной устойчивости, вероятно, невелик (Bonhoeffer, 2000). Означает ли это, что сверхкороткие перерывы в лечении позволят сократить воздействие препаратов, стоимость лечения и отдаленные побочные эффекты?

Пилотное клиническое испытание плановой прерывистой терапии было проведено Национальным институтом здоровья. Десяти участникам с хронической ВИЧ-инфекцией, у которых число лимфоцитов CD4 превышало 300 мкл^{-1} , а вирусная нагрузка была ниже 50 мл^{-1} , была назначена схема ставудин + ламивудин + ритонавир + индинавир. На протяжении не менее 44 недель лечение через каждые 7 суток прерывали на 7 суток (метод «7 x 7»). В результате ни вирусная нагрузка, ни концентрация провирусной ДНК не возросли. Число лимфоцитов CD4 и показатели специфического иммунного ответа не изменились — это позволяет предположить, что на иммунную систему сверхкороткие перерывы в лечении не влияют. В то же время, уровни липопротеидов значительно сократились (Dybul, 2001). У некоторых участников отмечалось несколько скачков (временных повышений) вирусной нагрузки выше 100 мл^{-1} . Недавно та же научная группа сообщила о еще одном успешном применении данного подхода у восьми пациентов, принимавших диданозин + ламивудин + эфавиренз. Семерых участников наблюдают уже дольше 60–84 недель (Dybul, 2004). Тем не менее, пока невозможно сказать, не возрастет ли в результате такого лечения отдаленный риск лекарственной устойчивости. Крупных исследований, посвященных этому вопросу, до сих пор не было. Важно и то, что в пилотные исследования участников тщательно отбирали: у всех иммунная система была в хорошем состоянии, а вирусная нагрузка не определялась на протяжении нескольких лет. Следовательно, этот метод лечения, вероятно, подходит только для избранных больных. В Таиланде уже получены неблагоприятные результаты использования метода «7 x 7» в рамках исследования в трех группах пациентов (Ananworanich, 2003). В группе из 36 больных, лечившихся по этому методу, у 19 вскоре была зарегистрирована вирусологическая неудача лечения, и исследование было преждевременно завершено. В качестве основной причины столь плачевного результата авторы указали анамнез лечения НИОТ у большинства участников. Это означает, что при недостаточной эффективности НИОТ плановая прерывистая терапия может быть противопоказана.

Несколько другой метод был выбран в исследовании FOTO: пациенты принимали препараты с понедельника по пятницу, а на выходные делали перерыв (метод «5 x 2»), при этом воздействие антиретровирусных средств сокращалось на 28%. В исследование включали больных, у которых на фоне ВААРТ, в которую входил ИП или эфавиренз, вирусная нагрузка не определялась по крайней мере 3 месяца. Предварительные результаты получали через 24 недели лечения: вирусная нагрузка не возросла ни у одного из 17 больных, принимавших эфавиренз, но повысилась у 2 из 9 участников, принимавших ИП (Cohen, 2004). Исследователи предположили, что это объясняется более продолжительным периодом полужизни эфавиренза.

Регулярно прерывать лечение на более длительный срок, определенно, не следует. Результаты рандомизированного клинического испытания Национального института здоровья, в котором перерывы лечения продолжались месяц или два, удручают (Dybul, 2003). В группе плановой прерывистой терапии частота вирусологической неудачи лечения была гораздо выше. Мутации устойчивости развивались прежде всего к ННИОТ и ламивудину. Исследование было прекращено раньше срока. Устойчивость к ламивудину отмечалась и в испано-швейцарском исследовании SSITT (Yerli, 2003). И вновь стало ясно, что жесткий график лечения всегда хуже подобранного индивидуально. Борьба с таким хитрым врагом, как ВИЧ, требует изворотливости!

Плановая прерывистая терапия на основании числа лимфоцитов CD4

Тогда как плановая прерывистая терапия по жесткому графику подходит немногим пациентам, другой ее метод представляется более перспективным. Речь идет об индивидуальном подходе в назначении перерывов, обычно основанном на числе лимфоцитов CD4. Иными словами, больным с высоким числом лимфоцитов CD4 лечение прерывают до тех пор, пока данный показатель не упадет до контрольной точки. Уже многие исследования показали, что это позволяет существенно сократить воздействие препаратов. В такие исследования в основном включали пациентов с очень хорошим состоянием иммунной сис-

темы, но критерии включения и иммунологическая контрольная точка (показание к возобновлению ВААРТ) в них несколько отличались. Обзор ряда проспективных исследований приведен в табл. 10.2.

Кому же надо возобновлять ВААРТ? По данным исследования BASTA, прежде всего тем, у кого минимальное число лимфоцитов CD4 до начала ВААРТ было особенно низким (Maggiolo, 2004). Авторы отмечают, что именно этим пациентам ВААРТ показано как начинать раньше (чтобы поддержать специфический иммунитет), так и останавливать позже. К сходным выводам пришли испанские исследователи (Ruiz, 2004), которые установили, что перерыв в лечении может быть тем дольше, чем больше было число лимфоцитов CD4 и чем ниже была вирусная нагрузка до начала ВААРТ. Скептики замечают, что эти исследования всего лишь показали, что слишком рано начатую ВААРТ и прервать можно раньше и на более длительный срок.

Таблица 10.2. Проспективные исследования плановой прерывистой терапии на основании числа лимфоцитов CD4 (как правило, создавалась одна контрольная группа, в которой ВААРТ проводилась непрерывно)

Источник	N	Исходное число лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Контрольная точка: число лимфоцитов CD4 (мкл ⁻¹) для возобновления ВААРТ	Результат в группе плановой прерывистой терапии
Marchou, 2003 (Window)	390	> 450 дольше 6 мес	< 300	48 нед. наблюдения: ни одному из 80 больных возобновлять ВААРТ не потребовалось
Ruiz, 2004	201	> 500 дольше 6 мес	< 350 (или вирусная нагрузка > 100 000 мл ⁻¹)	Средняя продолжительность перерыва 44 нед.; у 6% больных — ретровирусный синдром, 70% возобновили ВААРТ из-за высокой вирусной нагрузки
Maggiolo, 2004 (BASTA)	69	> 800	< 400	Степень сокращения числа лимфоцитов CD4 выражено зависит от их минимального числа до начала ВААРТ
Boschi, 2004	71	> 500	< 200	У 69% участников перерыв ВААРТ составил 60 нед., прием препаратов сокращен на 71%; лекарственной устойчивости до сих пор не выявлено
Mussini, 2004	140	> 500	< 350	У 54% больных перерыв все еще продолжается, его длительность в среднем составляет 105 мес.
Moreno, 2003	52	> 600 дольше 6 мес	< 350	Через 48 нед. 23 из 25 участников ВААРТ не возобновили

нед. = недели; мес. = месяцы

Результатов самого крупного исследования, посвященного данному методу, еще нет. Это исследование SMART (<http://hiv.net/link.php?id=167>), в котором рандомизацию должны пройти 6000 пациентов. Критерии отбора в него мягче, чем в других исследованиях, а возобновлять ВААРТ планируется относительно поздно — лишь при падении числа лимфоцитов CD4 ниже 250 мкл⁻¹. Набор участников в этот весьма самонадеянный проект начался в январе 2002 года, и к июлю 2004 года в него было включено почти 1800 человек. Учитывая столь значительное число участников, первых результатов еще придется подождать. Однако успех исследуемого метода перевернет современные представления о пожизненности ВААРТ.

Изучается еще один подход к продлению плановых перерывов ВААРТ — с помощью иммуномодуляторов, таких как гидроксимочевина (Foli, 2004) или микофеноловая кислота (Garcia, 2004). На сегодня это все еще экспериментальные методы, применение которых вне клинических испытаний не оправдано, а польза сомнительна.

Особый случай: прекращение лечения

Могут ли пациенты, которым ВААРТ назначили преждевременно (с точки зрения современных рекомендаций) временно прекратить лечение? Ответ однозначен: да.

Не только исследования плановой прерывистой терапии на основании числа лимфоцитов CD4 (см. выше), но и другие данные указывают, что во многих случаях это возможно. В обсервационном исследовании Университета Джонса Хопкинса с участием 101 пациента остановить лечение в среднем на 74 недели смогли 67% участников. Срок, на который лечение можно прекратить, тем больше, чем выше было содержание лимфоцитов CD4 до начала ВААРТ (Parish, 2002). По данным еще одного исследования, на

динамику показателей во время перерывов в лечении влияли возраст и прирост числа лимфоцитов CD4 на фоне ВААРТ (Tebas, 2002). Пример прекращения ВААРТ приведен в табл. 10.3.

Таблица 10.3. Пример прекращения ВААРТ: преждевременное начало, многократные перерывы и до сих пор удовлетворительное число лимфоцитов CD4*

Дата	ВААРТ, примечания	Число лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Вирусная нагрузка, мл ⁻¹
Март 1996 г.	Ставудин + ламивудин (частые перерывы)	330	15 000
Март 1997 г.	Ставудин + ламивудин + саквинавир (редкие перерывы)	300	< 500
Август 1999 г.	Длительный перерыв в лечении (9 недель)	380	< 50
Ноябрь 1999 г.	Диданозин + ламивудин + невирапин	491	110
Сентябрь 2000 г.	Прекращение лечения	438	< 50
Февраль 2001 г.	ВААРТ не проводится	390	250
Июль 2002 г.	ВААРТ не проводится	397	1900
Октябрь 2002 г.	ВААРТ не проводится	268	800

*Удивляет снижение вирусологической контрольной точки в последние годы. Обусловлено ли оно перерывами в лечении?

Примечание. Чтобы исключить ошибку, вирусную нагрузку определяли разными методами. Доля лимфоцитов CD4 все время остается в пределах 13–15%.

Практические советы по плановым перерывам в лечении

- Не уговаривайте больных прерывать лечение — оправданность данного шага до сих пор четко не определена!
- Если ВААРТ эффективна и переносится хорошо, прерывать ее не следует. Перерывы ВААРТ по иммунологическим соображениям при хронической ВИЧ-инфекции не обоснованы.
- Уважайте мнение пациента. Расскажите о возможных последствиях перерыва в лечении — клинических (ретровирусный синдром), иммунологических (сокращение числа лимфоцитов CD4), вирусологических (развитие лекарственной устойчивости).
- Обязательно предупредите больного о повышенном риске передачи ВИЧ во время перерыва в лечении. Даже если вирусная нагрузка длительно не определялась, без ВААРТ через 4–6 недель она все равно вернется к исходному уровню.
- Во время перерыва в лечении определять число лимфоцитов CD4 и вирусную нагрузку следует хотя бы раз в месяц.
- Риск лекарственной устойчивости, возможно, выше при наличии в схеме ННИОТ. Выбирайте наиболее надежные схемы терапии и помните о периоде полужизни — отменяйте ННИОТ раньше на несколько дней.
- По-видимому, больные, которым, с точки зрения современных рекомендаций, лечение было назначено преждевременно, могут прервать лечение без неблагоприятных последствий.
- Прерывать ВААРТ при тяжелом иммунодефиците допустимо только в рамках клинических испытаний — положительное влияние перерывов на результат резервной терапии не доказано.
- Проводить исследования на лекарственную устойчивость во время перерыва в лечении бессмысленно — определится только дикий штамм вируса.

Литература

1. Ananworanich J, Nuesch R, Le Braz M, et al. Failures of one week on, one week off anti-retroviral therapies in a randomized trial. Abstract LB4, 2nd IAS, 2003, Paris, France.
2. Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with HIV infection. Clin Infect Dis, 2003; 37:723-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942407>
3. Birk M, Svedhem V, Sonnerborg A. Kinetics of HIV-1 RNA and resistance-associated mutations after cessation of antiretroviral combination therapy. AIDS, 2001, 15: 1359-68. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504957>
4. Bonhoeffer S, Rembiszewski M, Ortiz GM, Nixon DF. Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. AIDS, 2000, 14:2313-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=11089619>
5. Boschi A, Tinelli C, Ortolani P, et al. CD4+ cell-count-guided treatment interruptions in chronic HIV-infected patients with good response to highly active antiretroviral therapy. AIDS, 2004, 18:2381-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15622314>

6. Chun TW, Davey RT Jr, Engel D, Lane HC, Fauci AS. Re-emergence of HIV after stopping therapy. *Nature*, 1999, 401:874-5.
7. Chun TW, Davey RT Jr, Ostrowski M, et al. Relationship between pre-existing viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of HAART. *Nat Med*, 2000, 6:757-761. <http://amedeo.com/lit.php?id=10888923>
8. Cohen CJ, Morris A, Bazner S, et al. The FOTO study: a pilot study of short-cycle treatment interruption, taking antiretroviral medications for five days on, two days off (FOTO), for those with viral load suppression on either PI or EFV-based regimens. Abstract TuPeB4575, 15th Int Conf AIDS, 2004, Bangkok.
9. Colven R, Harrington RD, Spach DH, Cohen CJ, Hooton TM. Retroviral rebound syndrome after cessation of suppressive ART in three patients with chronic HIV infection. *Ann Intern Med*, 2000, 133:430-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975960>
10. Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med*, 2002, 346:811-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=11893792>
11. Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of HAART in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96:15109-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=10611346>
12. De Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, et al. Transient overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment: role of target cell availability. *AIDS*, 1997, 11:F79-84 <http://amedeo.com/lit.php?id=9302437>
13. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med*, 2001, 344:472-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11172188>
14. Delaugerre C, Valantin MA, Mouroux M, et al. Re-occurrence of HIV-1 drug mutations after treatment re-initiation following interruption in patients with multiple treatment failure. *AIDS*, 2001, 15:2189-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=11684940>
15. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS*, 1999, 13: F123-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10630517>
16. Dorman KS, Kaplan AH, Lange K, Sinsheimer JS. Mutation takes no vacation: can structured treatment interruptions increase the risk of drug-resistant HIV-1? *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 25:398-402. <http://amedeo.com/lit.php?id=11141239>
17. Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98:15161-6. Оригинал статьи: <http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/26/15161>
18. Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, et al. Long-cycle structured intermittent versus continuous HAART for the treatment of chronic infection with HIV: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. *J Infect Dis*, 2003; 188:388-96. <http://amedeo.com/lit.php?id=12870120>
19. Dybul M, Nies-Kraske E, Dewar R, et al. A proof-of-concept study of short-cycle intermittent antiretroviral therapy with a once-daily regimen of didanosine, lamivudine, and efavirenz for the treatment of chronic HIV infection. *J Infect Dis*, 2004, 189:1974-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=15143462>
20. Fagard C, Oxenius A, Gunthard H, et al. A prospective trial of structured treatment interruptions in HIV infection. *Arch Intern Med*, 2003, 163:1220-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12767960>
21. Folli A, Maserati R, Barasolo G, et al. Strategies to decrease viral load rebound, and prevent loss of CD4 and onset of resistance during structured treatment interruptions. *Antivir Ther* 2004, 9:123-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040544>
22. Garcia F, Plana M, Amedo M, et al. Effect of mycophenolate mofetil on immune response and plasma and lymphatic tissue viral load during and after interruption of highly active antiretroviral therapy for patients with chronic hiv infection: a randomized pilot study. *J AIDS*, 2004, 36:823-830. <http://amedeo.com/lit.php?id=15213566>
23. Garcia F, Plana M, Ortiz GM, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS*, 2001, 15: F29-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416735>
24. Garcia F, Plana M, Vidal C, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS*, 1999, 13: F79-86 <http://amedeo.com/lit.php?id=10449278>
25. Harrigan PR, Whaley M, Montaner JS. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. *AIDS*, 1999, 13: F59-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=10371167>
26. Haslett PA, Nixon DF, Shen Z, et al. Strong HIV-specific CD4+ T cell responses in a cohort of chronically infected patients are associated with interruptions in anti-HIV chemotherapy. *J Infect Dis*, 2000, 181:1264-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=10751137>
27. Hatano H, Miller KD, Yoder CP, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of HAART. *AIDS*, 2000, 14:1935-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997397>
28. Hatano H, Vogel S, Yoder C, et al. Pre-HAART HIV burden approximates post-HAART viral levels following interruption of therapy in patients with sustained viral suppression. *AIDS*, 2000, 14:1357-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=10930150>
29. Hawley-Foss N, Mbisa G, Lum JJ, et al. Effect of cessation of HAART during a discordant response: implications for scheduled therapeutic interruptions. *Clin Infect Dis*, 2001, 33:344-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11438900>
30. Ho DD, Zhang L. HIV-1 rebound after anti-retroviral therapy. *Nat Med*, 2000, 6:736-737. <http://amedeo.com/lit.php?id=11919491>
31. Imamichi H, Crandall KA, Natarajan V, et al. HIV type 1 quasi species that rebound after discontinuation of HAART are similar to the viral quasi species present before initiation of therapy. *J Infect Dis*, 2001, 183:36-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11106537>
32. Izopet J, Massip P, Souryis C, et al. Shift in HIV resistance genotype after treatment interruption and short-term antiviral effect following a new salvage regimen. *AIDS*, 2000, 14:2247-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=11089612>
33. Jaeger H, Wolf E, Hoffmann C, et al. CD4 disadvantage and improved blood lipids in a large controlled 18-month trial of treatment interruptions (TIs). Abstract WePeB5880, XIV International AIDS Conference, 2002, Barcelona, Spain.
34. Katlama C, Dominguez S, Gourlain K, et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS*, 2004, 18:217-26. <http://amedeo.com/lit.php?id=15075539>
35. Kilby JM, Goepfert PA, Miller AP, et al. Recurrence of the acute HIV syndrome after interruption of ART in a patient with chronic HIV infection: A case report. *Ann Intern Med*, 2000, 133:435-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975961>
36. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. *N Engl J Med*, 2003; 349:837-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12944569>
37. Lisiewicz J, Rosenberg E; Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 1999, 340:1683-4.
38. Lori F, Lewis MG, Xu J, et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science*, 2000, 290:1591-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=11090360>
39. Lori F, Lisiewicz J. Structured treatment interruptions for the management of HIV infection. *JAMA*, 2001, 286:2981-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11743839>

40. Lori F, Maserati R, Folli A, et al. Structured treatment interruptions to control HIV-1 infection. *Lancet*, 2000, 355:287-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10675080>
41. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, et al. Individualized structured treatment interruptions: results of a randomized, controlled study (BASTA). Abstract H-448, 43rd ICAAC, 2003, Chicago.
42. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS*, 2004, 18:439-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090796>
43. Marchou B, Molina JM, Tangre P, et al. ANRS 106-WINDOW: A prospective randomized, multicenter trial of intermittent therapy in HIV-infected patients with successful viral suppression under HAART. Abstract 613, 2nd IAS, 2003, Paris.
44. Martinez-Picado J, Morales-Lopetegui K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS*, 2002, 16:895-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11919491>
45. Metzner KJ, Bonhoeffer S, Fischer M, et al. Detection of minor populations of drug-resistant viruses in patients undergoing structured treatment interruptions. *Antiviral Therapy*, 2000, 7(suppl 1):S73
46. Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS*, 2000, 14:2857-67 <http://amedeo.com/lit.php?id=11153667>
47. Moreno S, Moreno A, Bernaldo de Quiros JCL, et al. A prospective, randomized trial of treatment discontinuation after immunologic response to HAART. Abstract 601, 2nd IAS, 2003, Paris.
48. Mussini C, Cozzi-Lepri A, Borghi V, et al. A multicentre study on CD4 count-guided treatment interruptions. Abstract TuPeB4569, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
49. Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, et al. HIV-1 rebound during interruption of HAART has no deleterious effect on reinitiated treatment. *AIDS*, 1999, 13:677-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397562>
50. Ortiz GM, Nixon DF, Trkola A, et al. HIV-1-specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of HAART. *J Clin Invest*, 1999, 140, R:13-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=10491418>
51. Oxenius A, Price DA, Gunthard HF, et al. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99:13747-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370434>
52. Pappasavvas E, Ortiz GM, Gross R, et al. Enhancement of HIV type 1-specific CD4 and CD8 T cell responses in chronically infected persons after temporary treatment interruption. *J Infect Dis*, 2000, 182:766-775. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950770>
53. Parish MA, Tarwater P, Lu M, Raines C, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to HAART. Abstract 1439, XIV International AIDS Conference, 2002, Barcelona, Spain.
54. Phillips A, Youle M, Tyrer M, et al. CD4 count changes in people interrupting HAART therapy after a CD4 count increase. Abstract 361, 8th CROI, 2001, Chicago, USA. <http://hiv.net/link.php?id=208>
55. Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, et al. HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS*, 2000, 15: F19-27. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416734>
56. Ruiz L, Gomez G, Domingo P, et al. A multicenter randomized controlled clinical trial of continuous vs. intermittent HAART guided by CD4+ T cell counts and plasma HIV RNA levels: two-year follow-up. Abstract TuPeB4567, XV Int AIDS Conf, 2004, Bangkok.
57. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, et al. Role of structured treatment interruption before a five-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis*, 2003; 188:977-985. <http://amedeo.com/lit.php?id=14513417>
58. Sabin A, Phillips A, Fusco J, et al. The effect of treatment interruption in pts. with virologic failure: results from a multi-cohort collaborative study. Abstract 365, 8th CROI, 2001, Chicago, USA. <http://hiv.net/link.php?id=209>
59. Schweighardt B, Ortiz GM, Grant RM, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 variants in patients undergoing structured treatment interruptions. *AIDS*, 2002, 16:2342-2344. <http://amedeo.com/lit.php?id=12441810>
60. Taffe P, Rickenbach M, Hirschel B, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. *AIDS*, 2002, 16:747-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964531>
61. Tebas P, Henry K, Mondy K, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in HIV-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. *J Infect Dis*, 2002, 186:851-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12198623>
62. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Psychological impact of structured treatment interruptions in patients with prolonged undetectable HIV-1 viral loads. *AIDS*, 2001, 15:1904-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579263>
63. Walter H, Low P, Harrer T, et al. No evidence for persistence of multidrug-resistant viral strains after a 7-month treatment interruption in an HIV-1-infected individual. *J AIDS*, 2002; 31:137-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12394791>
64. Yerly S, Fagard C, Gunthard HF, et al. Drug resistance mutations during structured treatment interruptions. *Antivir Ther*, 2003, 8:411-5.
65. Zeller V, Charlois C, Duvivier C, et al. Pseudo-primary infection syndrome following discontinuation of antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2001, 6:191-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=11808754>

11. Наблюдение

К. Хоффман, Ф. Малкахи

Какие показатели следует регулярно определять при ВИЧ-инфекции? Каких результатов следует ожидать? Этот раздел посвящен исследованиям вирусной нагрузки и числа лимфоцитов CD4, регулярным осмотрам и определению сывороточной концентрации препаратов. Исследования на лекарственную устойчивость рассматриваются в другой главе («Исследование устойчивости ВИЧ»). Первичному обследованию больного также посвящена отдельная глава.

Вирусная нагрузка

Вирусная нагрузка показывает, сколько ВИЧ содержится в крови. Наряду с числом лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка стала важнейшим косвенным показателем активности ВИЧ-инфекции (Hughes, 1997; Mellors, 1997; Lyles, 2000; Ghani, 2001). Она позволяет оценивать риск прогрессирования болезни и судить о необходимости антиретровирусной терапии а, кроме того, служит важнейшим критерием успеха лечения. Раньше с этой целью использовали другие косвенные показатели — p24, неоптерин или 2-микроглобулин. Сегодня эти методы устарели. Во время тестов на вирусную нагрузку определяют концентрацию вирусной РНК (генетического материала ВИЧ), которая в точности соответствует концентрации самого вируса. Единицей измерения служит число копий вирусной РНК в 1 мл (мл^{-1}). Изменение вирусной нагрузки обозначают как $N \log_{10}$, где N — это степень, в которую возводится 10.

Вирусная нагрузка, мл^{-1}	$\log_{10}$
10	1,0
50	1,7
100	2,0
500	2,7
1000	3,0
10 000	4,0
50 000	4,7
100 000	5,0
1 000 000	6,0

Интерпретация

Чем больше вирусная нагрузка, тем выше риск сокращения числа лимфоцитов CD4 и, следовательно, прогрессирования ВИЧ-инфекции и возникновения СПИД-индикаторных заболеваний (Mellors, 1997; Lyles, 2000; Phillips, 2004). Высокой считается вирусная нагрузка свыше $100\,000 \text{ мл}^{-1}$ или $5,0 \log_{10}$ (иногда даже выше $50\,000 \text{ мл}^{-1}$), низкой — ниже $10\,000 \text{ мл}^{-1}$. Однако, это только ориентировочные значения.

На состояние иммунной системы вирусная нагрузка влияет по-разному. У одних больных число лимфоцитов CD4 достаточно долго не меняется, несмотря на высокую вирусную нагрузку, а у других оно быстро сокращается даже при относительно невысокой вирусной нагрузке. По-видимому, вирусная нагрузка у женщин в целом ниже, чем у мужчин. По данным метаанализа, различие между мужчинами и женщинами составило 41% или $0,23 \log_{10}$ (95% доверительный интервал $0,16\text{--}0,31 \log_{10}$) (Napravnik, 2002). Причины этих различий непонятны. Должны ли они учитываться при определении показаний к лечению, до сих пор не ясно.

Методы исследования

Сегодня используют три метода определения вирусной нагрузки: транскрипционную полимеразную цепную реакцию (ПЦР); метод разветвленной ДНК; метод программного НК-анализа (амплификация нуклеиновых кислот, NASBA). Они различаются как порогом чувствительности, так и диапазоном, в пределах которого данные надежны и воспроизводимы (табл. 11.1). Чтобы определить вирусную нагрузку любым из этих методов, имеющееся число копий вирусной РНК необходимо увеличить — амплифицировать. При ПЦР и программном НК-анализе вирусная РНК проходит несколько этапов ферментации, а затем амплифицируется до измеримого количества. Метод разветвленной ДНК не требует предвари-

тельно расщеплять вирусную РНК, при этом после соединения молекулы разветвленной ДНК с участками вирусной РНК происходит амплификация биологического сигнала.

Вариабельность результатов в пределах каждого из трех методов невелика, так что их данные можно считать воспроизводимыми, но при интерпретации результатов помнить о ней следует. Изменение вирусной нагрузки менее $0,5 \log_{10}$ не считают значимым. К примеру, сокращение вирусной нагрузки с $4,3 \log_{10}$ до $3,9 \log_{10}$ (то есть с 20 000 до 8 000 мл⁻¹) не всегда говорит о том, что она действительно сократилась. То же самое справедливо и для повышения показателя. Таким образом, часто ни о чем не говорят изменения вирусной нагрузки в целых 3 раза! Это очень важно объяснить пациентам, чтобы избавить их от необоснованных огорчений или радости после ознакомления с результатами анализов.

Между тремя методами определения вирусной нагрузки различия существенны (Coste, 1996), так что пользоваться то одним методом, то другим не следует. Обычно данные, полученные методом разветвленной ДНК, в 2 раза меньше, чем результаты ПЦР. Кроме того, методы отличаются чувствительностью к разным подтипам вируса (Parekh, 1999). Особого внимания требует обследование пациентов из Африки и Азии, где часто встречается ВИЧ не подтипа В — у них при первом обращении вирусная нагрузка часто оказывается неожиданно низкой. В таких случаях сменить метод исследования как раз необходимо. Новые диагностические наборы с усовершенствованными праймерами, вероятно, более чувствительны к редким подтипам ВИЧ. Каждый метод исследования обладает диапазоном чувствительности, результаты за пределами которого ненадежны. ПЦР существует в двух вариантах — обычном и сверхчувствительном. У сверхчувствительной ПЦР верхняя граница диапазона чувствительности — 75 000 мл⁻¹, так что этот метод следует использовать только при предположительно низкой вирусной нагрузке.

Важно следовать правилу: определять вирусную нагрузку всегда одним и тем же методом в одной и той же лаборатории! Лаборатория должна иметь опыт в проведении этих исследований и постоянно выполнять их в достаточном количестве. Анализ должен быть проведен как можно скорее после забора крови. Кроме того, в лаборатории должны правильно собирать и транспортировать центрифугированную плазму (все эти тонкости следует предварительно выяснить в самой лаборатории).

Таблица 11.1. Методы определения вирусной нагрузки. На каждом бланке с результатом исследования должны указываться сведения для врача: метод исследования, название и версия диагностического набора, диапазон и порог чувствительности

Компания	Roche/Abbott	Bayer/Chiron	Organon
Метод	ПЦР	Метод разветвленной ДНК	Nuclisens, количественная проба на ВИЧ-1
Диапазон чувствительности	400–750 000 мл ⁻¹ сверхчувствительный: 50–75 000 мл ⁻¹	100 000–500 000 мл ⁻¹	40–10 000 000 мл ⁻¹
Сопоставимость	Результат примерно в 2 раза выше получаемого методом разветвленной ДНК (диагностические наборы 2,0 и 3,0)	Результат примерно в 2 раза ниже получаемого при ПЦР (диагностические наборы 2,0 и 3,0)	Результат примерно соответствует результатам ПЦР
Преимущества метода	Частота ложноположительных результатов ниже, чем у метода разветвленной ДНК	Одинаково чувствителен ко всем подтипам ВИЧ (A-G), относительно прост в исполнении	Одинаково чувствителен ко всем подтипам ВИЧ (A-G), большой диапазон чувствительности

Факторы, влияющие на показатель

На величину вирусной нагрузки влияют не только особенности метода, но и множество других факторов. В частности, она меняется после вакцинации и на фоне сопутствующих инфекций. Особенно высокой вирусная нагрузка бывает при острой оппортунистической инфекции. По данным одного исследования, активный туберкулез способен повысить вирусную нагрузку в 5–160 раз (Goletti, 1996). Значительного повышения вирусной нагрузки можно ожидать и при сифилисе (Buchacz, 2004). В такое время определять ее нет смысла. После введения вакцины — против гриппа (O'Brien, 1995) или пневмококковой (Farber, 1996) — наблюдается преходящее повышение вирусной нагрузки (Kolber, 2002). Наиболее высокой она становится через 1–3 недели после вакцинации, поэтому контрольное исследование необходимо назначать не раньше, чем через 4 недели.

Следует отметить, что повышение вирусной нагрузки не всегда говорит о вирусологической неудаче лечения и лекарственной устойчивости. Так называемые скачки вирусной нагрузки (временные незначительные повышения) обычно проходят без последствий — это подтверждено многочисленными исследо-

ваниями последних лет (см. раздел «Цели и принципы лечения»). Кроме того, всегда следует помнить о том, что пробы крови могли быть перепутаны — людям свойственно ошибаться.

Динамика вирусной нагрузки на фоне ВААРТ

Определение вирусной нагрузки, введенное в практику в 1996–1997 годах, полностью изменило подходы к лечению ВИЧ-инфекции. Передовые исследования группы под руководством Дэвида Хо (David Ho) показали, как развивается ВИЧ-инфекция *in vivo* (Ho, 1995; Perelson, 1996). Изменение вирусной нагрузки на фоне антиретровирусной терапии чутко реагирует на репродукцию и элиминацию вируса в организме. Уже через две недели после начала ВААРТ концентрация ВИЧ-1 в плазме сокращается на 99% (Perelson, 1997). По данным одного крупного когортного исследования, через 4 недели лечения у 84% больных вирусная нагрузка стала ниже $1\,000\text{ мл}^{-1}$. Сокращение вирусной нагрузки происходит в два этапа: в первые 3–6 недель чрезвычайно стремительно, а затем — на протяжении долгого времени — медленно (Wu, 1999).

Чем выше была вирусная нагрузка перед началом терапии, тем дольше она остается определяемой. По данным одного исследования, вирусная нагрузка 1000 мл^{-1} падает до неопределимого уровня через 15 дней, а $1000\,000\text{ мл}^{-1}$ — через 113 дней (Rizzard, 2000). График на рис. 11.1 демонстрирует типичную двухэтапную динамику сокращения исходно высокой (в данном случае почти $4\,000\,000\text{ мл}^{-1}$) вирусной нагрузки.

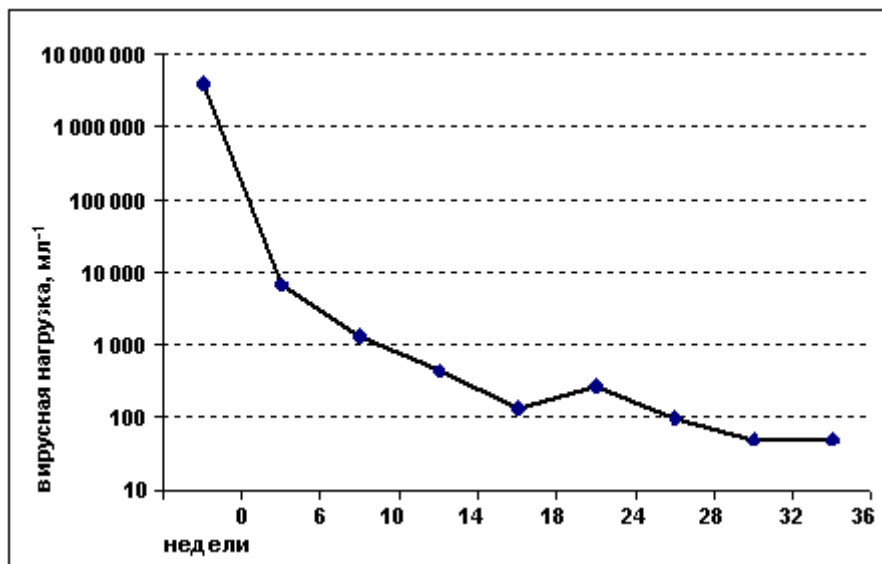


Рисунок 11.1. Характерная двухэтапная динамика вирусной нагрузки на фоне ВААРТ. Исходно вирусная нагрузка была чрезвычайно высокой, ниже 50 мл^{-1} она стала лишь к 32-й неделе лечения. Обратите внимание на временный подъем вирусной нагрузки на 24-й неделе. Возможно, он обусловлен вариабельностью метода. Больной получал одну и ту же схему ВААРТ.

Множество исследований пыталось установить, можно ли прогнозировать успех лечения в самом его начале (Demeter, 2001; Kitchen, 2001; Lepri, 2001; Thiabut, 2000). По данным исследования среди 124 пациентов, снижение вирусной нагрузки менее чем $0,72\log_{10}$ за первую неделю терапии послужило прогностическим фактором неудачи лечения у более 99% пациентов (Polis, 2001). Для клинической практики, однако, это вряд ли имеет значение — по нашему опыту, определять вирусную нагрузку в первые две недели после начала лечения бессмысленно.

Первые месяцы мы обычно определяем вирусную нагрузку раз в 4 недели до тех пор, пока она не станет неопределимой — в этом основная цель лечения! Затем исследование достаточно повторять раз в 3 месяца. При повторном повышении вирусной нагрузки исследования вновь необходимо проводить чаще.

Через месяц после начала ВААРТ вирусная нагрузка должна стать меньше $5\,000\text{ мл}^{-1}$. Если этого не произошло, вероятность вирусологической неудачи лечения высока (Maggiolo, 2000).

Определять вирусную нагрузку не в крови и плазме, а в других биологических жидкостях (спинномозговой жидкости, влагалищном отделяемом, сперме) тоже можно — результаты вполне надежны. Тем не менее, такие исследования чаще проводят в научных целях, а на практике используют редко.

Практические советы по оценке вирусной нагрузки (см. также раздел «Цели и принципы лечения»)

- По возможности используйте всегда один и тот же метод исследования.
- Старайтесь пользоваться услугами одной и той же надежной лаборатории. Желательно не руководствоваться результатами, полученными с помощью тестов для домашнего применения.
- Помните о допустимых колебаниях показателя (до $0,5 \log_{10}$) и расскажите о них больному!
- Назначив новую схему ВААРТ, определяйте вирусную нагрузку раз в 4 недели, пока она не станет неопределимой (менее 50 мл^{-1}).
- В последующем определяйте вирусную нагрузку реже: если ВААРТ успешна, — раз в 3 месяца.
- Если больной не получает ВААРТ, вирусную нагрузку достаточно определять раз в 3 месяца.
- Не проводите исследование вскоре после вакцинации и на фоне сопутствующей инфекции.
- Неправдоподобный результат исследования необходимо проверить через 2–4 недели. Помните о разной чувствительности методов к разным подтипам ВИЧ (возможно, надо сменить метод исследования).

Число лимфоцитов CD4

Лимфоциты CD4 — это Т-лимфоциты, несущие на поверхности рецептор CD4. Эту субпопуляцию Т-лимфоцитов называют также Т-хелперами. Число лимфоцитов CD4, как и вирусная нагрузка, служит важнейшим косвенным показателем тяжести ВИЧ-инфекции. Оно позволяет достоверно оценивать индивидуальный риск СПИДа. Число лимфоцитов CD4 у каждого ВИЧ-инфицированного следует определять хотя бы раз в полгода! В качестве основных ориентиров приняты следующие значения показателя: если он больше $400\text{--}500 \text{ мкл}^{-1}$, риск тяжелых СПИД-индикаторных заболеваний крайне мал, если меньше 200 мкл^{-1} , риск СПИД-индикаторных заболеваний высок и возрастает пропорционально длительности иммунодефицита. Однако в большинстве случаев СПИД-индикаторные заболевания развиваются при числе лимфоцитов CD4 менее 100 мкл^{-1} .

При определении числа лимфоцитов CD4 (обычно методом проточной цитофлюориметрии) важно соблюдать ряд правил. Проба крови должна быть обработана в первые 18 часов после ее взятия. В зависимости от лаборатории, нижней границей нормы считается число лимфоцитов CD4 $400\text{--}500 \text{ мкл}^{-1}$. Исследование необходимо проводить всегда в одной и той же (надежной) лаборатории. Чем больше показатель, тем выше его вариабельность. Достаточно часто он колеблется на $50\text{--}100 \text{ мкл}^{-1}$. По данным одного исследования, 95% доверительный интервал для числа лимфоцитов CD4 500 мкл^{-1} составил $297\text{--}841 \text{ мкл}^{-1}$, а для 200 мкл^{-1} — $118\text{--}337 \text{ мкл}^{-1}$ (Hoover, 1993).

Подтверждать требуется только крайней неправдоподобные результаты. Пока вирусная нагрузка остается неопределимой, даже значительное сокращение числа лимфоцитов CD4 тревоги вызывать не должно. В таких случаях следует ориентироваться на относительные показатели: долю лимфоцитов CD4 и отношение лимфоцитов CD4/CD8. Относительные показатели обычно не подвержены резким колебаниям и более надежны. Основной ориентир: при числе лимфоцитов CD4 более 500 мкл^{-1} их доля составляет больше 29%, а при числе менее 200 мкл^{-1} — меньше 14%. Лаборатории могут устанавливать собственные нормы для относительных показателей.

Если абсолютные и относительные показатели содержания лимфоцитов CD4 существенно расходятся, любое решение по ведению больного следует тщательно взвесить — в сомнительных случаях исследование лучше повторить! В целом анализ крови и лейкоцитарную формулу тоже важно подробно изучать, не забывая проверить, нет ли у больного лейкопении или лейкоцитоза.

Иногда врач забывает, что для больных результаты анализов имеют колоссальное значение. Зная, что они будут обсуждаться при встрече с врачом, больные нередко волнуются больше, чем перед экзаменами. Выбрав неверный тон при сообщении отрицательных результатов исследования, можно спровоцировать реактивную депрессию. Именно поэтому всем больным с самого начала важно рассказать, что подобные изменения бывают обусловлены физиологически или методологически. Если результат оказывается неожиданно хорошим, следует приложить все усилия, чтобы не слишком обнадеживать больного. Это уберет врача от последующих ненужных объяснений и потерь времени, а пациента — от неправ-

данных надежд и разочарований. На наш взгляд, сообщать больным результаты исследований должен только врач, если же это поручено другому медицинскому работнику, то у него должен быть богатый опыт ведения ВИЧ-инфицированных пациентов.

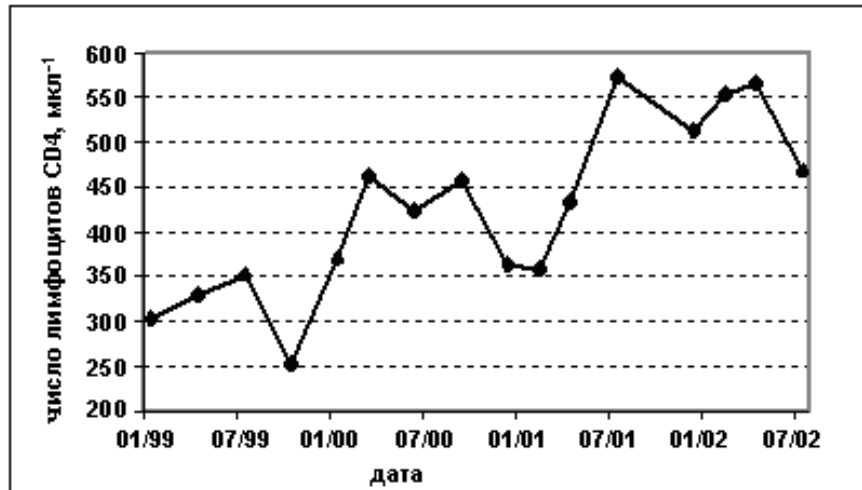


Рисунок 11.2. Случай из практики: динамика числа лимфоцитов CD4 в течение 4 лет. Вирусная нагрузка все время была ниже 50 мл⁻¹, схема ВААРТ не менялась.

Мы считаем, что после нормализации числа лимфоцитов CD4 и снижения вирусной нагрузки до неопределимой, контрольные исследования достаточно проводить раз в полгода. В таких случаях вероятность падения числа лимфоцитов CD4 ниже 350 мкл⁻¹ очень мала (Phillips, 2003). Если же на более частых исследованиях настаивает сам пациент, его следует заверить, что, пока вирусная нагрузка не определяется, число лимфоцитов CD4 вряд ли упадет катастрофически.

Факторы, влияющие на показатель

Число лимфоцитов CD4 зависит не только от метода, которым его определяют, но и от некоторых других факторов. Так, число лимфоцитов CD4 снижают: сопутствующая инфекция, лейкопения любой этиологии, прием глюкокортикоидов и других иммунодепрессантов. Кроме того, сократить показатель способны высокие физические нагрузки, хирургические вмешательства и беременность. Наконец, число лимфоцитов CD4 подвержено суточным колебаниям: их меньше всего в полдень, а больше всего — примерно в 8 часов вечера (Malone, 1990). Психические перегрузки почти не влияют на этот показатель, хотя больные часто настаивают на обратном.

Динамика числа лимфоцитов CD4 на фоне ВААРТ

После начала ВААРТ рост числа лимфоцитов CD4, как и сокращение вирусной нагрузки, происходит в два этапа (Renaud, 1999, Le Moing, 2002): быстро в первые 3–4 месяца и гораздо медленнее позже. В исследовании среди почти 1000 пациентов на протяжении первых 3 месяцев терапии число лимфоцитов CD4 увеличивалось на 21 мкл⁻¹ в месяц, а затем, в течение 21 месяца — только на 5,5 мкл⁻¹ в месяц (Le Moing, 2002). Первоначальный быстрый рост показателя, по-видимому, обусловлен перераспределением лимфоцитов, а последующий медленный — появлением новых девственных Т-лимфоцитов (Pakker, 1998). Кроме того, в этот период, вероятно, подавлен апоптоз (Roger, 2002).

До сих пор не ясно, что происходит с иммунной системой, когда вирусная нагрузка долгое время подавлена. Может быть, она продолжает постепенно восстанавливаться, а может, через 3–4 года стабилизируется, после чего никаких изменений к лучшему не происходит (Smith, 2004; Viard, 2004).

Восстановление иммунной системы на фоне ВААРТ зависит от нескольких факторов. Наиболее важный из них — вирусная нагрузка: чем она ниже, тем лучше иммунологический результат лечения (Le Moing, 2002). Абсолютный прирост числа лимфоцитов CD4 тем больше, чем выше исходное число лимфоцитов

CD4 (Kaufmann, 2000). Для отдаленного иммунологического результата терапии особенно важно число девственных Т-лимфоцитов в ее начале (Notermans, 1999). Существенную роль играет возраст. Чем крупнее тимус и чем активнее в нем происходит кроветворение, тем скорее можно ожидать существенного прироста числа лимфоцитов CD4 (Kolte, 2002). Из-за возрастной дегенерации тимуса у пожилых число лимфоцитов CD4 восстанавливается в меньшей степени, чем у молодых (Viard, 2001). Однако, мы наблюдали как 20-летних больных, у которых число лимфоцитов CD4 так и не нормализовалось, так и 60-летних, у которых прирост числа лимфоцитов CD4 был отличным — гораздо выше среднего. Способность человеческой иммунной системы к восстановлению колеблется в большом диапазоне, и пока ни один метод исследования не позволяет достоверно ее предсказать.

Возможно, на фоне лечения одними комбинациями антиретровирусных средств (например, диданозин + тенофовир) иммунная система восстанавливается хуже. Кроме того, следует учитывать воздействие иммунодепрессантов (см. раздел «Цели и принципы лечения»).

Для изучения состояния и функциональных возможностей иммунной системы определяют не только число лимфоцитов CD4, но и проводят другие исследования, в частности, изучают специфический иммунный ответ (Gorochov, 1998; Lederman, 2001, Lange, 2002, обзор Telenti, 2002). В стандартной диагностике такие, зачастую очень сложные, исследования сегодня не используют, и целесообразность их применения сомнительна. Тем не менее, в один прекрасный день, возможно, именно они прольют свет на индивидуальное состояние иммунной системы и, к примеру, помогут выявить тех немногих пациентов, которым оппортунистические инфекции угрожают, несмотря на высокое число лимфоцитов CD4.

Практические советы по оценке числа лимфоцитов CD4

- Всегда полагайтесь на одну и ту же надежную лабораторию (как и при наблюдении за вирусной нагрузкой).
- Чем больше число лимфоцитов CD4, тем выше вариабельность получаемых данных (помните, что на показатель влияет множество факторов). В таких случаях следите за динамикой доли лимфоцитов CD4 и отношения CD4/CD8!
- Если показатель действительно сократился, не спешите расстраивать больного — при достаточно сниженной вирусной нагрузке отрицательная динамика обычно не связана с ВИЧ-инфекцией. Подтверждать следует только невероятные результаты исследования.
- При неопределимой вирусной нагрузке исследовать число лимфоцитов CD4 достаточно раз в 3 месяца.
- Если вирусная нагрузка не определяется и число лимфоцитов CD4 в норме, определять число лимфоцитов CD4 (но только не вирусную нагрузку!) можно еще реже.
- Обсуждать с больным результаты определения вирусной нагрузки и числа лимфоцитов CD4 должен только врач.

Какие еще показатели необходимо контролировать?

Ведение ВИЧ-инфицированных требует определять не только число лимфоцитов CD4 и вирусную нагрузку. Ниже даны рекомендации по наблюдению за больными, у которых после нескольких месяцев ВААРТ по устоявшейся схеме или в отсутствие ВААРТ симптомы ВИЧ-инфекции отсутствуют, а упомянутые выше показатели в норме. Безусловно, после начала или изменения схемы терапии, равно как и при появлении симптомов, контролировать основные показатели следует чаще. В зависимости от имеющихся у больного нарушений, необходимо назначать дополнительные исследования. Полное физикальное исследование должно быть регулярным. Именно оно позволяет выявить саркому Капоши и грибковые поражения (кандидозный стоматит!). Чем меньше число лимфоцитов CD4, тем чаще требуется обследовать больного.

У больных с числом лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл^{-1} важно не пропустить цитомегаловирусный ретинит. С этой целью мы обычно назначаем офтальмоскопию раз в 3–6 месяцев. Необходимо, чтобы это исследование проводил опытный офтальмолог. Чем больше число лимфоцитов CD4, тем реже нужна офтальмоскопия. После нормализации числа лимфоцитов CD4 это исследование не требуется. Рекомендуется также регулярно проводить гинекологическое обследование с цитологическим исследованием мазка с шейки матки по Папаниколау (см. также Европейские рекомендации по ведению ВИЧ-инфицированных: <http://hiv.net/link.php?id=185>).

Сегодня многие специалисты рекомендуют также регулярное ректальное исследование (с ректороманоскопией). Это продиктовано необходимостью ранней диагностики предраковых заболеваний и рака заднепроектного канала, частота которых в эпоху ВААРТ стала расти.

Таблица 11.2. Минимальный объем обследования при бессимптомной ВИЧ-инфекции

	Больной получает ВААРТ	Больной не получает ВААРТ
Общий анализ крови, активность ЛДГ, АлАТ, АсАТ, ЩФ, липазы и γ -ГТ, уровни креатинина, билирубина, глюкозы	4–6 раз в год	2–4 раза в год
Вирусная нагрузка	4 раза в год	2–4 раза в год
Число лимфоцитов CD4	2–4 раза в год	2–4 раза в год
Липидный профиль	1–2 раза в год	1 раз в год
Физикальное исследование	2–4 раза в год	1–2 раза в год
Гинекологическое исследование	1 раз в год	1 раз в год
Офтальмоскопия при числе лимфоцитов CD4 < 200 мкл ⁻¹	2–4 раза в год	4 раза в год

Однако любые рекомендации воспринимаются врачами весьма по-разному. Опираясь на собственный опыт, мы считаем, что при хорошем состоянии иммунной системы проводить рентгенологическое исследование, УЗИ (если только у больного нет хронического гепатита, при котором рак печени — не редкость), повторные серологические пробы и определять уровень лактата следует только по показаниям.

Ежегодная ЭКГ, на наш взгляд, требуется только при повышенном риске сердечно-сосудистых расстройств (см. гл. «ВИЧ-инфекция и болезни сердца»). Ежегодная туберкулиновая проба (проба Манту с 5 ед. очищенного туберкулина) показана лишь больным, у которых при первом обследовании она была отрицательной.

Контроль сывороточной концентрации препаратов: когда он необходим?

Индивидуальные колебания сывороточной концентрации любого антиретровирусного средства весьма велики в силу разных причин (соблюдение режима терапии, изменения метаболизма или всасывания и так далее). Однако вирусологический успех терапии возможен только при достаточной сывороточной концентрации препаратов (Acosta, 2000). По данным исследования VIRADAPT, на успех терапии ИП их сывороточная концентрация влияла даже больше, чем выяснение данных о наличии мутаций устойчивости к ним (Durant, 2000). Важность поддержания терапевтической сывороточной концентрации показана также для ННИОТ (Marzolini, 2001; Veldkamp, 2001).

С другой стороны, чрезмерная сывороточная концентрация препаратов приводит к увеличению частоты побочных эффектов. Установлено, что в высокой сывороточной концентрации индинавир чаще вызывает нарушения функции почек (Dieleman, 1999), ритонавир — желудочно-кишечные расстройства (Gatti, 1999), невирапин — печеночные нарушения (Gonzalez, 2002), а эфавиренз — расстройства ЦНС (Marzolini, 2001).

Таким образом, контроль сывороточной концентрации препаратов стал важной частью наблюдения за лечением. (наиболее полные обзоры по этой теме: Back, 2002; Burger, 2002; Clevenbergh 2004). Учитывая усложнение схем антиретровирусной терапии, в будущем, скорее всего, возрастет роль контроля сывороточных концентраций ИП и ННИОТ.

Широкому применению исследований сывороточной концентрации лекарственных средств мешает ряд проблем. В частности, определять сывороточную концентрацию НИОТ бессмысленно, поскольку они превращаются в активные метаболиты только внутри клеток. Определять же внутриклеточную концентрацию препаратов сложно, а в обычной практике и вовсе невозможно.

Таким образом, сегодня зачастую удается определять сывороточную концентрацию только одного компонента неэффективной схемы ВААРТ — ИП или ННИОТ. Эти исследования сложны не только из-за наличия штаммов ВИЧ с разной степенью лекарственной устойчивости, разных подавляющих концентраций препаратов, разной способности препаратов связываться с белками, а также зависимости концентрации препаратов от времени. Дополнительные трудности влекут методологические особенности, а также отсутствие четких норм. В результате контроль за сывороточной концентрацией препаратов связан

с множеством неопределенностей. Пока клиническое значение контроля сывороточной концентрации препаратов не будет показано рандомизированными исследованиями, его проведение и трактовку результатов следует предоставить специализированным центрам.

Определять сывороточную концентрацию препаратов рекомендуется (в соответствии с Германско-австрийскими рекомендациями, принятыми в мае 2004 года) в следующих случаях:

- больной принимает сложную комбинацию антиретровирусных препаратов, а также другие лекарственные средства, что чревато лекарственными взаимодействиями и снижением эффективности лечения;
- подозрение на нарушенное всасывание;
- беременность.

Литература

1. Acosta EP, Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Pharmacodynamics of HIV type 1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*, 2000, Suppl 2:S151-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860900>
2. Back D, Gatti G, Fletcher C, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS*, 2002, Suppl 1:S5-37. Review. <http://amedeo.com/lit.php?id=12035820>
3. Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS*, 2004, 18:2075-2079. <http://amedeo.com/lit.php?id=15577629>
4. Burger DM, Aarnoutse RE, Hugen PW. Pros and cons of therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *Curr Opin Infect Dis*, 2002, 15:17-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964901>
5. Clevenbergh P, Mouly S, Sellier P, et al. Improving HIV infection management using antiretroviral plasma drug levels monitoring: a clinician's point of view. *Curr HIV Res*, 2004, 2:309-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=15544452>
6. Coste J, Montes B, Reynes J, et al. Comparative evaluation of three assays for the quantitation of HIV type 1 RNA in plasma. *J Med Virol*, 1996, 50:293-302. <http://amedeo.com/lit.php?id=8950685>
7. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. ACTG Protocol 320. *Ann Intern Med*, 2001, 135:954-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=11730396>
8. Dieleman JP, Gysens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS*, 1999, 13:473-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10197375>
9. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradap Study. *AIDS*, 2000, 14:1333-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10930147>
10. Farber CM, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in HIV type 1 infection. *N Engl J Med*, 1996, 335:817; discussion 818-9.
11. Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, et al. The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring. *AIDS*, 1999, 13:2083-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546861>
12. Ghani AC, de Wolf F, Ferguson NM, et al. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001; 28: 226-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11694828>
13. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol*, 1996, 157:1271-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8757635>
14. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS*, 2002, 16:290-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807315>
15. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. *Nat Med*, 1998, 4:215-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=9461196>
16. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS*, 2004, 18:2029-2038.
17. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, 1995, 373:123-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=7816094>
18. Hoover DR. Would confirmatory retesting of CD4+ cells to verify AIDS status be too expensive? *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1993, 6:537-9.
19. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med*, 1997; 126:929-38. <http://amedeo.com/lit.php?id=9182469>
20. Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000, 14:959-69. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853977>
21. Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to HAART predicts long-term clinical outcome. *Clin Infect Dis*, 2001; 33:466-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462181>
22. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS*, 2002, 16:537-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872996>
23. Kolte L, Dreves AM, Ersboll AK, et al. Association between larger thymic size and higher thymic output in HIV-infected patients receiving HAART. *J Infect Dis*, 2002, 185:1578-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12023763>
24. Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of HAART on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. *Clin Immunol*, 2002, 102:154-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11846457>
25. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis*, 2002, 185:471-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865399>
26. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS*, 2001, Suppl 2:S11-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11424971>

27. Lepri AC, Miller V, Phillips AN, et al. The virological response to HAART over the first 24 weeks of therapy according to the pre-therapy viral load and the weeks 4-8 viral load. *AIDS*, 2001, 15:47-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192867>
28. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis*, 2000, 181:872-880. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720507>
29. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 25:36-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=11064502>
30. Malone JL, Simms TE, Gray GC, et al. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from HIV type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1990, 3:144-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=1967309>
31. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2001, 15:71-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192870>
32. Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*, 1997, 126:946-954.
33. Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 31:11-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352145>
34. Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent ART in previously untreated HIV type 1-infected adults. *J Infect Dis*, 1999, 180:1050-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10479130>
35. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood*, 1995, 86:1082-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7620162>
36. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med*, 1998, 4:208-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=9461195>
37. Parekh B, Phillips S, Granade TC, et al. Impact of HIV type 1 subtype variation on viral RNA quantitation. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1999, 15:133-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=10029245>
38. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature*, 1997, 387:188-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=9144290>
39. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, 1996, 271:1582-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8599114>
40. Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, 16:1073-5.
41. Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS*, 2004, 18:51-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090829>
42. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet*, 2001, 358:1760-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11734232>
43. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS*, 1999, 13:669-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397561>
44. Rizzardi GP, DeBoer RJ, Hoover S, et al. Predicting the duration of antiretroviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest*, 2000, 105:777-782. <http://amedeo.com/lit.php?id=10727446>
45. Roger PM, Breitmayer JP, Durant J, et al. Early CD4(+) T cell recovery in HIV-infected patients receiving effective therapy is related to a down-regulation of apoptosis and not to proliferation. *J Infect Dis*, 2002, 185:463-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865398>
46. Smith CJ, Sabin CA, Youle MS, et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2004, 190:1860-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15499544>
47. Smith CJ, Staszewski S, Sabin CA, et al. Use of viral load measured after 4 weeks of highly active antiretroviral therapy to predict virologic outcome at 24 weeks for HIV-1-positive individuals. *J AIDS*, 2004, 37:1155-1159. <http://amedeo.com/lit.php?id=15319675>
48. Telenti A. New developments in laboratory monitoring of HIV-1 infection. *Clin Microbiol Infect*, 2002, 8:137-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010168>
49. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. *AIDS*, 2000, 14:971-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853978>
50. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS*, 2001, 15:1089-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416710>
51. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving HAART: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis*, 2001, 183:1290-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11262215>
52. Viard JP, Burgard M, Hubert JB, et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS*, 2004, 18:45-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090828>
53. Walter EA, Gilliam B, Delmar JA, et al. Clinical implications of identifying non-B subtypes of HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis*, 2000, 31:798-802. <http://amedeo.com/lit.php?id=11017832>
54. Wu H, Kuritzkes DR, McClemon DR, et al. Characterization of viral dynamics in HIV type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. *J Infect Dis*, 1999, 179:799-807. <http://amedeo.com/lit.php?id=10068574>

6. Побочные эффекты АРТ

Кристиане Шиферштайн, Томас Бук

Пациенты, получающие ВААРТ, часто страдают от побочных эффектов препаратов. Побочные эффекты значительно усложняют лечение, заставляя постоянно балансировать между стабильным подавлением ВИЧ и риском токсичности препаратов. Из-за побочных эффектов в первый год лечения около 25% пациентов прекращают ВААРТ (d'Arminio Monforte, 2000). Из-за боязни побочных эффектов почти столько же пациентов не принимают предписанных им доз препаратов (Eron, 2000; Chesney, 2000). Пациенты, которые жалуются на серьезные побочные эффекты, чаще не соблюдают назначений (Ammassari, 2001).

Перед началом лечения пациенту следует подробно рассказать о возможных побочных эффектах, чтобы он мог распознать их появление и — если это требуется — вовремя обратиться к лечащему врачу. Иногда это может спасти жизнь, например в случае реакции гиперчувствительности на абакавир, или предотвратить необратимые нарушения, как в случае полинейропатии. Будучи подготовленными к появлению тех или иных проблем и зная пути их решения, пациенты реже отказываются от терапии и лучше соблюдают назначения. Однако не следует вываливать на пациента всю информацию, которая содержится в инструкциях изготовителя — устрашающие перечисления способны напугать любого и оттолкнуть от лечения. Порой непросто отличить побочные эффекты антиретровирусной терапии от проявлений самой ВИЧ-инфекции. Прежде, чем расценить тот или иной симптом как побочный эффект, нужно исключить другие причины его появления. В этом помогают подробный расспрос (в частности, какие еще препараты, в том числе продаваемые без рецепта, принимал пациент), а также оценка выраженности, повторяемости и изменчивости жалоб.

Подчеркнем, что большинство пациентов хорошо переносят ВААРТ даже годами. Тем не менее рекомендуется, чтобы все пациенты, в том числе не предъявляющие жалоб, регулярно наблюдались у специалиста по ВИЧ-инфекции не менее одного раза в 3 месяца, а при начале новой схемы даже чаще — раз в неделю или раз в две недели. В стандартное обследование входят сбор анамнеза (аллергия, другие побочные эффекты), физикальное исследование, взвешивание и оценка жизненно-важных функций. Плановое обследование включает анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови с определением показателей функции почек, печени и поджелудочной железы, электролитов (у больных, получающих тенофовир определяют еще и фосфат), а также уровни холестерина, триглицеридов и глюкозы натощак.

Липодистрофия описана в главе «Липодистрофический синдром».

Желудочно-кишечные нарушения

Желудочно-кишечные нарушения — это самые частые побочные эффекты почти всех антиретровирусных препаратов — нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы и, особенно, ингибиторов протеазы. Особенно часты они в начале лечения. Типичные жалобы — неприятные ощущения в животе, потеря аппетита, диарея, тошнота и рвота. Возможны также изжога, боль в животе, метеоризм и запор. Тошнота часто возникает при лечении схемами, содержащими зидовудин, диарея — при лечении зидовудином, диданозином и всеми ИП (особенно нелфинавиром), а также саквинавиром и лопинавиром/ритонавиром, атазанавиром и ритонавиром. Изредка в начале лечения зидовудином возникает сильная боль в животе, тошнота и рвота, из-за которых препарат приходится отменять.

Эти нарушения не только мешают нормальному образу жизни, но и чреваты обезвоживанием, нарушениями питания и похуданием, а также низкой концентрацией препаратов в крови и как следствие — риском развития лекарственной устойчивости.

В большинстве случаев жалобы появляются в первые дни лечения. Пациенту объясняют, что лечение нужно продолжить, и что эти побочные эффекты обычно через 4–6 недель проходят. Если желудочно-кишечные нарушения впервые возникли после длительного лечения, следует искать другую причину.

Тошнота и рвота

Если прием препарата натощак вызывает тошноту и рвоту, в большинстве случаев можно перейти на прием препарата с пищей. Если препарат следует принимать только натощак (например, диданозин, индинавир, рифампицин), уменьшить тошноту можно, съев немного нежирного соленого крекера. Могут помочь также ромашковый, мятный или имбирный чай, сладости, а также частый прием пищи понемногу.

гу. Жирную пищу и молочные продукты в рацион включают с осторожностью. От кофе, сигарет, алкоголя, аспирина и острой пищи лучше отказаться.

Если требуется симптоматическое лечение, эффективен метоклопрамид; также можно назначить дименгидринат, циметидин, ранитидин или ондансетрон. Принимать противорвотные средства следует, не дожидаясь появления тошноты, а регулярно — лучше за 30–45 минут до приема антиретровирусных препаратов. При регулярном приеме противорвотных следует обращать внимание на побочные эффекты, в частности, дискинезию. Обычно через несколько недель дозу препарата можно постепенно снизить. Если тошнота сохраняется более 2 месяцев, следует подумать о замене схемы терапии, так как в противном случае пациент скорее всего перестанет соблюдать назначения.

С 2004 года для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных противоопухолевой химиотерапией, применяется апрепитант (Эменд®) — противорвотное средство, которое является антагонистом рецептора нейрокина 1 (NK1). В настоящее время данных о применении этого препарата при тошноте, вызванной антиретровирусными средствами, пока нет. Однако из-за риска лекарственных взаимодействий со многими антиретровирусными препаратами (посредством системы 3A4 цитохрома P450) назначать апрепитант не рекомендуется.

Диарея

При сильной диарее в первую очередь необходимо лечить обезвоживание и восполнять потери электролитов. Исключают другие причины диареи, такие как инфекции и непереносимость лактозы. Следует исключить из рациона трудноперевариваемые продукты, в частности жирную и сладкую пищу, и отдавать предпочтение легкоусвояемым (например, картофелю, рису, макаронным изделиям). Можно воспользоваться домашними средствами для лечения диареи (табл. 1).

При обезвоживании и потере электролитов разрешаются соленый крекер, травяные чаи, минеральная вода, напитки для спортсменов, растворы электролитов (подробнее см. Highleyman, 2002; Schwarze, 2002; Sherman, 2000). Регидратирующий раствор для приема внутрь легко приготовить из сока 5 апельсинов, 800 мл кипяченой воды или чая (охлажденных до комнатной температуры), одной чайной ложки йодированной соли и двух чайных ложек сахара.

При диарее, вызванной приемом ИП, хороший эффект при малых затратах дают овсяные отруби в таблетках. Их принимают вместе с антиретровирусными препаратами (суточная доза 1500 мг). При диарее, вызванной приемом ИП, эффективна также панкрелипаза, синтетический фермент поджелудочной железы.

При диарее, вызванной нелфинавиром, помогают препараты кальция (Turner, 2004) — карбонат кальция в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Однако кальций связывается со многими другими веществами, поэтому его следует принимать отдельно от антиретровирусных средств, с интервалом 2 часа.

Согласно предварительному бразильскому исследованию препараты глутамин и аланил-глутамин при приеме внутрь облегчают диарею и повышают уровни антиретровирусных препаратов в крови (Bushen, 2004). В исследовании больные ежедневно получали 30 г глутамин и 15 г глицина, либо 4 г аланил-глутамин и 42 г глицина, либо 44 г аланил-глутамин. Наилучшие результаты получены в группе с наибольшей дозой аланил-глутамин. В предыдущем исследовании была показана эффективность L-глутамин в стартовой дозе 10 г/сут с повышением до максимальной дозы 30 г/сут (Heiser, 2002).

При инфекционной диарее, а также для профилактики диареи, вызванной лечением антибиотиками, используют пробиотики *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus acidophilus*. Иногда эти препараты помогают ослабить диарею, вызванную приемом других лекарственных средств. В качестве альтернативы можно применять семя подорожника, но его нельзя принимать вместе с лоперамидом и настоек опия, а также с антиретровирусными препаратами.

Главное место в симптоматическом лечении занимает лоперамид — средство, подавляющее перистальтику кишечника. Начинают с 2–4 мг, затем переходят на 2 мг, максимальная суточная доза 16 мг. Если лоперамид не помогает, назначают настойку опия (начинают с 5 капель и постепенно повышают дозу; максимальная доза — 15–20 капель), при этом следует помнить о риске кишечной непроходимости, особенно при передозировке. В некоторых случаях требуется сочетание нескольких антидиарейных препаратов.

Таблица 1. «Одобренные» домашние средства

Пектин

Яблоки (сырые очищенные), бананы (пюре), морковь (пюре, вареная, суп), порошок из плодов рожкового дерева (добавляется в овсяную и рисовую каши). Пектин относится к пищевым волокнам, которые не перевариваются, но связывают воду и токсины и уменьшают диарею.

Каши

Овсяная, рисовая.

Танины

Черный и зеленый чай, сушеная черника (чай, порошок), черный шоколад.

Нарушения со стороны ЦНС

Эфавиренз

Почти у 40% больных эфавиренз вызывает головокружение, бессонницу и ночные кошмары; возможны также изменения настроения, депрессия, деперсонализация, параноидный бред, спутанность сознания и суицидальные мысли (Lochet, 2003). Обычно эти побочные эффекты возникают в первые дни или недели лечения. Прекращать лечение приходится только у 3% больных. Установлено, что риск нарушений со стороны ЦНС больше при высокой концентрации эфавиренза в плазме (Marzolini, 2001).

С одной стороны, высокая концентрация эфавиренза в крови может быть обусловлена лекарственными взаимодействиями, поэтому следует собрать подробный лекарственный анамнез. С другой стороны, большое значение может иметь различная индивидуальная переносимость одних и тех же эффектов. Пациенту следует объяснить природу побочных эффектов и сказать, что обычно они довольно быстро проходят. В первые недели лечения эфавирензом могут быть затруднены езда на велосипеде, вождение автомобиля и управление механизмами. При появлении головокружения или сонливости от этих занятий нужно отказаться. Лечение эфавирензом не следует начинать перед экзаменами и другими важными событиями.

Если нарушения со стороны ЦНС сохраняются более 2-4 недель, имеет смысл назначить эфавиренз в таблетках по 200 мг, чтобы разделить суточную дозу на 2 приема: 400 мг на ночь и 200 мг утром. Авторы отметили сокращение нежелательных нарушений со стороны ЦНС у 50% пациентов. Снижать суточную дозу эфавиренза с 600 до 400 мг нельзя, поскольку это чревато неудачей лечения и развитием лекарственной устойчивости.

На второй неделе лечения эфавирензом, чтобы исключить передозировку, имеет смысл определить сывороточную концентрацию препарата в крови. Однако, если концентрация окажется завышенной, единственное что можно сделать — это разделить дозу 600 мг на два приема, так как снижать дозу до 400 мг/сут нельзя. Прием препарата 2 раза в сутки 400/200 мг снижает C_{max} и поэтому сокращает риск токсичности.

Ослабить нарушения со стороны ЦНС помогает лоразепам, при панических приступах и ночных кошмарах можно назначить галоперидол, однако из-за побочных эффектов и риска зависимости (лоразепам) оба эти препарата следует назначать только при тяжелых нарушениях.

Другие ННИОТ редко вызывают нарушения со стороны ЦНС. Если эти нарушения после деления суточной дозы эфавиренза на 2 приема сохраняются более 6 недель, эфавиренз следует заменить на другой препарат, например невирапин.

Ламивудин и абакавир

В редких случаях ламивудин и абакавир вызывают или усиливают депрессию, бессонницу и даже психоз. У пациентов, предъявляющих жалобы со стороны ЦНС, следует помнить, что их причиной могут быть эти препараты (Foster, 2004). В отношении эмтрицитабина данных на сегодня пока нет.

Периферическая полинейропатия

Периферическую полинейропатию вызывают в основном НИОТ — зальцитабин, диданозин и ставудин. Обычно развиваются дистальные симметричные сенсорно-моторные нарушения. Характерны парестезии и боль в кистях и стопах, нередко на фоне зальцитабина возникает дизестезия в околоротовой области. Обычно жалобы появляются через несколько месяцев лечения и постепенно нарастают. Полинейропатия бывает проявлением и самой ВИЧ-инфекции, однако лекарственная форма развивается намного раньше

и быстрее. Пациентов следует предупреждать, что при появлении признаков нейропатии им нужно как можно быстрее обратиться к лечащему врачу. Следует предпринимать меры по устранению таких факторов риска полинейропатии как дефицит витамина В₁₂, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет и прием других нейротоксичных препаратов (например, изониазида). В этих случаях следует избегать аналогов нуклеозидов зальцитабина, диданозина и ставудина.

Во многих случаях состояние улучшается уже в первые два месяца после отмены препарата, но иногда нарушения сначала даже нарастают и впоследствии проходят не полностью. Поскольку бороться с этими нарушениями трудно и специфического лечения нет, очень важно, чтобы врач вовремя заметил периферическую полинейропатию и без промедления пересмотрел лечение. Вызвавший нейропатию препарат следует отменить.

Простое и удобное на практике исследование — проверка вибрационной чувствительности с помощью камертона. Камертон Райделя-Зайффера (Rydel-Seiffer) с частотой колебаний 64 Гц ставят на костные выступы (дистальные фаланги пальцев, медиальную или латеральную лодыжку). Больного просят сказать, когда возникает и когда исчезает ощущение вибрации. Когда интенсивность вибрации начинает снижаться, два треугольника, заметные на камертоне, сближаются. В момент, когда ощущение вибрации исчезает, в месте пересечения треугольников на шкале отмечают число, которое соответствует интенсивности вибрации. Таким образом вибрационную чувствительность можно оценить количественно и сравнить с результатами других исследований. С помощью этого простого метода легко выявить первые признаки полинейропатии уже в ранние сроки.

Помимо симптоматических средств (метамизол, парацетамол, карбамазепин, amitриптилин, габапентин, наркотические анальгетики) с различным успехом применяют такие методы как иглоукалывание и чрескожная стимуляция нерва. Ускорить выздоровление помогают витамины группы В. Пациентам следует избегать тесной обуви и длительного пребывания на ногах. Облегчить боль помогает прохладный душ перед сном. Для лечения диабетической полинейропатии одобрен уридинтрифосфат (Keltican®), однако сведений о его эффективности недостаточно. Разумеется, данных о его использовании при ВИЧ-нейропатии пока нет.

Нарушения функции почек

Индинавир

Поражение почек развивается особенно часто при лечении индинавиром — в результате образования кристаллов индинавира, которые обнаруживаются в моче почти у 20% пациентов. Почти у 10% пациентов развиваются нефролитиаз и почечная колика; камни на рентгенограмме не видны. Причиной нефролитиаза считается высокая сывороточная концентрация препарата в связи с низким индексом массы тела (Meraviglia, 2002), лекарственными взаимодействиями и индивидуальными колебаниями уровня препарата в крови. В одном исследовании при приеме индинавира/ритонавира в дозе 800/100 мг с небольшим количеством пищи нефротоксическая максимальная сывороточная концентрация препарата снизилась, по-видимому в связи с тем, что пища замедляет всасывание индинавира (Aarnoutse, 2003). Более чем у 20% больных отмечается постоянная бессимптомная лейкоцитурия с постепенным снижением функции почек без каких-либо урологических жалоб (Dielemann, 2003). Однако почечная недостаточность развивается редко (Корр, 2002).

Почечная колика проявляется болью в пояснице и боковых отделах и внизу живота, которая может иррадиировать в большие половые губы и яички. Иногда появляется гематурия. Обследование включает физикальное исследование, анализ мочи, оценку функции почек. УЗИ позволяет обнаружить обструкцию мочевых путей, однако маленькие индинавировые камни не выявляет.

При почечной колике назначают анальгетики в/в (например, метамизол, 1,0-2,5 г, или диклофенак, 100-150 мг) в сочетании со спазмолитиками (например, гиосцина бутилбромид, 20 мг в/в). Обычно боль быстро проходит, но если она сохраняется, через несколько минут дозы повторяют. Если и после этого боль сохраняется, можно назначить петидин, 50-100 мг в/в или в/м. Во время колики прием жидкости должен быть умеренным.

Для профилактики нефролитиаза суточное потребление жидкости должно быть не менее 1,5 л, а в жаркую погоду и при приеме алкоголя еще выше. При однократной колике прерывать лечение обычно не требуется. Следует измерить концентрацию индинавира в плазме, и если она окажется высокой, снизить дозу препарата. У всех больных следует не реже чем раз в 3 месяца исследовать функцию почек и проводить анализ мочи, даже в отсутствие жалоб. Если колика повторяется, индинавир отменяют. Нефролитиаз способны вызывать также нестероидные противовоспалительные средства, хинолоны, ампициллин,

фоскарнет, ацикловир, сульфаниламиды (триметоприм/сульфаметоксазол, сульфадиазин) и аллопуринол, поэтому сочетать индинавир с этими препаратами нужно с осторожностью (Boubaker, 1998).

Тенофовир

Тенофовир был одобрен к применению в 2001 г. и как и другие нуклеотидные аналоги, адефовир и цидофовир, нефротоксичен. Исследования на животных выявили дозозависимую нефротоксичность, однако хотя у людей описано несколько случаев повреждения почек, в крупных клинических испытаниях тенофовира тяжелой нефротоксичности не обнаружено (Antoniou, 2003; Gallant, 2004; Schooley, 2002). Описаны случаи острой почечной недостаточности, проксимальной тубулопатии с синдромом Фанкони и нефрогенного несахарного диабета (Callens, 2003; Coca, 2002; Creput, 2003; Earle, 2004; Karras, 2003; Peyrière, 2004; Rollot, 2003; Saumoy, 2004; Schaaf, 2003). В двух исследованиях показано, что при лечении тенофовиром происходит умеренное снижение клиренса креатинина, в отличие от больных, которые тенофовира никогда не получали (Gallant, 2005; Mauss, 2005).

Повреждение проксимальных канальцев проявляется проксимальноканальцевым ацидозом, нормогликемической глюкозурией, гипофосфатемией, гипоурикемией, гипокалиемией, генерализованной аминоацидурией и протеинурией. Нефротоксичность развивается через несколько месяцев лечения, изредка в его начале (Hansen, 2004; Izzedine, 2004; Rifkin, 2004). Факторы риска — относительно высокие дозы тенофовира, исходное нарушение функции почек, низкий вес тела, прием других нефротоксичных препаратов или лопинавира/ритонавира. Ингибиторы протеазы могут нарушать транспорт аминокислот в почках, в результате чего в клетках проксимальных канальцев будет накапливаться тенофовир. Вследствие этого может развиваться тубулопатия по типу синдрома Фанкони, а диданозин будет накапливаться в организме (Izzedine, 2004; Rollot, 2003). Кроме того дополнительным фактором риска может быть предшествующее лечение нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (Peyrière, 2004; Saumoy, 2004). Однако нефротоксичность возможна даже без каких-либо предрасполагающих к ней факторов (Barrios, 2004).

В случае нарушения функции почек, особенно у больных с низкой массой тела или получающих лопинавир, от тенофовира по возможности следует отказаться, или увеличить интервал между дозами. Изготовитель препарата рекомендует больным с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин принимать препарат с интервалом 48 ч, с клиренсом креатинина 10-29 мл/мин — 2 раза в неделю. Нормальный уровень креатинина может ввести в заблуждение, особенно у больных с низкой массой тела, поэтому у всех больных перед началом лечения тенофовиром следует определить клиренс креатинина. Исследования функции почек (в том числе определение уровней креатинина, мочевины в крови, клиренса креатинина, уровня белка в моче, уровня глюкозы, фосфата в крови и моче) следует проводить раз в две недели.

Тенофовир не рекомендуется больным с почечной недостаточностью. Его не следует назначать вместе с другими нефротоксичными препаратами (аминогликозидами, амфотерицином В, фоскарнетом, ганцикловиром, пентамидином, ванкомицином, цидофовиром, интерлейкином —2), а также после недавнего лечения этими препаратами. Обычно нарушения функции почек после отмены тенофовира проходят (Izzedine, 2004; Rifkin, 2004).

Гепатотоксичность

На фоне ВААРТ часто повышается активность печеночных ферментов; тяжелая гепатотоксичность развивается у 6% больных (Becker, 2004). Частота этих побочных эффектов зависит от используемых препаратов, а также сопутствующих заболеваний печени. Тяжесть гепатотоксичности колеблется от умеренного и полностью обратимого повышения активности печеночных ферментов до быстро прогрессирующей и иногда смертельной печеночной недостаточности, к счастью редкой. Тяжелая гепатотоксичность и печеночная недостаточность отмечены при лечении невирапином и ритонавиром (De Maat, 2003; Law, 2003). Описаны также случаи печеночной недостаточности при лечении индинавиром, атазанавиром, эфавирензом, нелфинавиром и различными аналогами нуклеозидов (Abrescia, 2002; Carr, 2001; Clark, 2002). Пациентам с заболеваниями печени можно назначать эти препараты только при условии тщательного наблюдения (Sulkowski, 2002, 2004).

Разные классы препаратов вызывают гепатотоксические реакции в разные сроки: НИОТ вызывают жировую дистрофию печени (предположительно вследствие митохондриальной токсичности) обычно через 6 и более месяцев от начала терапии (Montessori, 2003). ННИОТ часто вызывают реакции гиперчувствительности в первые 12 недель лечения. В одном исследовании тяжелая гепатотоксичность отмечена у 15,6% пациентов, принимавших невирапин, и у 8% пациентов, принимавших эфавиренз. Наибольший риск отмечен у принимавших невирапин или эфавиренз в сочетании с ИП на фоне гепатита В или гепатита С (Sulkowski, 2002). Основным предрасполагающим фактором могут быть высокие концентрации

ИП из-за сниженного метаболизма препарата. ИП могут вызвать гепатотоксические реакции на любых сроках лечения, и опять же риск выше на фоне вирусного гепатита. Одно из возможных объяснений этому — синдром восстановления иммунной системы — усиление цитолитической активности против вирусов гепатита на фоне ВААРТ. Среди ИП токсический гепатит чаще вызывает ритонавир, в то же время усиленные ритонавиром ингибиторы протеазы риск гепатотоксичности не повышают (Sulkowski, 2004).

Невирапин

При лечении невирапином гепатотоксичность проявляется чаще, чем при лечении всеми другими антиретровирусными препаратами. Встречаются как бессимптомные нарушения функции печени, так и клинически выраженные, в том числе быстро прогрессирующая печеночная недостаточность с летальным исходом. Тяжелая и смертельная гепатотоксичность описана после постконтактной профилактики (MMWR, 2001), но после однократного приема невирапина таких случаев не было. Риск гепатотоксичности невирапина выше у женщин и у больных с высоким числом лимфоцитов CD4. У женщин риск клинически выраженной гепатотоксичности более чем в 3 раза выше, чем у мужчин, а у женщин с числом лимфоцитов CD4 > 250 кл/мм³ этот риск в 12 раз выше, чем у женщин с числом лимфоцитов CD4 < 250 кл/мм³ (11% против 0,9%). У мужчин с числом лимфоцитов CD4 > 400 кл/мм³ риск клинически выраженной гепатотоксичности в 5 раз выше, чем у мужчин с числом лимфоцитов CD4 < 400 кл/мм³ (6,3% против 1,2%). В настоящее время в инструкции к Вирамуну указано, что у женщин с числом лимфоцитов CD4 больше 250 кл/мм³ начинать лечение невирапином не рекомендуется, за исключением случаев, когда польза такого лечения несомненно перевешивает связанный с ним риск (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/nevirapine.htm>).

Гепатотоксичность обычно развивается в начале лечения (в первые 18 недель). Если активность печеночных ферментов в ходе лечения превышает верхнюю границу нормы более чем в 5 раз, невирапин следует отменить немедленно; если активность печеночных ферментов возвращается к исходной и у больного нет симптомов гепатита, сыпи, общих симптомов или других признаков нарушения функции печени, в индивидуальном порядке невирапин осторожно можно возобновить. Однако это можно делать только при условии тщательного наблюдения. Если нарушения функции печени повторяются, невирапин отменяют навсегда. Если развивается клинически выраженный гепатит (отсутствие аппетита, тошнота, желтуха и др.), невирапин следует отменить сразу и больше лечение им не возобновлять.

Атазанавир и индинавир

Атазанавир и индинавир ингибируют печеночный фермент глюкуронилтрансферазу и повышают уровень билирубина почти у 47% пациентов. Обычно гипербилирубинемия протекает бессимптомно и клинически напоминает синдром Жильбера. Прекращают лечение из-за этого побочного эффекта менее 2% пациентов (Busti, 2004). После отмены препарата уровни билирубина возвращаются к норме. Если уровень билирубина повышен умеренно (превышает верхнюю границу нормы менее, чем в 3 раза) и активность печеночных ферментов печени нормальная, менять лечение не требуется. Если уровень билирубина устойчиво и значительно повышен, лечение следует прекратить: отдаленные последствия гипербилирубинемии неизвестны (Sulkowsky, 2004).

Помимо серологических исследований на вирусные гепатиты перед началом ВААРТ следует провести УЗИ брюшной полости для выявления структурных изменений в печени, в частности неалкогольного стеатогепатита и цирроза. Начиная лечение невирапином и ИП следует определять биохимические показатели функции печени раз в две недели, а у больных с исходными заболеваниями печени даже чаще. При лечении остальными препаратами эти исследования достаточно проводить 1 раз в месяц. При умеренном повышении активности ферментов печени (не более чем в 3,5 раза выше верхней границы нормы) и отсутствии каких-либо клинических проявлений гепатотоксичности, лечение продолжают под пристальным наблюдением. Если активность ферментов превышает верхнюю границу нормы более чем в 3,5 раза, проводят дополнительное обследование, включая УЗИ брюшной полости. Если имеются сопутствующие гепатит В или С, решают вопрос об их лечении. При других заболеваниях печени может потребоваться определение уровней препаратов в крови. В некоторых случаях лечение можно продолжить (за исключением невирапина).

Если активность печеночных ферментов повышается через 6 и более месяцев лечения, необходимо провести тщательное обследование, включая серологические исследования на вирусные гепатиты, цитомегаловирус и вирус Эпштейна—Барр, а также УЗИ брюшной полости. Следует исключить лактацидоз, реакции гиперчувствительности на абакавир и действие других гепатотоксичных препаратов. Нужно определить газы артериальной крови (включая pH, BE, уровни бикарбоната и лактата) и тщательно выяснить,

какие препараты принимал больной. При биопсии обнаруживается крупно- и мелкокапельная жировая дистрофия печени и повреждение митохондрий, что позволяет отличить гепатотоксическое действие НИОТ от других причин поражения печени.

Гепатит С по возможности следует лечить до начала ВААРТ, чтобы снизить риск тяжелой гепатотоксичности (см. главу «Гепатит С»). При сопутствующем гепатите В схема ВААРТ должна включать ламивудин или тенофовир. У больных с исходными нарушениями функции печени нужно следить за сывороточными концентрациями препаратов, особенно ИП. Если концентрация окажется высокой, дозы можно скорректировать и тем самым избежать преждевременной отмены лечения. Однако поражение печени при лечении невирапином от концентрации этого препарата не зависит (Dailly, 2004).

Наконец, нельзя упускать из виду лекарственные взаимодействия с другими препаратами, которые принимает больной, и вызванную ими гепатотоксичность (например, ингибиторами АПФ).

Изменения в анализе крови

Анемия

Некоторые антиретровирусные препараты (в первую очередь зидовудин) угнетают кроветворение, особенно эритропоэз, и вызывают анемию (de Jesus, 2004). Обычно эти побочные эффекты развиваются у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и предшествующим угнетением кроветворения на фоне химиотерапии или препаратов, оказывающих токсическое действие на костный мозг, к которым относятся в частности триметоприм/сульфаметоксазол, пириметамин, амфотерицин В, рибавирин, интерферон, другие антиретровирусные препараты.

Анемия развивается у 5-10% пациентов, принимающих зидовудин, обычно в первые 3 мес лечения, но иногда возникает и после нескольких лет приема препарата (Carr, 2001). При тяжелой анемии зидовудин отменяют, в редких случаях требуется переливание крови. При лечении зидовудином всегда (даже в отсутствие анемии) повышается средний эритроцитарный объем. Поэтому этот показатель служит надежным критерием соблюдения назначений. У больных с анемией в некоторых случаях имеет смысл заменить Комбивир® на Ретровир® и Эпивир®, так как доза зидовудина в Ретровире® меньше, чем в Комбивире® (250 и 300 мг соответственно). У больных с поздней стадией ВИЧ-инфекции и множественной лекарственной устойчивостью, из-за которой возможности замены препаратов на менее токсичные ограничены, препаратом выбора служит эритропоэтин, однако на длительный срок его назначать не рекомендуется в связи с высокой стоимостью.

Лейкопения

ВИЧ-инфекция сама по себе может быть причиной панцитопении. Поэтому очень низкое число лимфоцитов CD4 иногда бывает следствием тяжелой лейкопении. В этом случае относительная доля лимфоцитов CD4 и соотношение CD4/CD8 остаются нормальными.

Из-за вызванной антиретровирусными препаратами нейтропении может оказаться, что несмотря на подавление вируса число лимфоцитов CD4 сначала повышается, но потом остается низким. В таких случаях препараты следует заменить на менее токсичные для кроветворения, такие как ставудин, ламивудин, большинство ИП и любые ННИОТ. От зидовудина следует отказаться. Лейкопения возможна и при лечении индинавиром, абакавиром или тенофовиром.

Negredo (2004) показал, что у больных с хорошим подавлением вирусной нагрузки при лечении тенофовиром и диданозином число лимфоцитов CD4 повышается примерно до 6 мес, а затем постепенно снова снижается. Это особенно заметно у больных, которые получают диданозин в суточной дозе 400 мг, но встречается и у больных, которые получают меньшую дозу препарата (250 мг/сут). Вероятно это связано с взаимным усилением миелотоксичности обоих препаратов и ростом их токсичности для митохондрий, что отрицательно сказывается на Т-лимфоцитах.

Тромбоцитопения

См. главу «Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции».

Аллергические реакции

У больных, получающих антиретровирусную терапию, аллергические реакции возникают часто (Pirmohamed, 2001). Их вызывают все ННИОТ, а также нуклеозидные аналоги, абакавир (см. ниже) и ингибитор

протеазы ампренавир. Поскольку абакавир относится к сульфаниламидам, больным с аллергией к сульфаниламидам его следует назначать с осторожностью.

ННИОТ

У 15-20% больных невирапин и делавирдин вызывают легкую сыпь, 5-10% из них прекращают лечение. Эфавиренз вызывает сыпь реже, прекращают лечение им только 2% больных (Carr, 2001).

ННИОТ вызывают обратимую системную аллергическую реакцию, для которой характерны красная пятнисто-папулезная сливная зудящая сыпь, преимущественно на туловище и руках. Иногда появлению сыпи предшествует лихорадка. В дальнейшем появляются миалгия (иногда тяжелая), слабость и язвы на слизистых. Обычно аллергия проявляется на второй-третьей неделе лечения. Женщины болеют чаще и тяжелее (Bersoff-Matcha, 2001). Если симптомы появляются после восьмой недели лечения, их причиной скорее всего служат другие препараты. Тяжелые реакции, такие как синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермолиз (синдром Лайелла) и безжелтушный гепатит, встречаются редко (Rotunda, 2003).

При поражении слизистых оболочек, появлении пузырей, отслойке эпидермиса, нарушении функции печени (повышение активности печеночных аминотрансфераз более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) или повышении температуры тела более 39°C, препарат нужно сразу отменить.

У больных с сыпью, предположительно вызванной невирапином, следует исключать сопутствующую гепатотоксичность и печеночную недостаточность, для чего нужно определить биохимические показатели функции печени. Если сыпь сочетается с повышением активности АсАТ или АлАТ, невирапин отменяют и в дальнейшем лечении им не возобновляют.

Примерно в половине случаев аллергия на ННИОТ проходит несмотря на продолжение лечения. Могут помочь антигистаминные средства. Профилактическое назначение глюкокортикоидов или антигистаминных с целью профилактики аллергии на невирапин бесполезно; наоборот, в некоторых исследованиях сыпь при этом возникала даже чаще (Knobel, 2001; Montaner, 2003; Launay, 2004; The Grupo Estudio, 2004). Если препарат вызвал тяжелую аллергическую реакцию, его отменяют и в дальнейшем не назначают.

Гиперчувствительность к абакавиру

Абакавир вызывает реакции гиперчувствительности (РГЧ), которые, если не будут своевременно замечены, могут привести к смерти. Они развиваются примерно у 5-8% больных (Chirouze, 2005; Clay, 2002; обзоры Hewitt, 2002). У больных, принимающих препараты 1 раз в сутки, РГЧ развиваются чаще (James, 2005). В среднем, РГЧ на абакавир развиваются через 8 дней от начала лечения, 93% случаев приходится на первые 6 недель лечения. Обнаружена корреляция между типом HLA (в частности HLA-B 57) и частотой РГЧ (Hetherington, 2002; Mallal, 2002; Martin, 2004). В будущем возможно появятся основания, в том числе экономические, для обязательно определения типа HLA перед назначением абакавира (Hughes, 2004).

В отличие от кожных реакций на невирапин и эфавиренз, сыпь при РГЧ на абакавир обычно не сливная, у 30% пациентов ее нет вообще. В 80% случаев появляется лихорадка. Характерны общее недомогание, которое усиливается день ото дня, а также желудочно-кишечные нарушения — тошнота, рвота, диарея и боль в животе. Боль в горле, одышка, кашель и другие дыхательные нарушения появляются редко. Возможны изменения в общем анализе крови, повышение уровня креатинина и активности печеночных аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и ЛДГ. Эозинофилия не характерна. Был описан один случай синдрома Стивенса—Джонсона (Bossi, 2002).

Одновременно начинать лечение абакавиром и ННИОТ нежелательно, так как трудно отличить аллергическую реакцию на ННИОТ от гиперчувствительности к абакавиру. Если абакавир входит в стартовую схему лечения и развивается гриппоподобный синдром, трудно отличить реакцию гиперчувствительности от синдрома восстановления иммунитета: в связи с этим важно, чтобы антиретровирусную терапию начинали опытные специалисты по лечению ВИЧ-инфекции. Диагноз РГЧ на абакавир ставится по клинической картине. Нередко трудности представляет дифференциальный диагноз с острой инфекцией. В пользу РГЧ свидетельствуют появление симптомов в первые 6 недель лечения, ухудшение состояния с приемом каждой последующей дозы препарата и желудочно-кишечные нарушения. При своевременной отмене абакавира все нарушения полностью проходят за несколько дней. Если диагноз не будет поставлен, возможен летальный исход. После отмены абакавира в некоторых случаях требуются инфузионная терапия и глюкокортикоиды.

У больных с диагнозом РГЧ возобновление лечения абакавиром может привести к смерти и поэтому строго противопоказано. Если диагноз РГЧ вызывает сомнения, лечение абакавиром можно возобновить при условии наблюдения пациента в стационаре. Следует отметить, что возобновление лечения абакавиром чревато РГЧ даже у тех больных, у которых ранее симптомов гиперчувствительности не было.

При назначении абакавира пациента следует предупредить о риске РГЧ и подробно рассказать о ее симптомах; о проведенной беседе следует сделать запись в карте больного. Пациент должен знать, к кому он может обратиться в случае появления этих симптомов, особенно в выходные или ночью. При этом врач не должен пугать пациента, иначе он может прекратить лечение слишком рано.

Лактацидоз

В отличие от бессимптомного повышения уровня лактата в крови, которое наблюдается почти у 15% пациентов, получающих НИОТ (Carr, 2001; Hocqueloux, 2003), лактацидоз — хотя и редкое, но угрожающее жизни состояние. Полагают, что НИОТ повреждают митохондрии, подавляя митохондриальную ДНК-полимеразу. Частота лактацидоза у принимающих НИОТ составляет около 3,9 на 1000 больных в год (John, 2001). См. также главу «Митохондриальная токсичность аналогов нуклеозидов».

Чаще лактацидоз развивается при лечении ставудином и диданозином, реже — зидовудином, абакавиром и ламивудином. Факторы риска: ожирение, женский пол, беременность, лечение рибавирином или гидроксимочевинной, сниженный клиренс креатинина и низкое минимальное число лимфоцитов CD4 (Bonnet, 2003; Butt, 2003; Carr, 2003; Fleischer, 2004). Если необходимо лечение рибавирином, диданозин следует заменить другим препаратом.

Симптомы лактацидоза — слабость, тошнота, рвота, боль в животе, похудание и одышка — неспецифичны, могут развиваться остро или постепенно. В крови обнаруживают повышенный уровень лактата с признаками метаболического ацидоза или без них (кровь берут в охлажденную пробирку, обработанную фторидом и оксалатом, и помещают на лед; уровень лактата определяют в течение 4 ч от взятия пробы). Возможно повышение анионного интервала и активности КФК, ЛДГ, липазы, амилазы и γ -глутамилтрансферазы; сывороточный бикарбонат может снижаться. При УЗИ и КТ брюшной полости нередко обнаруживают признаки жировой дистрофии печени.

В одном исследовании было показано, что сывороточный уровень лактата значительно повышается в начале лечения НИОТ и затем остается стабильным на уровне 1,5–3,0 ммоль/л (John, 2001). У 8–21% больных, получающих хотя бы один НИОТ, повышены уровни лактата в сыворотке (< 4 ммоль/л), причем клинические симптомы отсутствуют или выражены слабо. Тяжелый лактацидоз может развиваться внезапно, без предшествовавшего повышения уровня лактата в крови. Таким образом, уровень лактата не служит прогностическим фактором в отношении лактацидоза и проследивать его не имеет смысла (Brinkman, 2000; Vroenenraets, 2002). Если же появляются симптомы лактацидоза — тошнота, рвота, слабость, быстрое похудание, желудочно-кишечные расстройства, одышка — уровень лактата следует определить немедленно. Следить за уровнем лактата следует также у беременных, получающих НИОТ, и пациентов, которые возобновили прием НИОТ после перерыва из-за лактацидоза (Carr, 2003).

При уровне лактата 2–5 ммоль/л рекомендуется внимательно наблюдать за пациентом и регулярно повторять обследование (см. Brinkman, 2001). При появлении устойчивости к НИОТ схему терапии меняют, например заменяют ставудин/диданозин на абакавир, зидовудин или тенофовир (если нет устойчивости к этим препаратам). При уровне лактата 5 ммоль/л и более, НИОТ отменяют сразу и назначают поддерживающее лечение: в частности, коррекцию ацидоза. Смертность при уровне лактата >10 ммоль/л составляет около 80% (Carr, 2001; Carr, 2003; Falco, 2002; Vroenenraets, 2002).

Для лечения лактацидоза с небольшим успехом применяются различные препараты, включая витамины группы В, кофермент Q10, аскорбиновую кислоту и левокарнитин. Однако в клинических исследованиях польза такого лечения пока не доказана, а имеющиеся данные ограничены несколькими наблюдениями. В одном из них описаны хорошие результаты у 6 пациентов при в/в введении витаминов группы В (тиамин 100 мг, рибофлавин 20 мг, никотинамид 200 мг, пиридоксин 20 мг, декспантенол 20 мг) плюс левокарнитин 1000 мг 2 раза в сутки (Brinkman, 2000). Эти препараты вводят внутривенно до снижения уровня лактата до уровня менее 3 ммоль/л, после чего переходят на прием внутрь. Уровень лактата возвращается к норме в среднем в течение 8 недель после отмены препарата. Новое перспективное средство — препараты уридина (Walker, 2003; Walker, 2004) (см. главу «Митохондриальная токсичность аналогов нуклеозидов»).

Панкреатит

Панкреатит развивается почти у 7% больных, принимающих диданозин. В редких случаях панкреатит вызывают ставудин, ламивудин и зальцитабин. Особенно высок риск панкреатита на фоне сочетания диданозина и ставудина или диданозина и тенофовира. Риск повышается также при употреблении алкоголя и приеме пентамидина.

Каким образом диданозин провоцирует развитие панкреатита не ясно, предполагают что патогенез связан с метаболизмом препарата по пуриновому пути (Moyle, 2004). Значительные взаимодействия диданозина с тенофовиром приводят к повышению концентрации диданозина в плазме на 40%. Описаны случаи тяжелого, иногда смертельного панкреатита при одновременном лечении диданозином и тенофовиром. В связи с этим больным с массой тела менее 60 кг, у которых нарушена функция почек или которые принимают лопинавир/ритонавир, не следует диданозин и тенофовир назначать одновременно (см. раздел, посвященный лопинавиру) (Blanchard, 2003; Martinez, 2004).

Панкреатит, вызванный антиретровирусными препаратами, не отличим от панкреатита другой этиологии ни по клиническим, ни по лабораторным проявлениям. Антиретровирусные препараты следует отменить немедленно. Лечение такое же, как при панкреатите другой этиологии. Обычно и клинические, и лабораторные нарушения быстро проходят (Carr, 2001). Препарат, вызвавший панкреатит, никогда нельзя назначать повторно. Больным, у которых в анамнезе был панкреатит любой этиологии, диданозин противопоказан.

Асептический некроз

Асептический некроз развивается примерно у 0,4% ВИЧ-инфицированных, т.е. значительно чаще, чем у населения в целом (Cheonis, 2002). Предполагаемую связь с приемом ингибиторов протеазы подтвердить затруднительно (Miller, 2002; Loiseau-Peres, 2002). Факторы риска асептического некроза — злоупотребление алкоголем, гиперлипидемия, прием глюкокортикоидов, повышенная свертываемость крови, гемоглобинопатии, травма, курение, хронический панкреатит. Риск асептического некроза от вирусологической нагрузки не зависит (Miller, 2002; Mondy, 2003).

Чаще всего асептический некроз поражает головку бедренной кости, реже — головку плечевой кости. Сначала появляются жалобы на боль при нагрузке на пораженный сустав; постепенно за несколько дней или недель боль усиливается. Иногда болезнь сначала никак не проявляется, а потом внезапно возникает сильная боль и ограничивается подвижность. Некроз головки бедренной кости сопровождается болью в бедре или паху, иррадиирующей в колено.

Всех пациентов, получающих ВААРТ, и особенно имеющих дополнительные факторы риска (прием глюкокортикоидов), при появлении боли в бедре нужно пристально наблюдать. Даже при умеренной боли в кости или суставе следует не откладывая выполнить МРТ (по сравнению с рентгенографией МРТ более чувствительный метод). Ранняя диагностика и лечение могут уберечь пациента от боли, обездвиженности и операции.

При подтверждении диагноза пациента как можно скорее направляют к хирургу-ортопеду. Для уменьшения боли и сохранения кости и сустава существуют разные методы лечения, которые выбирают исходя из стадии заболевания, локализации и тяжести поражения. На ранних стадиях бывает достаточно ограничения нагрузки на конечность с помощью костылей. С успехом применяется хирургическая декомпрессия головки или шейки бедренной кости: сверлят несколько отверстий, через которые прорастают новые сосуды, в результате чего снижается давление внутри кости. На более поздних стадиях шансы на успех лечения тем меньше, чем больше площадь некроза. Еще один способ лечения — остеотомия — имеет тот недостаток, что требует длительной иммобилизации. В тяжелых случаях приходится прибегать к полному эндопротезированию.

Необходимо выявить и устранить факторы риска, в частности, по возможности отменить глюкокортикоиды. Данных в пользу пересмотра терапии с исключением из нее ингибиторов протеазы, недостаточно (Mondy, 2003). Рекомендуются физиотерапия. Для обезболивания препаратами первого ряда служат нестероидные противовоспалительные средства (например, ибупрофен) (Cheonis, 2002).

Остеопения и остеопороз

У ВИЧ-инфицированных плотность костной ткани ниже, чем у населения в целом (Loiseau — Peres, 2002). Плотность костной ткани оценивают по поглощению рентгеновских лучей (например, при двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии, DEXA) или ультразвуковых волн. Результат выражают в

стандартных отклонениях от среднего значения плотности костной ткани у молодых здоровых лиц. Показатели от -1 до -2,5 стандартных отклонений расценивают как остеопению, показатели выше -2,5 стандартных отклонений — как остеопороз.

Помимо ВИЧ-инфекции, в патогенезе остеопении играют роль такие факторы как нарушение питания, снижение слоя жировой ткани, лечение глюкокортикоидами, гипогонадизм, иммобилизация и прием ингибиторов протеазы и НИОТ. Остеопения и остеопороз часто протекают бессимптомно. Остеопороз чаще захватывает позвонки, кости предплечья и бедренные кости.

Всем больным СПИДом показаны следующие исследования: рентгенография поясничного отдела позвоночника в стандартных переднезадней и боковой проекциях, двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия для измерения плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника и бедренных костей, биохимический анализ крови с определением уровней кальция и фосфатов и активности щелочной фосфатазы. При остеопении назначают витамин D, 1000 МЕ/сут, и богатую кальцием диету (или препараты кальция в таблетках в дозе 1200 мг/сут). Пациентам рекомендуют физические упражнения и воздержание от курения и алкоголя. При остеопорозе дополнительно можно назначить аминодифосфонаты. Поскольку тестостерон угнетает действие остеокластов, рекомендуется лечить гипогонадизм (Cheonis, 2002; Cheonis, 2000; Mondy, 2003; Tebas, 2000).

Учащение кровотечений у больных гемофилией

У ВИЧ-инфицированных, страдающих гемофилией А или В, при лечении ингибиторами протеазы возможно учащение спонтанных кровоизлияний в суставы и мягкие ткани. Отмечены редкие случаи внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений. Причины этих осложнений не известны (обзор: Wilde, 2000).

Побочные эффекты отдельных препаратов

Таблица 2. Методы профилактики и лечения местных реакций на энфувиртид и других побочных эффектов, связанных с введением препарата (Clotet, 2004).

Правильная техника инъекции
▪ Раствор для инъекции должен быть комнатной температуры. ▪ Следует избегать введения препарата в мышцу, для этого иглу следует вводить под углом 45-90 градусов в зависимости от телосложения больного. ▪ Препарат следует вводить медленно. ▪ Соблюдать меры асептики (мыть руки, использовать перчатки, протирать место инъекции и крышку флакона спиртом, не касаться иглы). ▪ Избегать инъекций в места, куда уже вводился препарат; для этого перед инъекцией убедиться, что в этом месте нет подкожных уплотнений. ▪ Избегать инъекций в места с уплотнениями и эритемой. ▪ Не делать инъекций в области пояса. ▪ Чередовать области инъекций (живот, бедра, плечи), никогда не делать две инъекции в одну и ту же область подряд. ▪ После введения препарата осторожно помассировать место инъекции.
Лечение местной реакции
1. Боль в месте инъекции ▪ Местный анестетик (например, лидокаиновый гель). ▪ Анальгетики внутрь перед инъекцией (например, ибупрофен или метамизол). ▪ Снизить чувствительность перед инъекцией, положив лед. 2. Зуд ▪ Антигистаминные средства внутрь. ▪ Смягчающие кремы или лосьоны (не содержащие алкоголя и отдушек).

Энфувиртид (Т-20)

Типичный побочный эффект энфувиртида — реакция в месте инъекции препарата, которая проявляется эритемой, уплотнением, образованием узла, зудом, экхимозами, болью и неприятными ощущениями. Хотя эта реакция возникает у всех больных, обычно она протекает легко и редко препятствует лече-

нию — из-за нее лечение прекращают только 3-7% больных (Arasteh, 2004; Lazzarin, 2003). Врач и больной должны использовать методы профилактики и лечения местных реакций. Правильная техника инъекции (в том числе соблюдение асептики) и чередование мест введения (табл. 1) могут быть самыми эффективными способами сокращения частоты и тяжести местных реакций, а также их осложнений, включая инфекции. Правильное лечение помогает ослабить местную реакцию (табл. 2, Clotet, 2004; Buhk, 2004).

Другой побочный эффект, отмеченный в исследовании TORO через 48 недель лечения энфувиртидом, заключается в учащении бактериальных пневмоний (вызванных грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами). Причина этого не ясна. Таким образом, больные, получающие энфувиртид, должны наблюдаться на предмет пневмонии (Clotet, 2004; Tashima, 2003).

Больные, получающие энфувиртид и собирающиеся в поездку в другие страны, должны быть готовы к вопросам о веществе для инъекций. Чтобы избежать неприятных ситуаций, больному лучше иметь при себе медицинский сертификат, в котором указано, что он получает инъекционную терапию.

Индинавир

Паронихия на руках и ногах и вросший ноготь — типичные побочные эффекты индинавира, которые возникают у 4-9% больных. Кроме того, примерно у 30% больных, получающих индинавир, обнаруживаются 2 и более заболеваний кожи и слизистых, в частности сухость кожи, хейлит, выпадение волос и алопеция, по типу побочных эффектов ретиноидов. Индинавир — единственный антиретровирусный препарат, вызывающий характерные для ретиноидов побочные эффекты; предполагается, что он влияет на метаболизм ретинола. Связи с полом, возрастом и иммунным статусом не отмечено, но обнаружена зависимость от сывороточного уровня индинавира. У больных с кожными побочными эффектами имеет смысл определить сывороточный уровень индинавира в плазме, чтобы при необходимости скорректировать дозу препарата.

Эти побочные эффекты обычно нетяжелые, поэтому прекращать лечение обычно не требуется. Паронихия может сопровождаться сильной болью; в некоторых случаях отмена индинавира может избавить пациента от хирургического вмешательства, поскольку паронихия при этом проходит и больше не рецидивирует (Garcia-Silva, 2002).

Литература

1. Aarnoutse RE, Wasmuth JC, Faetkenheuer G, et al. Administration of indinavir and low-dose ritonavir (800/100 mg twice daily) with food reduces nephrotoxic peak plasma levels of indinavir. *Antivir Ther.* 2003; 8:309-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14518700>
2. Abrescia N, D'Abbraccio M, Figoni M, et al. Fulminant hepatic failure after the start of an efavirenz-based HAART regimen in a treatment-naïve female AIDS patient without hepatitis virus co-infection. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:763-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12407142>
3. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:445-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11744832>
4. Antoniou T, Park-Wyllie LY, Tseng AL. Tenofovir: a nucleotide analog for the management of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy.* 2003; 23:29-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=12523458>
5. Arasteh K, Lazzarin A, Clotet B, et al. TORO: 96 week virological and immunological response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background regimen. The 15th Int. AIDS Conf., Bangkok 2004, abstract no. MoOrB1058.
6. Barrios A, Garcia-Benayas T, Gonzalez-Lahoz J, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18:960-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=15060449>
7. Becker S. Liver toxicity in epidemiological cohorts. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S49-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=14986275>
8. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001; 32:124-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11118391>
9. Blanchard JN, Wohlfeiler M, Canas A, et al. Pancreatitis with didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis* 2003; 37:e57-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942419>
10. Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, et al. Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1324-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12746780>
11. Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with abacavir therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:902. <http://amedeo.com/lit.php?id=12228837>
12. Boubaker K, Sudre P, Bally F, et al. Changes in renal function associated with indinavir. *AIDS* 1998; 12:F249-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=9875572>
13. Brinkman K, Vroenenraets S, Kauffmann R, et al. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. *AIDS* 2000; 14:2801-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125906>
14. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS* 2001; 15:795-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371695>
15. Buhk T. Einsatz von Fusionsinhibitoren. In: Hoffmann C, Jäger H (Hrsg.): *AIDS Kongressband der Münchner AIDS-Tage 2004*. Landsberg/Lech: Verlag Moderne Industrie, 2004.

16. Bushen OY, Davenport JA, Lima AB, et al. Diarrhea and reduced levels of antiretroviral drugs: improvement with glutamine or alanyl-glutamine in a randomized controlled trial in northeast Brazil. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1764-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=15227625>
17. Busti AJ, Hall RG, Margolis DM. Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*. 2004; 24:1732-47. <http://amedeo.com/lit.php?id=15585441>
18. Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. *AIDS Read* 2003; 13:344-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12889452>
19. Callens S, De Roo A, Colebunders R. Fanconi-like syndrome and rhabdomyolysis in a person with HIV infection on highly active antiretroviral treatment including tenofovir. *J Infect* 2003; 47:262-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12963392>
20. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2001; 356:1423-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11052597>
21. Carr A, Morey A, Mallon P, et al. Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidemia. *Lancet* 2001; 357:1412-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11356442>
22. Carr A. Lactic acidemia in infection with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36:S96-S100. <http://amedeo.com/lit.php?id=12652378>
23. Carr A. Toxicity of antiretroviral therapy and implications for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2:624-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=12904812>
24. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). *AIDS Care* 2000; 12:255-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=10928201>
25. Cheonis N. Osteonecrosis and HIV Disease. *BETA* 2002; 15:22-9. <http://www.sfaf.org/treatment/beta/b49/b49osteonecrosis.html>
26. Cheonis N. Osteoporosis and HIV Disease. *BETA* 2001; 14:26-34. <http://hiv.net/link.php?id=17> + <http://amedeo.com/lit.php?id=11785482>
27. Chirouze C, Hustache-Mathieu L, Rougeot C, et al. Risk factors for Abacavir-induced hypersensitivity syndrome in the "real world". *Pathol Biol (Paris)*. 2004;52:529-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=15531117>
28. Clark SJ, Creighton S, Portmann B, et al. Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of six cases. *J Hepatol* 2002; 36:295-301. <http://amedeo.com/lit.php?id=11830344>
29. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clin Ther* 2002; 24:1502-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=12462283>
30. Clotet B, Raffi F, Cooper D, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations. *AIDS* 2004; 18:1137-1146. <http://amedeo.com/lit.php?id=15166529>
31. Coca S, Perazella MA. Rapid communication: acute renal failure associated with tenofovir: evidence of drug-induced nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2002; 324:342-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12495304>
32. Creput C, Gonzalez-Canali G, Hill G, et al. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. *AIDS* 2003;17:935-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12660548>
33. Dailly E, Billaud E, Reliquet V, et al. No relationship between high nevirapine plasma concentration and hepatotoxicity in HIV-1-infected patients naive of antiretroviral treatment or switched from protease inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 ; 60:343-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15156302>
34. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *AIDS* 2000; 14:499-507. <http://amedeo.com/lit.php?id=10780712>
35. De Jesus E, Herrera G, Teofilo E et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1038-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472858>
36. De Maat MM, ter Heine R, van Gorp EC et al. Case series of acute hepatitis in a non-selected group of HIV-infected patients on nevirapine-containing antiretroviral treatment. *AIDS* 2003; 17:2209-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523278>
37. Dieleman JP, van Rossum AM, Stricker BC, et al. Persistent leukocyturia and loss of renal function in a prospectively monitored cohort of HIV-infected patients treated with indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:135-142. <http://amedeo.com/lit.php?id=12571522>
38. Earle KE, Seneviratne T, Shaker J, et al. Fanconi's syndrome in HIV+ adults: report of three cases and literature review. *J Bone Miner Res* 2004; 19:714-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=15068493>
39. Eron JJ, Yetzer ES, Ruane PJ, et al. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. *AIDS* 2000;14:671-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=10807190>
40. Falco V, Rodriguez D, Ribera E, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 34:838-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=11850865>
41. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/nevirapine.htm>
42. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. *Clin Infect Dis* 2004; 38:e79-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095236>
43. Foster R, Taylor C, Everall IP. More on abacavir-induced neuropsychiatric reactions. *AIDS*. 2004;18:2449. <http://amedeo.com/lit.php?id=15622330>
44. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak R, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292:191-201. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249568>
45. Gallant J, Parish M, Keruly J, et al. Decline in Renal Function Associated with Tenofovir DF Compared with Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Treatment. Abstract 820. 12th CROI. February 22-25, 2005. Boston, MA. http://www.retroconference.org/Search_Abstract_2005/AbstractSearch.aspx
46. Garcia-Silva J, Almagro M, Pena-Penabad C, et al. Indinavir-induced retinoid-like effects: incidence, clinical features and management. *Drug Saf* 2002; 25:993-1003. <http://amedeo.com/lit.php?id=12408731>
47. Haas S, Rockstroh JK, Spengler U, et al. Nucleoside induced hepatopathy in HIV patients Diagnostic value of liver biopsy Assessment. *Pathologe* 2004; 25:406-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=15179522>
48. Hansen AB, Mathiesen S, Gerstoft J. Severe metabolic acidosis and renal failure in an HIV-1 patient receiving tenofovir. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:389-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=15287389>
49. Heiser CR, French N, Sloten R, et al. Dietary supplementation and exercise reduces diarrhoea, increases muscular strength, and improves quality of life in HIV-positive men receiving nelfinavir. *Antiviral Therapy* 2002; 7:L40. <http://www.aegis.com/conferences/4thLipo/59.html>
50. Henry DH, Volberding PA, Leitz G. Epoetin Alfa for Treatment of Anemia in HIV-Infected Patients Past, Present, and Future. *JAIDS* 2004; 37:1221-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15385728>

51. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002; 359:1121-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943262>
52. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1137-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915004>
53. Highleyman L. Managing nausea, vomiting, and diarrhea. *BETA* 2002; 15:29-39. <http://hiv.net/link.php?id=15>
54. Highleyman L. Adverse Effects Associated with Antiretroviral Therapy. *BETA* 2000. <http://hiv.net/link.php?id=18>
55. Hocqueloux L, Alberti C, Feugeas JP, et al. Prevalence, risk factors and outcome of hyperlactataemia in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2003; 4:18-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=12534955>
56. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC, et al. Cost-effectiveness analysis of HLA B*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 2004; 14:335-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247625>
57. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004; 18:1074-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096814>
58. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15:795-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371686>
59. Johnson MO, Stallworth T, Neilands TB. The Drugs or the Disease? Causal Attributions of Symptoms Held by HIV-Positive Adults on HAART. *AIDS and Behavior* 2003; 7:1. <http://amedeo.com/lit.php?id=14586196>
60. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1070-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12684922>
61. Knobel H, Miro JM, Domingo P, et al. Failure of a Short-Term Prednisone Regimen to Prevent Nevirapine-Associated Rash: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial: The GESIDA 09/99 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:14-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579272>
62. Kopp JB. Renal Dysfunction in HIV-1-infected Patients. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4:449-460. <http://amedeo.com/lit.php?id=12228033>
63. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348:2175-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12637625>
64. Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2004; 38:e66-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095233>
65. Law WP et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *AIDS* 2003; 17:2191-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523276>
66. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of Enfuvirtide in Patients Infected with Drug-Resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348:2186-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=12773645>
67. Lichterfeld M, Spengler U, Rockstroh J. Hepatotoxizität der antiretroviralen Therapie. *Arzneimitteltherapie* 2001; 19:250-8.
68. Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003; 4:62-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=12534961>
69. Loiseau-Peres S, Delaunay C, Poupon S, et al. Osteopenia in patients infected by the HIV. A case control study. *Joint Bone Spine* 2002; 69:482-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12477232>
70. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359:727-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888582>
71. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:4180-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15024131>
72. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004; 364:65-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234858>
73. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001; 15:71-75. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192870>
74. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. *AIDS* 2005; 19:93-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15627039>
75. Meraviglia P, Angeli E, Del Sorbo F, et al. Risk factors for indinavir-related renal colic in HIV patients: predictive value of indinavir dose/body mass index. *AIDS* 2002; 16:2089-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370513>
76. Miller KD, Masur H, Jones ED, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002; 137:17-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=12093241>
77. MMWR. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures--worldwide, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 49:1153-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11198946>
78. Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2003; 36:S101-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12652379>
79. Montaner JS, Cahn P, Zala C, et al. Randomized, controlled study of the effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1. *J AIDS* 2003; 33:41-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792354>
80. Montessori V, Harris M, Montaner JS. Hepatotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis*. 2003; 23:167-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=12800069>
81. Moyle G, Boffito M. Unexpected drug interactions and adverse events with antiretroviral drugs. *Lancet* 2004; 364:8-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234836>
82. Negro E, Puig J, Masmitja J et al. CD4 cell count changes after reduction of ddI dosage in patients receiving standard doses of ddI and TDF based regimens. *ICAAC* 2004 (Washington) H-561.
83. Negro E, Molto J, Munoz-Moreno JA, et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther* 2004; 9:335-42.
84. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:269-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15076241>
85. Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1:311-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964706>
86. Rifkin BS, Perazella MA. Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. *Am J Med* 2004; 117:282-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15308442>

87. Rollot F, Nazal EM, Chauvelot-Moachon L, et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 37:e174-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=14689363>
88. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, et al. Severe cutaneous reactions associated with the use of HIV medications. *Acta Derm Venereol* 2003; 83:1-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12636014>
89. Saumoy M, Vidal F, Peraire J, et al. Proximal tubular kidney damage and tenofovir: a role for mitochondrial toxicity? *AIDS* 2004; 18:1741-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=15280790>
90. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, et al. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 37:e41-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12884188>
91. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; 16:1257-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045491>
92. Schwarze S. Die "dunkle Seite der HAART" - Nebenwirkungen und wie man sie in den Griff bekommt. In: Hoffman C, Jäger H (Hrsg.): *AIDS. Die Auseinandersetzung geht weiter. Landsberg/ Lech: Verlag Moderne Industrie, 2002. S. 214-5.*
93. Sherman DS, Fish DN. Management of Protease Inhibitor - Associated Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000; 30:908-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=10854364>
94. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated Nevirapine nevirapine or Efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of Hepatitis C and B Infection. *Hepatology* 2002; 35:182-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11786975>
95. Sulkowski MS. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing HIV-1 Protease Inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003; 23:183-194. <http://amedeo.com/lit.php?id=12800071>
96. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S90-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=14986280>
97. Tashima KT, Carpenter CC. Fusion inhibition-a major but costly step forward in the treatment of HIV-1. *N Engl J Med* 2003; 348:2249-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=12773653>
98. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14:F63-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770534>
99. The Grupo Estudio Syndrome Immunodeficiencias Adquirida 26/02 Study Group. Failure of Cetirizine to Prevent Nevirapine-Associated Rash: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial for the GESIDA 26/01 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1276-1281. <http://amedeo.com/lit.php?id=15385735>
100. Trotta MP, Ammassari A, Melzi S, et al. Treatment-related factors and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:S128-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=12562035>
101. Turner MJ, Angel JB, Woodend K. The efficacy of calcium carbonate in the treatment of protease inhibitor-induced persistent diarrhea in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2004; 5:19-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=15002083>
102. Vrouwenraets SM, Treskes M, Regez RM, et al. Hyperlactataemia in HIV-infected patients: the role of NRTI-treatment. *Antivir Ther* 2002; 7:239-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=12553477>
103. Walker UA. Lactic acidosis in HIV-patients-diagnosis and treatment. *MMW Fortschr Med* 2004; 146 Spec No 1:65-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15373054>
104. Walker UA, Venhoff N, Koch EC, et al. Uridine abrogates mitochondrial toxicity related to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in HepG2 cells. *Antivir Ther* 2003; 8:463-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=14640394>
105. Wilde JT. Protease inhibitor therapy and bleeding. *Haemophilia* 2000; 6:487-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11012690>

7. Липодистрофический синдром

Джордж Беренс, Райнхолд Шмидт

Введение

Среди побочных эффектов антиретровирусной терапии липодистрофический синдром занимает особое место. Он не только часто встречается, но и представляет серьезную угрозу для сердечно-сосудистой системы из-за метаболических нарушений, последствия которых в точности пока неизвестны. Кроме того, согласно ряду исследований, изменение телосложения отрицательно сказывается на жизни пациентов и приводит к плохому соблюдению режима терапии. Несмотря на всю клиническую важность липодистрофического синдрома, его патогенез, профилактика, диагностика и лечение изучены явно недостаточно. Те сведения о патогенезе, которые имеются на сегодняшний день, указывают на его сложность: свой вклад вносят и ВИЧ-инфекция, и ее лечение, и особенности организма. Отсутствие четкого определения липодистрофического синдрома отражает непостоянство его клинических проявлений с одной стороны и усложняет диагностику и сравнительные клинические исследования с другой. Успехи в лечении и профилактике этого синдрома пока невелики. Рекомендации обычно включают диету, повышение физической активности, смену антиретровирусных препаратов (ингибиторов протеазы на ННИОТ или ставудина на зидовудин или абакавир) и в качестве последнего средства — метаболически активные препараты. Далее мы рассмотрим патогенез, диагностику и лечение липодистрофического синдрома.

Клиническая картина

Изначально термин липодистрофия применялся для состояний с местной или генерализованной атрофией подкожной жировой ткани. Не связанные с ВИЧ-инфекцией формы липодистрофии (например, врожденная генерализованная и семейная сегментарная) встречаются очень редко. Для этих форм характерны множественные метаболические нарушения, плохо поддающиеся лечению. В контексте ВИЧ-инфекции липодистрофическим синдромом стали называть аномальное распределение жировых отложений в сочетании с метаболическими нарушениями у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ингибиторы протеазы (Carr et al., 1998). Впоследствии к липодистрофическому синдрому стали относить и другие нарушения, в частности остеопению и повышение уровня лактата в крови. Однако до сих пор единые диагностические критерии липодистрофического синдрома у ВИЧ-инфицированных так и не разработаны, поэтому этот диагноз часто трактуется по-разному. Наконец, перераспределение жира — это изменчивый симптом, проявления и выраженность которого могут варьировать со временем. В большинстве случаев диагноз липоатрофии ставится уже при значительной потере подкожной жировой клетчатки.

Как уже сказано, липодистрофический синдром при ВИЧ-инфекции включает как клинические, так и метаболические нарушения. Наиболее заметный клинический симптом — атрофия подкожного жира (липоатрофия) на лице (вокруг глаз, на висках), конечностях и ягодицах. Проспективные исследования показали, что увеличение жировой клетчатки в первые месяцы антиретровирусной терапии сменяется ее постепенной утратой в последующие годы (Mallon et al. 2003). Атрофия жировой ткани на лице и конечностях может сочетаться с избытком висцерального жира, при этом возможны легкие желудочно-кишечные нарушения. Количество висцерального жира увеличивается в начале лечения, а затем остается стабильным (Mallon et al. 2003). Висцеральное ожирение как единственное проявление аномального распределения жировой ткани при ВИЧ-инфекции встречается редко. Отложение жира возможно также на шее и затылке («бычий горбик»), в мышцах и печени. ВИЧ-инфицированные женщины могут предъявлять жалобы на болезненное увеличение молочных желез, что тоже относится к проявлениям липодистрофии. Является ли гинекомастия у ВИЧ-инфицированных мужчин проявлением липодистрофического синдрома — пока не ясно. Накапливается все больше данных о том, что липоатрофия, ожирение туловища и их сочетание имеют разный патогенез.

Распространенность липодистрофического синдрома по данным популяционных исследований оценивается в 30-50%. В проспективном исследовании, продолжавшемся 18 месяцев от начала терапии, распространенность этого осложнения составила 17% (Martinez et al. 2001). Липодистрофия (липоатрофия в особенности) возможна при лечении любыми комбинациями антиретровирусных препаратов, но чаще наблюдается при лечении схемами, содержащими аналоги нуклеозидов и ингибиторы протеазы. Риск липодистрофии растет с продолжительностью лечения, возрастом пациента и степенью иммунодефицита. Липодистрофия встречается как на ранних, так и поздних стадиях ВИЧ-инфекции и даже после по-

стконтактной профилактики. Липодистрофия возможна и у детей; как и у взрослых, перераспределение жировой ткани у них становится заметным вскоре после начала антиретровирусной терапии или перехода на новую схему. Отдельные компоненты липодистрофического синдрома у разных больных развиваются по-разному. Атрофия подкожной жировой клетчатки наблюдается только при лечении НИОТ, однако при сочетании НИОТ с ингибиторами протеазы развивается быстрее. Из аналогов нуклеозидов чаще всего липоатрофию вызывает ставудин, особенно если он сочетается с диданозином. У больных, ранее не получавших АРТ, тенофовир в сочетании с ламивудином и эфавирензем вызывает меньшую атрофию жировой ткани на ногах, чем ставудин в такой же комбинации (Gallant et al 2004). Описаны единичные случаи характерных для липодистрофии изменений внешнего вида ВИЧ-инфицированных, не получавших антиретровирусных препаратов.

Очень часто описанным выше изменениям внешности сопутствует комплекс метаболических нарушений. К ним относятся периферическая и печеночная инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия, сахарный диабет II типа, гиперхолестеринемия, повышение уровня свободных жирных кислот и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Нередко эти метаболические нарушения появляются и нарастают до того, как станет заметным перераспределение жировой ткани. Частота инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе в разных публикациях составляет от 20 до 50%, в зависимости от характера исследования и методов измерения. Сахарный диабет развивается реже — в 1-6% случаев. У больных с липодистрофией отмечается самая высокая частота метаболических нарушений.

Гиперлипидемия — частый побочный эффект антиретровирусной терапии, особенно при лечении схемами, включающими ингибиторы протеазы. Уровень ЛПВП у многих ВИЧ-инфицированных снижен уже на момент начала терапии и на фоне антиретровирусных средств не меняется. Самое распространенное нарушение липидного профиля — гипертриглицеридемия, в отдельности или в сочетании с гиперхолестеринемией. Липидные показатели обычно достигают плато и стабилизируются через несколько недель от начала терапии или смены схемы. Гиперлипидемию могут вызывать все ингибиторы протеазы, хотя и в разной степени. Например есть данные, что атазанавир (Ратаз®) чаще вызывает дислипидемию и инсулинорезистентность. Ритонавир (Норвир®), наоборот, часто вызывает гипертриглицеридемию, причем ее риск зависит от уровня препарата в крови.

Лекарственные дислипидемии характеризуются повышением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Уточнение липидного профиля показало повышение уровней аполипопротеидов В, СIII и Е. У получавших ингибиторы протеазы отмечено повышение уровней липопротеида А. При лечении эфавирензем (Сустива®) возможна легкая гиперхолестеринемия, а при лечении невирапином (Вирумун®) уровни холестерина повышаются редко. Схемы со ставудином вызывают раннее и статистически значимое повышение уровней триглицеридов и холестерина. Важно отметить, что ВИЧ-инфекция сама по себе может вызывать нарушения липидного обмена. При прогрессировании заболевания уровни общего холестерина и ЛПВП снижаются, а триглицеридов — повышаются. Гипертриглицеридемия связана, по-видимому, с повышением уровней цитокинов (ФНО-α, интерферона γ) и усилением липогенеза наряду с нарушением способности к снижению постпрандиального уровня триглицеридов.

В последнее время в рамках липодистрофического синдрома были описаны различные новые симптомы, в том числе сухость кожи, вросший ноготь, асептический некроз головки бедренной кости, остеопения и остеопороз. Их патогенетическая связь с перераспределением жира и метаболическими нарушениями во многом остается неясной. Имеется ли она на самом деле, или эти нарушения вызваны своими, независимыми, причинами — покажут дальнейшие исследования.

ВААРТ, липодистрофический синдром и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Ситуация с перераспределением жира и нарушениями обмена глюкозы и жиров близка к так называемому «метаболическому синдрому» у ВИЧ-отрицательных пациентов. Этот синдром включает ожирение туловища, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, гиперлипидемию (повышенные уровни ЛПНП и триглицеридов и низкий уровень ЛПВП) и повышение свертываемости крови. Принимая во внимание высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений на фоне этого метаболического синдрома, все большее опасение вызывает возможный риск инфаркта миокарда у ВИЧ-инфицированных, получающих антиретровирусную терапию. Эти опасения подкрепляются данными о развитии артериальной гипертензии при ВААРТ (Seaberg et al. 2005) и сопутствующих факторах риска: высокой долей курильщиков среди ВИЧ-инфицированных и повышенными уровнями тканевого активатора плазминогена и его ингибитора

типа 1 у пациентов с липодистрофией. Хотя многие из проведенных исследований (в основном ретроспективных) не смогли прийти к какому-либо четкому заключению, последние данные крупного международного исследования D:A:D уверенно свидетельствуют о повышении относительного риска инфаркта миокарда на 27% в течение первых 7 лет ВААРТ (Friis-Muller et al. 2003). Однако следует отметить, что по данным этого же исследования, пожилой возраст, мужской пол, курение, сахарный диабет и ИБС в анамнезе сопряжены с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, чем ВААРТ. Хотя риск сердечно-сосудистых осложнений в исследовании D:A:D со временем усиливался, после устранения факторов риска вероятность инфаркта миокарда со временем снизилась (Sabin et al. 2005). В нескольких исследованиях для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений с помощью УЗИ измеряли толщину интимы-медии сонных артерий и оценивали функцию эндотелия. В некоторых из этих исследований была обнаружена связь между выявленными при УЗИ отклонениями (например, недостаточным расширением сосудов в ответ на изменение кровотока) и приемом ингибиторов протеазы или наличием дислипидемии (Cunha et al. 2003). Пока не будут получены отдаленные результаты, окончательные выводы делать рано. Хотя по некоторым данным на фоне ВААРТ повышена заболеваемость ИБС, польза антиретровирусной терапии несомненна: современные схемы терапии успешно подавляют репликацию вируса, улучшают функции иммунной системы и снижают число осложнений и смертность при ВИЧ-инфекции. Однако риск ИБС нельзя оставлять без внимания: очевидно, что перед началом ВААРТ или сменой схемы терапии необходимо тщательно оценивать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Для снижения риска ИБС у населения в целом разработаны различные рекомендации (например, рекомендации Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии), в которых учтены различные факторы риска. Некоторые специалисты считают, что эти рекомендации по снижению риска ИБС должны распространяться и на ВИЧ-инфицированных (Dube et al. 2000, Schambelan et al. 2002, Grinspoon & Carr 2005). С помощью этих рекомендаций общий риск ИБС у ВИЧ-инфицированных можно оценить по конкретным факторам риска с помощью Фреймингемской формулы. Прогнозирование ИБС по этой формуле имеет некоторые недостатки. Десятилетний риск ИБС определяется по индивидуальным уровням липидов в прошлом и ожидаемым уровням в будущем (точнее они оцениваются по площади под кривой сывороточной концентрации). Однако у многих ВИЧ-инфицированных, которые получают лечение, 10-летняя кривая гиперлипидемии отличается от кривой «нормальной популяции» из-за частой замены терапии, которая может привести к снижению общего холестерина, повышению ЛПВП и снижению риска атеросклероза. Таким образом, значимость такой оценки отдаленного риска ИБС у молодых больных с непостоянным уровнем липидов и меняющимися схемами терапии еще предстоит оценить.

Очевидно, что необходимы дополнительные клинические исследования, которые покажут, применимы ли эти рекомендации к ВИЧ-инфицированным и оправдано ли у них использование гиполипидемических средств. Самая важная оговорка — это неполнота сведений о взаимодействиях гиполипидемических и антиретровирусных средств: пока проведены лишь небольшие предварительные исследования. В дальнейшем сочетание первичных и лекарственных факторов риска ИБС будет привлекать все больше внимания, поскольку со снижением числа осложнений и смертности будет расти продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, а с ней и такой фактор риска ИБС, как возраст.

Патогенез

Чтобы патогенез липодистрофического синдрома был более понятным, лучше рассматривать его компоненты в отдельности: перераспределение жира, нарушения липидного обмена, нарушения углеводного обмена. Да и по сути синдром похож скорее на смесь самостоятельных — как по проявлениям, так и, возможно, по происхождению — элементов, нежели на единое целое. Исследования последних лет позволили сделать два фундаментальных вывода. Во-первых, липоатрофия и накопление жировой ткани имеют абсолютно разные или общие лишь отчасти причины. Во-вторых, препараты разных групп (НИОТ, ННИОТ, ИП) и даже одной группы тоже имеют, возможно, в чем-то и общие, но самостоятельные механизмы липодистрофического синдрома, которые усиливают друг друга.

НИОТ и липодистрофия

Перераспределение жира у пациентов, получающих только НИОТ, и у пациентов, получающих ИП, происходит по-разному. НИОТ (особенно ставудин и диданозин) вызывают в основном атрофию жировой ткани на конечностях и лице. Увеличение жировой клетчатки внутренних органов, хотя и описано в нескольких исследованиях, было незначительным и существенно меньшим чем при лечении ИП. Обычно при лечении НИОТ наблюдается лишь небольшое повышение уровня триглицеридов в крови, поэтому

влияние этой группы препаратов на липидный обмен, по-видимому, невелико. Повышение после еды уровня свободных жирных кислот у пациентов с липодистрофией, а также данные исследований *in vitro* натолкнули на мысль о том, что НИОТ нарушают функцию белков, связывающих жирные кислоты (эти белки необходимы для захвата жирных кислот клетками и внутриклеточного транспорта). Примечательно, что когда ставудин (Зерит®) добавляли к ИП, дальнейшего повышения уровней общего холестерина и триглицеридов не было.

Известно, что при длительном применении НИОТ оказывают токсическое действие на митохондрии. Клинически это проявляется жировой дистрофией печени, выраженным повышением уровня лактата в крови и полинейропатией. В качестве объяснения этим нарушениям была выдвинута гипотеза о связывании нуклеозидных аналогов с митохондриальной ДНК-полимеразой γ ; в дальнейшем эта гипотеза была перенесена и на патогенез липоатрофии на фоне НИОТ (Brinkmann et al. 1999). Энергетический обмен всех метаболически активных клеток, необходимый для их нормального функционирования, возможен только при постоянной репликации митохондриальной ДНК. Этот процесс, в свою очередь, требует участия фермента ДНК-полимеразы γ и нуждается в постоянном притоке нуклеозидов. Митохондриальная ДНК-полимераза γ обладает также активностью обратной транскриптазы, с чем, по-видимому, и объясняется связывание митохондриальной ДНК-полимеразы с НИОТ. В экспериментах показано, что захват НИОТ митохондриями, последующее фосфорилирование и встраивание НИОТ в ДНК возможны только при определенных параметрах фармакодинамики. Эти параметры (активность тимидинкиназы, специфичность транспортных систем мембран митохондрий к нуклеотидам и другие) у зидовудина и ставудина несомненно отличаются, чем отчасти и объясняется более высокая частота липоатрофии при лечении ставудином. Нарушение функции митохондрий при лечении НИОТ объясняют следующей цепью событий: конкурентное ингибирование ДНК-полимеразы, встраивание в митохондриальную ДНК и нарушение ее репликации, дисфункция митохондриальных ферментов, разобщение окисления и фосфорилирования и индукция апоптоза. В нескольких исследованиях показано, что угнетение репликации митохондриальной ДНК и структурные изменения митохондрий могут приводить к усилению апоптоза в липоцитах подкожной клетчатки. Хотя эксперименты подтверждают уязвимость жировой ткани к митохондриальной токсичности, каков на самом деле вклад повреждения митохондрий в перераспределение жира — пока не ясно. В то же время, повреждение митохондрий является общепризнанной причиной других побочных эффектов НИОТ — миопатии, повышения уровня лактата в крови, мелкокапельной и крупнокапельной жировой дистрофии печени с лактацидозом (Nolan & Mallal 2004).

Ингибиторы протеазы и липодистрофия

Ингибиторы протеазы (ИП) вызывают большинство метаболических нарушений, связанных с липодистрофическим синдромом. Имеются многочисленные сообщения о повышении уровней триглицеридов, ЛПОНП и ЛПНП после назначения ИП (Walli et al. 1998). После отмены ИП или замены их на абакавир (Зиаген®) или невирапин (Вирумун®), эти показатели значительно улучшались. Гиперлипидемии нередко сопутствуют гиперинсулинемия и инсулинорезистентность.

Исследования *in vitro* позволяют предполагать, что такие ИП как саквинавир (Инвираз®/Фортоваз®), индинавир (Криксиван®) и ритонавир (Норвир®) могут подавлять протеосомальное расщепление аполипопротеида В, что приводит к его накоплению в клетке и избыточному высвобождению в ответ на свободные жирные кислоты (Liang et al. 2001). В исследованиях *in vivo* с помощью стабильных изотопов было показано значительное увеличение оборота свободных жирных кислот в сочетании с усилением липолиза и снижением метаболизма ЛПОНП и хиломикрон (Shekar et al. 2002). Эти изменения наводят на мысль о нарушении влияния инсулина на постпрандиальный липидный обмен, поскольку в норме инсулин подавляет липолиз с одной стороны, и стимулирует захват свободных жирных кислот, синтез триглицеридов и окисление жиров в пользу утилизации глюкозы с другой.

Пока не ясно, вызвана ли дислипидемия нарушением действия инсулина, или наоборот, гиперлипидемия служит причиной периферической инсулинорезистентности. Не исключено, что имеют место оба механизма. Так, было показано, что короткий курс некоторых ИП (например, индинавира) может вызвать инсулинорезистентность без изменения липидного профиля (Noor et al., 2001; Noor et al. 2002), а другие ИП (в частности, ритонавир) вызывают гипертриглицеридемию вследствие повышенного образования триглицеридов в печени, но без выраженных нарушений обмена глюкозы (Purnell et al. 2000). Однако сравнительных клинических исследований, которые бы оценили связь различных ИП с инсулинорезистентностью, пока не проводилось.

Есть основания предполагать, что нарушение липидного обмена — особенно повышение уровней свободных жирных кислот — вносит существенный вклад в инсулинорезистентность скелетных мышц и пе-

чени, вероятно вследствие повышенного накопления липидов в этих органах (Gan et al., 2002). Исходя из этого предположения, висцеральное ожирение может отражать приспособление организма к повышению уровней свободных жирных кислот и попытку ослабить липотоксическое действие на другие органы.

Эксперименты *in vitro* показали, что почти все ИП способны вызывать инсулинорезистентность липоцитов. Кратковременное лечение индинавиром вызывало острую и обратимую периферическую инсулинорезистентность у здоровых добровольцев на фоне эугликемической гиперинсулинемии. Вероятная причина инсулинорезистентности — подавление функции мембранного белка-переносчика глюкозы GLUT-4 — главного транспортного белка, участвующего в стимулированном инсулином захвате глюкозы клетками человека (Murata et al., 2002). Предполагается, что ингибирование GLUT-4 обусловлено общим для большинства ИП структурным компонентом (Hertel et al. 2004). У некоторых пациентов с липодистрофией инсулинорезистентность отчасти может быть связана с нарушением фосфорилирования глюкозы (Behrens et al., 2002). Предполагается, что это обусловлено нарушением инсулин-зависимого подавления липолиза и последующим повышением уровней свободных жирных кислот (Behrens et al., 2002; van der Valk et al. 2001) и накоплением липидов в миоцитах. Периферическая инсулинорезистентность может быть причиной повышения основного обмена при липодистрофии у ВИЧ-инфицированных и снижением опосредованной инсулином теплопродукции.

Еще одна возможная причина инсулинорезистентности при лечении индинавиром — угнетение транспорта, процессинга и фосфорилирования белка 1c, связывающегося со стероид-чувствительными регуляторными элементами (SREBP-1c) (Caron et al., 2001; Bastard et al., 2002). Этот белок непосредственно, или через рецептор- γ , активируемый пролифераторами пероксисом (PPAR γ), регулирует захват и синтез свободных жирных кислот, дифференцировку и созревание липоцитов и захват ими глюкозы. Предполагают, что такой же механизм имеет место в патогенезе наследственных форм липодистрофии. Кроме того, инсулинорезистентность у больных с перераспределением жира отчасти может быть обусловлена гиподипонектиемией (Addy et al. 2003).

Диагностика

Из-за отсутствия четких критериев липодистрофического синдрома и неясности его патогенеза и отдаленных последствий единой тактики диагностики и лечения пока нет. В обычной практике диагноз ставится на основании жалоб и данных осмотра. В диагностике помогает стандартная форма сбора данных (Grinspoon & Carr 2005). Затруднений с диагнозом обычно не возникает, особенно если телосложение пациента изменилось быстро и значительно. Однако для клинических исследований, особенно эпидемиологических и популяционных, требуются более объективные методы. Однако на сегодняшний день нет метода, который был бы достаточно чувствительным, специфичным и прогностически значимым в выявлении липодистрофического синдрома у ВИЧ-инфицированных по сравнению с результатами, полученными в контрольной группе. Недавно в многоцентровом исследовании были предложены и проанализированы различные объективные критерии, включая возраст, пол, давность и стадия ВИЧ-инфекции, отношение окружности талии к окружности бедер, анионный интервал, уровень холестерина ЛПВП, процент жировой массы бедра, отношение жировой ткани туловища к периферической жировой ткани, отношение висцеральной жировой ткани к подкожной. Совокупность этих параметров позволяла поставить диагноз липодистрофии с чувствительностью 79% и специфичностью 80%. Этот метод довольно трудоемок и требует подробного определения состава тела, к тому же методы и шкалы, основанные только на клинических или только на лабораторных данных, позволяют поставить диагноз примерно с такой же точностью (подробнее см. <http://www.med.unsw.edu.au/ncheer>).

Измерить распределение жира позволяют несколько методов, каждый из которых имеет свои недостатки. Среди них двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). Гораздо проще, безопаснее, дешевле и доступнее этих методов — антропометрические исследования. Окружность талии и переднезадний размер тела на уровне талии как самостоятельные показатели более чувствительны и специфичны, чем отношение окружности талии к окружности бедер. Повторные измерения толщины жировой складки помогают оценить динамику при длительном наблюдении за пациентом, однако должны выполняться специалистом.

МРТ, КТ и двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия дифференцируют ткани по их плотности. Для подсчета количества жировой ткани в разных частях тела и в целом применяются как изображения отдельных поперечных срезов живота и конечностей (для оценки подкожной и висцеральной жировой ткани), так и более сложные трехмерные методики. Недостатки этих методов — это прежде всего дороговизна, необходимость специального и не всегда доступного оборудования и облучение (при КТ). Поэто-

му КТ и МРТ применяют только в особых случаях, например, при выраженном отложении жира на затылке и шее, для дифференциальной диагностики с тяжелыми заболеваниями и инфекциями. Двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия позволяет оценить жировую клетчатку конечностей, почти полностью представленную подкожной жировой тканью, и успешно применяется в эпидемиологических исследованиях. Однако этот метод не позволяет различить подкожную и висцеральную жировую клетчатку, поэтому оценить с его помощью висцеральные и подкожные жировые отложения туловища сложно. Измерение жировых отложений на различных участках тела с помощью УЗИ (например, на лице) требует специальной подготовки и в обследовании ВИЧ-инфицированных почти не применяется. Реоплетизмография позволяет оценить только состав всего тела и в оценке распределения жира не используется.

Таблица 1. ВИЧ-липидистрофия: диагностические критерии и шкала оценки

Показатели		ОШ	95% ДИ	p	Балл*	
Демографические						
Пол	мужской	1,0			0	
	женский	9,33	3,86-22,52	< 0,001	22	
Возраст	≤40 лет	1,0			0	
	>40 лет	2,02	1,20-3,4	0,008	7	
Давность ВИЧ-инфекции	≤ 4 лет	1,0			0	
	> 4 лет	3,11	1,69-5,71	< 0,001	11	
Категория по классификации CDC	A	1,0			0	
	B	1,32	0,73-2,39	0,361	3	
	C	1,92	1,02-3,61	0,043	7	
Клинические						
Отношение окружности талии к окружности бедер		0,1	1,34	1,06-1,69	0,014	Умножить на 29
Метаболические						
Холестерина ЛПВП	0,1 ммоль	0,87	0,81-0,94	<0,001	Умножить на -14	
Анионный интервал	1 ммоль	1,10	1,04-1,166	0,001	Умножить на 1	
Состав тела						
ВЖТ:ПЖТ	≤ 0,45	1,0			0	
	0,45-0,83	0,82	0,38-1,76	0,613	-2	
	0,83-1,59	1,40	0,62-3,18	0,416	3	
	> 1,59	3,70	1,44-9,55	0,007	13	
ЖТТ:ЖТК	1,0	1,72	1,12-2,66	0,014	Умножить на 5	
ЖТТ:ЖТН	> 21,4	1,0			-16	
	14,5-21,4	1,27	0,57-2,87	0,559	-14	
	8,8-14,5	2,32	1,00-5,40	0,051	-8	
	≤ 8,8	5,04	1,90-13,35	0,001	0	

Источник: Carr & Law (2003). Чувствительность этой модели составляет 79% (95% ДИ 70-85%), специфичность 80% (95% ДИ 71-87%).

* Итоговый балл для оценки липидистрофии складывается из отдельных баллов по каждому показателю с вычетом 43 (постоянная величина). Итоговый балл ≥ 0 указывает на диагноз липидистрофии, а балл < 0 — отсутствие липидистрофии.

CDC — Центры контроля и профилактики заболеваний США, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЖТТ — жировая ткань туловища, ЖТК — жировая ткань конечностей, ЖТН — жировая ткань ног.

Таблица 2. Классификация липодистрофии по степени тяжести, в которой оценка липодистрофии в баллах (см. табл. 1) соотнесена с субъективной клинической оценкой (Carr & Law 2003).

Степень тяжести	Оценка липодистрофии в баллах
0	< 0
1	0-9,9
2	10-14,9
3	15-22,9
4	≥ 23

У всех пациентов при расспросе и осмотре следует выявлять факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая курение, артериальную гипертонию, ожирение, сахарный диабет II типа, отягощенный семейный анамнез. Чтобы правильно оценить липидный профиль, кровь для анализа рекомендуется брать натощак, после 8 ч голодания. Уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и ЛПВП нужно определять перед началом антиретровирусной терапии и назначением новых препаратов и повторять исследование каждые 3-6 месяцев. Уровень глюкозы крови натощак нужно определять в эти же сроки. Для выявления инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе используют пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ), довольно точный и надежный метод. ПТТГ показан пациентам с подозрением на инсулинорезистентность (например, при индексе массы тела более 27 кг/м^2), диабетом беременных в анамнезе, уровнем глюкозы плазмы натощак 110-126 мг%. Внутривенный тест на толерантность к глюкозе или эугликемическую гиперинсулинемию применяют только в рамках клинических исследований. Критериями сахарного диабета являются уровень глюкозы плазмы натощак > 126 мг%, уровень глюкозы независимо от приема пищи > 200 мг%, и уровень глюкозы при двухчасовом ПТТГ > 200 мг%. Следует учесть и другие факторы риска гиперлипидемии и инсулинорезистентности, в частности, употребление алкоголя, нарушение функции щитовидной железы, заболевания почек и печени, гипогонадизм, прием глюкокортикоидов, β -адреноблокаторов, тиазидных диуретиков и некоторых других лекарственных средств.

Лечение

До сих пор попытки ослабить или устранить аномальное распределение жира путем изменения антиретровирусной терапии давали лишь скромные результаты. В частности, атрофия жировой ткани на лице и конечностях в большинстве случаев сохранялась. Метаболические нарушения скорректировать бывает проще (табл. 3).

Таблица 3. Методы лечения липодистрофии и связанных с ней метаболических нарушений у ВИЧ-инфицированных

Изменение образа жизни (снижение в рационе количества насыщенных жиров и холестерина, повышение физической активности, отказ от курения)
Изменение антиретровирусной терапии (замена ИП, ставудина или зидовудина)
Гиполипидемические средства (например, аторвастатин, правастатин)
Производные фибровой кислоты (например, гемфиброзил, безафибрат)
Метформин
Производные тиазолидиндиона (например, розиглитазон, пиоглитазон)
Соматропин
Хирургическое лечение

Изменение образа жизни

Лечение гиперлипидемии, и особенно гипертриглицеридемии, обычно начинают с диеты. Соблюдение рекомендаций Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии позволяет снизить уровни общего холестерина и триглицеридов на 11 и 21 % соответственно. По возможности потребление жиров следует ограничить: на них должно приходиться не более 25-35% калорийности суточного рациона. Лучше всего, если пациент и его близкие будут проконсультированы диетологом, имеющим опыт в лечении ВИЧ-инфицированных. При значительной гипертриглицеридемии (> 1000 мг%) пользу могут принести диета с очень низким содержанием жиров и воздержание от алкоголя. Эти меры направлены на снижение риска панкреатита и особенно показаны пациентам с отягощенным по панкреатиту семейным анамнезом, а также принимающим препараты, которые повышают риск этого осложнения. Регулярные

физические упражнения полезны не только для коррекции гипертриглицеридемии и инсулинорезистентности, но и перераспределения жировой ткани (снижения жира на туловище и в мышечной ткани), и оправданы у всех ВИЧ-инфицированных (Driscoll et al. 2004). Для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний всем пациентам рекомендуют бросить курить и по возможности помогают им в этом. Отказ от курения эффективнее снижает риск ИБС, чем выбор или замена антиретровирусной терапии и использование гиполипидемических средств.

Специальные мероприятия

Поскольку метаболические нарушения возникают в основном при лечении ингибиторами протеазы, предприняты многочисленные попытки заменить их на другие препараты — невирапин, эфавиренз или абакавир. Кроме того, учитывая тесную связь лечения ставудином с липоатрофией, в нескольких исследованиях изучалась замена этого нуклеозидного аналога тимидина на абакавир или тенофовир. При этом достигнуто значительное улучшение (хотя и не нормализация) липидного профиля (общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов) и чувствительности к инсулину у многих пациентов. Отмена ингибиторов протеазы к уменьшению липоатрофии не приводила. В то же время, отмена нуклеозидных аналогов ставудина и зидовудина обычно приводила к постепенному (в течение нескольких месяцев и лет) умеренному восстановлению жировой ткани на конечностях, которое можно было проследить с помощью DEXA и клинически (Moyle et al 2005). Отобранные по критериям включения и условиям проведения исследования показали, что после замены схемы ВААРТ подавление репликации вируса оставалось полным, однако не во всех этих исследованиях была контрольная группа — пациенты с прежней схемой ВААРТ. Улучшение метаболических показателей было наибольшим при замене ингибиторов протеазы на невирапин или абакавир. Однако замена на эти препараты не всегда возможна, помимо всего прочего нужно учитывать, какие препараты пациент принимал раньше, текущую вирусную нагрузку и устойчивость вируса в результате мутаций — все это может повлиять на вирусологическую и иммунологическую эффективность лечения (Martinez 2003). Если выбор препаратов для замены ограничен, не стоит отказываться от ингибиторов протеазы только из-за опасения гиперлипидемии или ее дальнейшего нарастания.

При выраженной гипертриглицеридемии, повышении уровней ЛПНП или их сочетании, можно использовать гиполипидемические средства. Однако клиническая польза гиполипидемических средств и лечения, направленного на повышение чувствительности к инсулину, у ВИЧ-инфицированных с липодистрофией пока не доказана. В связи с возможным повышением риска ИБС у лиц, получающих антиретровирусную терапию, Американский отдел по клиническим исследованиям в области СПИДа (ACTG) выпустил рекомендации по профилактике ИБС, в основу которых положены рекомендации Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии (NCEP) по первичной и вторичной профилактике ИБС у серонегативных лиц (табл. 4). Кроме того, Американская комиссия Международного общества по борьбе со СПИДом составила более подробные рекомендации для врачей, занятых лечением ВИЧ-инфицированных. Однако эти рекомендации носят скорее предварительный характер, учитывая недостаточные число, объем и длительность клинических испытаний в этой области.

Таблица 4. Предварительные рекомендации по лечению гиперлипидемии на фоне ВААРТ

Категория риска	Рекомендации		
	Целевой уровень ЛПНП	Уровень ЛПНП, при котором показана диета	Уровень ЛПНП, при котором показаны гиполипидемические препараты
ИБС или эквиваленты риска	< 100 мг%	≥ 100 мг%	≥ 130 мг%
≥ 2 ФР и 10-летний риск ≤ 20%			
10-летний риск 10-20%	< 130 мг%	≥ 130 мг%	≥ 130 мг%
10-летний риск <10%	< 130 мг%	≥ 130 мг%	≥ 160 мг%
0-1 факторов риска	< 160 мг%	≥ 160 мг%	≥ 160 мг%

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) подразумевает наличие в анамнезе инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, стабильной стенокардии, вмешательств на коронарных артериях или признаков клинически значимой ишемии миокарда. Эквиваленты риска ИБС включают клинические проявления некоронарных форм атеросклероза, сахарный диабет и >2 факторов риска (ФР) при 10-летнем риске тяжелой ИБС >20%. К факторам риска относятся: возраст старше 45 лет у мужчин и старше 55 лет у женщин, у женщин также ранняя менопауза без гормонозаместительной терапии; ранняя ИБС в молодом возрасте у родственников (у родственников первой степени у мужчин до 55 лет и у женщин до 65 лет), курение, артериальная гипертензия (АД ≥ 140/90 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов), ЛПВП < 40 мг% (1,0 ммоль/л). Если уровень ЛПВП > 60 мг% (1,6 ммоль/л), полученное число факторов риска уменьшают на 1. (Приводится с изменения по Dubé et al. 2000 и Schambelan et al. 2002).

Имеет смысл измерять уровни липидов натощак перед началом или заменой антиретровирусной терапии и через 3-6 месяцев. У больных с дислипидемией по возможности следует выбирать такую антиретровирусную терапию, которая будет оказывать на уровни липидов наименьшее отрицательное действие. Решение о назначении гиполипидемических средств можно принимать, руководствуясь оценкой 10-летнего риска инфаркта миокарда по Фреймингемской формуле (<http://hin.nhlbi.nih.gov/atpiii/calculator.asp>). Однако еще только предстоит выяснить, годится ли такая оценка отдаленного риска для ВИЧ-инфицированных, учитывая присущую им изменчивость уровней липидов и схем антиретровирусной терапии.

Наряду с диетой у ВИЧ-инфицированных с повышенными уровнями общего холестерина и холестерина ЛПНП успешно применяются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Эти препараты могут снизить уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП примерно на 25% (Grinspoon & Carr 2005). Многие из препаратов этой группы, а также итраконазол, эритромицин, дилтиазем и другие, имеют общие с ингибиторами протеазы пути метаболизма (с участием изофермента 3A4 цитохрома P450), что чревато повышением сывороточной концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и токсичностью для печени и мышц. По данным ограниченных фармакокинетических и клинических исследований, у получающих ВААРТ ВИЧ-инфицированных предпочтительны аторвастатин (Sortis®), флувастатин (Lescol®), и правастатин (Pravasin®); обязательное условие такого лечения — тщательное наблюдение. Ловастатин (Mevinacog®) и симвастатин (Zocog®) противопоказаны из-за риска взаимодействий с ингибиторами протеазы.

Производные фиброевой кислоты, в частности гемфиброзил и фенофибрат, особенно эффективны при гипертриглицеридемии и способны снизить уровень триглицеридов до 50% (Rao 2004, Badoui 2004, Miller 2002, Calza 2003); эти препараты показаны при повышении уровня триглицеридов >1000 мг%. Производные фиброевой кислоты повышают активность липопротеидлипазы и тем самым способствуют снижению уровней ЛПНП. Несмотря на синергизм производные фиброевой кислоты сочетать с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы на фоне ВААРТ можно лишь с крайней осторожностью и только в отдельных случаях, поскольку препараты обеих групп могут приводить к рабдомиолизу. Никотиновая кислота при гиперлипидемии на фоне ВААРТ дает лишь незначительное улучшение, но при этом усиливает инсулинорезистентность, и поэтому не рекомендуется (Gerber 2004). Наконец, следует подчеркнуть, что отдаленные эффекты гиполипидемических средств и их влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость (особенно у ВИЧ-инфицированных с умеренной и тяжелой гипертриглицеридемией) не известны.

Для лечения липодистрофического синдрома проходил испытания метформин. Некоторые исследования показали снижение инсулинорезистентности и тенденцию к уменьшению висцерального (но и подкожного тоже) жира, однако они не были клинически значимыми. Метформин, как и другие бигуаниды, теоретически может провоцировать лактацидоз, однако такое его действие на практике не наблюдалось. Больным с уровнем креатинина более 1,5 мг%, с повышенной активностью аминотрансфераз или гиперлактатемией метформин противопоказан. Есть данные, что производные тиазолидиндиона, такие как розиглитазон (Avandia®) и пиоглитазон (Actos®), могут повышать чувствительность к инсулину благодаря стимуляции рецептора PPAR γ и другим механизмам. Розиглитазон показал хорошие результаты при лечении аномального распределения жира при врожденных липодистрофиях. Однако у ВИЧ-инфицированных в трех опубликованных исследованиях этот препарат давал лишь незначительное улучшение в распределении жира, но повышал чувствительность к инсулину ценой повышения общего холестерина и триглицеридов (Carr et al. 2004, Hadigan et al. 2004, Sutinen et al. 2003). Таким образом, розиглитазон нельзя рекомендовать для широкого применения у ВИЧ-инфицированных с липоатрофией (Grinspoon & Carr 2005).

В небольших исследованиях было показано, что уменьшить висцеральные жировые отложения можно с помощью соматропина, 4-6 мг/сут подкожно курсом на 8-12 недель, однако при этом уменьшается и подкожная жировая клетчатка (Kotler et al. 2004). К сожалению, после отмены соматропина висцеральный жир накапливался снова. Исследования поддерживающей терапии малыми дозами соматропина пока не проводились. Следует принять во внимание и риск побочных эффектов соматропина, среди которых — артралгия, периферические отеки, инсулинорезистентность и гипергликемия.

Для устранения жировых отложений успешно применяется хирургическое лечение (липосакция), однако при этом существует риск вторичной инфекции, к тому же жировые отложения могут со временем появиться снова. Имеются публикации о нескольких случаях успешного лечения атрофии жировой ткани на лице у ВИЧ-инфицированных с помощью подкожных инъекций полимеров молочной кислоты (Sculptra®, New-Fill®). Эти рассасывающиеся полимеры стимулируют образование коллагена и с успехом применяются у ВИЧ-инфицированных (Valantin et al. 2003, Lafaurie M et al. 2003). В 2004 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств для коррекции атрофии жировой ткани на лице у ВИЧ-инфицированных одобрило инъекционный наполнитель Sculptra®. Перед лечением жела-

тельно получить консультацию опытного специалиста по хирургической и инъекционной коррекции. Для оценки отдаленных результатов этих методов нужны дальнейшие исследования.

Литература

1. Addy CL, Gavrila A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus –infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:627-36.
2. Badiou S, Merle De Boever C, Dupuy AM, et al. Fenofibrate improves the atherogenic lipid profile and enhances LDL resistance to oxidation in HIV-positive adults. *Atherosclerosis* 2004; 172:273-279.
3. Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359:1026-1031.
4. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, Stoll M, Schmidt RE. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13:F63-70.
5. Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed? *Drug Saf* 2000; 23:57-76.
6. Behrens GMN, Boerner A-R, Weber K, v d Hoff J, Ockenga J, Brabant G, Schmidt RE. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle causes insulin resistance in HIV-1 infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 110:1319-1327.
7. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss, P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-1115.
8. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003; 17:851-859.
9. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50:1378-1388.
10. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003; 361:726-35.
11. Carr A, Law M. An objective lipodystrophy severity grading scale derived from the Lipodystrophy Case Definition Score. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:571-576.
12. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-8.
13. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353:2093-9.
14. Carr A, Workman C, Carey D, et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipoatrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363:429-38.
15. Currier J, Kendall M, Henry K, Torriani F, Storey S, Shikuma C, Mickelberg K, Alston B, Basar M, Zackin R, Hodis H. Carotid intima-media thickness in HIV-infected and uninfected adults: ACTG 5078. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 131.
16. Driscoll SD, Meininger GE, Lareau MT et al. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18:465-473.
17. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, Schouten J, Levin J, Myers G, Zackin R, Nevin T, Currier JS. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1216-24.
18. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, Thiebaut R, Morfeldt L, De Wit S, Pradier C, Calvo G, Law MG, Kirk O, Phillips AN, Lundgren JD. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349:1993-2003.
19. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*.2004; 292:191-201.
20. Gan SK, Samaras K, Thompson CH, Kraegen EW, Carr A, Cooper DA, Chisholm DJ. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes* 2002; 51:3163-9.
21. Gerber MT, Mondy KE, Yarasheski KE et al. Niacin in HIV-infected individuals with hyperlipidemia receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39:419-25.
22. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:48-62.
23. Hadigan C, Yawetz S, Thomas A, et al. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 140:786-94.
24. Hertel J, Struthers H, Horj CB, Hruz PW. A structural basis for the acute effects of HIV protease inhibitors on GLUT4 intrinsic activity. *J Biol Chem*. 2004 Dec 31;279(53):55147-52.
25. John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001;6:9-20.
26. Kotler DP, Muurahainen N, Grunfeld C, Wanke C, Thompson M, Saag M, et al. Effects of growth hormone on abnormal visceral adipose tissue accumulation and dyslipidemia in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:239-52.
27. Lafaurie M, Dolivo M, Boulu D, Finel H, Porcher R, Madelaine I, Molina JM. Treatment of facial lipoatrophy with injections of poly lactic acid in HIV-infected patients. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 720.
28. Liang J-S, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, Struley SL. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: A potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med* 2001; 7:1327-1331.
29. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17:971-9.

30. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14:1309-16.
31. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, Perez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet*. 2001; 357:592-8.
32. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczak D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 349:1036-46.
33. Meininger G, Hadigan C, Laposata M, Brown J, Rabe J, Louca J et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. *Metabolism* 2002; 51:260-266.
34. Miller J, Brown D, Amin J et al. A randomized, double-blind study of gemfibrozil for the treatment of protease inhibitor-associated hypertriglyceridaemia. *AIDS* 2002; 16:2195-2200.
35. Moyle G, Sabin C, Carteledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D et al. A 48-week, randomized, open-label comparative study of tenofovir DF vs abacavir as substitutes for a thymidine analog in persons with lipodystrophy and sustained virological suppression on HAART. Abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2005, Feb 22-25, abstract 44LB.
36. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS* 2002; 16(6):859-863.
37. Nolan D, John M, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. *Antivir Ther* 2001; 6:145-60.
38. Nolan D, Mallal S. Complications associated with NRTI therapy: update on clinical features and possible pathogenic mechanisms. *Antivir Ther* 2004; 9:849-63.
39. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, Schwarz JM, Halvorsen RA, Schambelan M et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15:F11-F18.
40. Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, Lo JC, Schwarz JM, Mulligan K et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. *AIDS* 2002; 16:F1-F8.
41. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, Pizzuti DJ, Achari R, Leonard JM et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000; 14:51-57.
42. Rao A, D'Amico S, Balasubramanyam A, Maldonado M. Fenofibrate is effective in treating hypertriglyceridemia associated with HIV lipodystrophy. *Am J Med Sci* 2004; 327:315-318.
43. Sabin C, Morfeldt L, Friis-Møller N, Rickenbach M, Reiss P, d'Arminio Monforte A et al. Changes over time in the use of antiretroviral therapy and risk factors of cardiovascular disease in the D:A:D study. Abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2005, Feb 22-25, abstract 866.
44. Saint-Marc T, Partisani M, Poizat-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R, Lang JM, Gastaut JA, Touraine JL. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS*. 2000; 14:37-49.
45. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS-Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:257-275.
46. Seaberg E, Riddler S, Margolick J, Sutcliffe C, Sharrett R, Detels R et al. The effect of HAART initiation on blood pressure. Abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2005, Feb 22-25, abstract 872.
47. Sekhar RV, Jahoor F, White AC, Pownall HJ, Visnegarwala F, Rodriguez-Barradas MC, Sharma M, Reeds PJ, Balasubramanyam A. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283:E332-7.
48. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy – a randomized double-blinded placebo controlled study. *Antivir Ther* 2003; 8:199-207.
49. Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, Laglenne E, Pauchard M, Schoen H, Katz P, Costagliola D, Katlama C. Polylactic acid implants (New-Fillâ) in the correction of facial lipodystrophy in HIV-infected patients (VEGA study): results at 72 weeks. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 719.
50. van der Valk M, Bisschop PH, Romijn JA, Ackermans MT, Lange JM, Endert E et al. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resistance in multiple metabolic pathways. *AIDS* 2001; 15:2093-2100.
51. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1998; 12:F167-F173.

8. Митохондриальная токсичность аналогов нуклеозидов

Ульрих Уокер, Грейс Маккомсей

Введение

Через два года после введения ингибиторов протеазы в арсенал антивирусной терапии стали появляться сообщения о заметных нарушениях метаболизма и изменении внешности у ВИЧ-инфицированных. Эти «метаболические» симптомы объединили под общим названием «липодистрофия» (Carr, 1998). Сегодня, спустя 9 лет после появления высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), накапливается все больше сведений о том, что липодистрофический синдром является результатом перекрывающихся эффектов различных препаратов, входящих в схемы ВААРТ. Главный механизм в патогенезе метаболических нарушений и повреждений различных органов под влиянием аналогов нуклеозидов — это митохондриальная токсичность (Brinkman, 1999).

Патогенез митохондриальной токсичности

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) представляют собой пролекарства, т.е. неактивную форму препарата (Kakuda, 2000), поскольку ингибировать активность фермента-мишени — обратной транскриптазы ВИЧ — они способны только после перехода в активную форму путем внутриклеточного фосфорилирования. НИОТ-трифосфаты не только нарушают механизмы репликации ВИЧ, но и подавляют также полимеразу человека, так называемую «гамма-полимеразу», необходимую для репликации митохондриальной ДНК (мтДНК). Подавление этими препаратами гамма-полимеразы приводит к снижению концентрации мтДНК — небольшой кольцевой молекулы, многочисленные копии которой в норме содержатся в каждой митохондрии и в сотнях копий в каждой клетке человеческого организма. Единственное биологическое предназначение мтДНК — кодирование субъединиц ферментов дыхательной цепи, располагающихся на внутренней мембране митохондрий. Таким образом, снижая концентрацию мтДНК, НИОТ приводят к нарушению функции дыхательной цепи.

Нормальное функционирование дыхательной цепи — обязательно условие для многих метаболических процессов. Главная задача дыхательной цепи — синтез АТФ (главного «энергонапителя» клетки) путем окислительного фосфорилирования. Кроме того, дыхательная цепь обеспечивает утилизацию НАДН и ФАДН — конечных продуктов окисления жирных кислот. Этим объясняется часто сопутствующее митохондриальной токсичности мелко- и крупнокапельное внутриклеточное отложение триглицеридов. Наконец, что немаловажно, нормальное функционирование дыхательной цепи необходимо для синтеза ДНК, поскольку синтез пиримидиновых нуклеозидов *de novo* происходит при участии фермента, расположенного на внутренней мембране митохондрий, — дигидрооротатдегидрогеназы (ДГОДГ) (Löffler, 1997). Клиническое значение этого факта рассматривается ниже.

В развитии митохондриальной токсичности можно выделить несколько закономерностей (Walker, 2002b):

1. Митохондриальная токсичность зависит от концентрации НИОТ. Высокие концентрации НИОТ сильнее снижают уровень мтДНК, чем низкие. Терапевтические дозы некоторых аналогов нуклеозидов близки к нижней границе доз, токсичных для митохондрий.
2. Митохондриальная токсичность развивается медленно. Изменения метаболизма митохондрий наблюдаются только в том случае, когда уровень мтДНК снижается до определенного порога, что возможно только при длительном лечении НИОТ. В связи с этим в первые месяцы ВААРТ митохондриальная токсичность обычно не проявляется. Кроме того, длительное лечение НИОТ может привести к повреждению митохондрий даже при относительно низких концентрациях НИОТ.
3. У разных аналогов нуклеозидов и нуклеотидов способность взаимодействовать с гамма-полимеразой существенно различается. В порядке убывания ингибирующего действия на гамма-полимеразу своих активных метаболитов НИОТ располагаются так: зальцитабин (ХивидTM) > диданозин (ВидексTM) > ставудин (ЗеритTM) > ламивудин (ЭпивирTM) > абакавир (ЗиагенTM) = тенофовир (ВиридTM).
4. Особенность зидовудина в том, что его активная форма — трифосфат — является лишь слабым ингибитором гамма-полимеразы. Однако этот препарат обладает другими механизмами митохондриальной токсичности. Недавно было показано, что в организме зидовудин без участия ферментов может превращаться в ставудин, по крайней мере в некоторых клетках (Becher, 2003; Bonora, 2004). Возможно этим

объясняется тот факт, что в ряде исследований описано снижение концентрации мтДНК при лечении зидовудином.

5. Митохондриальная токсичность тканеспецифична. Это объясняется тем, что захват неактивной формы НИОТ клетками и их митохондриями, а также фосфорилирование с переходом препарата в активную форму в разных типах клеток различается.

6. При комбинировании двух и более НИОТ в их токсическом действии на митохондрии возможен кумулятивный эффект и синергизм.

Клинические проявления

Снижение уровня мтДНК клинически может проявляться поражением одного или нескольких органов-мишеней (рис. 1).

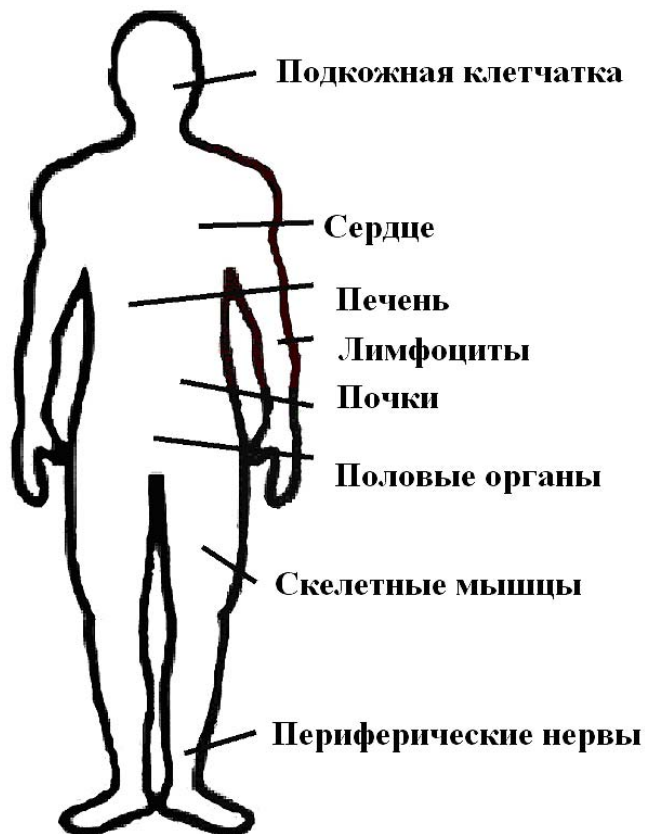


Рисунок 1. Органы, в которых проявляется митохондриальная токсичность.

В печени митохондриальная токсичность сопровождается повышенным отложением липидов, что приводит к мелко- или крупнокапельной жировой дистрофии печени. Иногда этому сопутствует повышение активности аминотрансфераз. В этом случае жировая дистрофия печени может прогрессировать с развитием печеночной недостаточности и лактацидоза — угрожающему жизни, но, к счастью, редкому осложнению. Впервые жировая дистрофия печени и лактацидоз были описаны в начале 90-х гг. у больных, получавших монотерапию диданозином (Lambert, 1990); сегодня печеночная митохондриальная токсичность наблюдается при лечении любыми НИОТ, оказывающими относительно сильное ингибирующее действие на гамма-полимеразу, — особенно так называемыми «Д-препаратами»: зидовудином (ВидексTM), ставудином (ЗеритTM) и зальцитабином (ХивидTM). Показано, что каждый из Д-препаратов у

ВИЧ-инфицированных приводит к время-зависимому снижению уровня мтДНК в гепатоцитах. При электронной микроскопии обнаруживаются морфологические изменения митохондрий.

Типичное осложнение митохондриальной токсичности — *повышение сывороточного уровня лактата*. Гиперлактатемия чаще описывалась при длительном лечении ставудином (Saint Marc, 1999; Carr, 2000), особенно в комбинации с диданозином. Токсичность диданозина также повышается в результате взаимодействий с рибавирином и гидроксимочевинной. Значение бессимптомной гиперлактатемии не ясно. Если повышение уровней лактата проявляется клинически, симптомы часто бывают неспецифичными — тошнота, болезненность в правом подреберье, миалгия. В большинстве случаев уровни бикарбоната и анионный интервал ($\text{Na}^+ [\text{HCO}_3 + \text{Cl}]$) в норме, но активность печеночных аминотрансфераз в большинстве случаев слегка повышена (Loneragan, 2000a). Поэтому в диагностике приходится полагаться на более трудоемкое определение сывороточного уровня лактата. Чтобы избежать ошибок, венозную кровь следует брать в покое, без наложения жгута. Кровь следует собирать во фторированные пробирки, помещать на лед и сразу доставлять в лабораторию для незамедлительного исследования. В дифференциальной диагностике следует учитывать, что причиной лактацидоза могут быть не только повреждение митохондрий (табл. 1); следует исключать повреждение различных органов.

Таблица 1. Причины гиперлактатемии и лактацидоза

Лактацидоз типа А	Лактацидоз типа В
(Тканевая гипоксия)	(Другие механизмы)
Шок	Дефицит тиамина
Отравление окисью углерода	Алкалоз ($\text{pH} > 7,6$)
Сердечная недостаточность	Эпилепсия
	Адреналин (ятрогенный, эндогенный)
	Печеночная недостаточность
	Новообразования (лимфома, солидные опухоли)
	Инттоксикации (нитропруссид, метанол, этиленгликоль, салицилаты)
	Фруктоза
	Редкие ферментопатии
	Мутации мтДНК
	Снижение уровня мтДНК

Митохондриальная миопатия у ВИЧ-инфицированных, получающих антиретровирусные препараты, впервые была описана при лечении высокими дозами зидовудина (Arnaudo, 1991). Слабость скелетных мышц может проявляться при динамической или статической нагрузке. Сывороточный уровень КФК часто бывает в норме или немного повышен. Гистологическое исследование биоптатов мышц позволяет отличить эту форму митохондриальной токсичности от ВИЧ-миопатии, которая может развиваться одновременно. При митохондриальной миопатии при гистохимическом исследовании мышечных волокон цитохром-с-оксидаза нередко не обнаруживается и выявляются ультраструктурные аномалии митохондрий, а при ВИЧ-миопатии обычно обнаруживается инфильтрация Т-лимфоцитами CD8. Исследование при нагрузке позволяет обнаружить низкий лактатный порог и снижение элиминации лактата, однако в клинической практике эти изменения трудно отличить от плохой переносимости аэробной нагрузки (детренированности).

Длительное лечение Д-препаратами также нередко приводит к *полинейропатии* нижних конечностей (преимущественно симметричной, сенсорной и дистальной) (Simpson, 1995; Moyle, 1998). Повышенный уровень лактата в сыворотке помогает отличить этот вид аксональной нейропатии от его ВИЧ-варианта с такими же клиническими проявлениями. В дифференциальной диагностике помогает также тот факт, что митохондриальная токсичность развивается в большинстве случаев через несколько недель и месяцев после начала лечения Д-препаратами. Напротив, ВИЧ-полинейропатия обычно не прогрессирует и порой даже ослабевает на фоне длительной антиретровирусной терапии.

В узком понимании термин «липодистрофия» применяется для описания перераспределения жировой ткани. У некоторых больных липодистрофия проявляется избыточным накоплением жира в определенных местах (обычно на животе и тыльной стороне шеи), а у других — напротив, уменьшением жировой ткани (на щеках, височной области, подкожной клетчатке конечностей). В некоторых случаях избыточное отложение жира в одних местах сочетается с уменьшением жировой ткани в других. Уменьшение жировой ткани (*липоатрофия*) частично обратимо и обычно становится заметным спустя год или более после начала антиретровирусной терапии. В пораженной жировой клетчатке выявляются ультраструк-

турные изменения митохондрий и сниженное содержание мтДНК, в особенности у больных, получавших ставудин (Walker, 2002a). Исследования жировых клеток *in vitro* и *in vivo* показали сниженное содержание липидов в клетках, уменьшение факторов адипогенной транскрипции (PPAR-гамма и SREBP-1) и повышение индексов апоптоза. НИОТ могут также нарушать некоторые эндокринные функции липоцитов. Например, они способны нарушать секрецию адипонектина и тем самым способствовать развитию инсулинорезистентности. Наибольший риск несет ставудин, однако и другие НИОТ, например, зидовудин, тоже могут оказывать такое действие. Если ставудин заменить другим НИОТ, уровни мтДНК и индексы апоптоза улучшаются, так же как отмечается объективное, хотя и небольшое, увеличение жировой ткани (McComsey, 2004a). Замена ингибиторов протеазы не приводит к уменьшению липоатрофии и апоптоза адипоцитов. Все эти факты указывают на доминирующий эффект митохондриальной токсичности в патогенезе липоатрофии.

В ряде исследований показано влияние НИОТ на уровни мтДНК в крови (Coté, 2003; Miro, 2003). Функциональные последствия митохондриальной токсичности для *лимфоцитов* пока не известны. В данном случае важно заметить, что при повышении уровней дидазозина в плазме (на фоне тенофовира или у больных с низким весом) было отмечено отсроченное снижение числа лимфоцитов CD4 и CD8 (Negredo, 2004). Недавние исследования стимулированных митогенами Т-лимфоцитов *in vitro* показали, что дидазозин в концентрации, немного превышающей терапевтическую, вызывал значительное снижение уровней мтДНК и последующее отсроченное снижение пролиферации лимфоцитов и усиление апоптоза (Setzer, 2005a; Setzer, 2005b). Таким образом, митохондриальная токсичность — наиболее вероятное объяснение позднего снижения числа лимфоцитов при лечении дидазозином. Данные показывают, что митохондриальная токсичность НИОТ для лимфоцитов оказывает иммуносупрессорное действие.

В редких случаях на фоне ВААРТ встречается бессимптомное повышение активности *сывороточной липазы*, однако прогностического значения в отношении развития панкреатита оно не имеет (Maxson, 1992). В целом частота панкреатита оценивается в 0,8 случаев на 100 лет ВААРТ схемами на основе НИОТ. Клинически выраженный панкреатит чаще развивается при лечении дидазозином. Повторное назначение дидазозина может спровоцировать рецидив панкреатита, поэтому противопоказано. Высказаны предположения, что причиной панкреатита служит митохондриальная токсичность, но пока доказательств этому не найдено.

В новых исследованиях изучается безопасность зидовудина в профилактике вертикальной передачи ВИЧ. В исследовании у беременных обезьян, получавших комбинацию зидовудина с ламивудином в течение 10 недель до родов, зидовудин был обнаружен в мтДНК. Кроме того, лечение комбинацией НИОТ привело к снижению уровня мтДНК в скелетных мышцах, сердце и головном мозге (Gerschenson, 2004).

Обнаружена повышенная частота митохондриальных симптомов у *детей*, рожденных женщинами, получавшими НИОТ во время беременности (Blanche, 1999). Нередко обнаруживается гиперлактатемия, иногда она сохраняется в течение нескольких месяцев после рождения (Nogueira, 2003). Очень низкие уровни мтДНК обнаружены в плаценте, а также в пуповинной крови новорожденных (Shiramizu, 2003). Другие клинические исследования не выявили повышенного риска при перинатальной профилактике зидовудином, однако ключевые параметры митохондриальной дисфункции в них не оценивались. Необходимо срочно провести анализ отдаленных данных. На сегодняшний день нет сведений, которые бы требовали пересмотра текущей тактики использования зидовудина для профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Значение митохондриальной токсичности для *почек* спорно. Нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы тенофовир (ВиридTM) в дозах, превышавших терапевтические, вызывает у животных синдром Фанкони со снижением реабсорбции фосфата в почечных канальцах и остеомалацией (обзор тенофовира, 2001). Реабсорбция тенофовира в почечных канальцах происходит с участием особого анионного переносчика; не исключено, что очень высокая концентрация препарата в клетке может привести к клинически выраженному ингибированию и снижению концентрации мтДНК несмотря на то, что активность тенофовира в повреждении репликации мтДНК низкая. Хотя описано несколько случаев снижения реабсорбции фосфатов почками при лечении тенофовиром, следует заметить, что ни в предварительных клинических испытаниях тенофовира, ни в последующих клинических обзорах не обнаружено митохондриальной токсичности тенофовира для почечных канальцев.

Мониторинг и диагностика

До сих пор не существует надежных методов оценки индивидуального риска митохондриальной токсичности. Рутинный скрининг уровня лактата у всех больных, получающих НИОТ, в отсутствие симптомов не обоснован, поскольку повышенный уровень лактата в отсутствие симптомов не служит прогностическим фактором митохондриальной токсичности (McComsey, 2004 г). У больных с симптомами митохон-

дриальной токсичности, напротив, к измерению уровня лактата следует отнестись очень внимательно. Определение уровней мтДНК в мононуклеарах крови сопряжено с систематическими ошибками и высокой вариабельностью: международных стандартов этого метода не существует. Эта форма мониторинга инвазивна и с точки зрения клинических исходов в проспективных исследованиях не изучалась.

При установившейся симптоматике в диагностике помогает гистологическое исследование биоптатов. В пользу митохондриальной токсичности свидетельствуют: ультраструктурные изменения митохондрий, сниженная гистохимическая активность цитохром-с-оксидазы, повышенная активность сукцинатдегидрогеназы, внутриклеточная (особенно мелкокапельная) жировая дистрофия печени и так называемые рваные мышечные волокна.

Лечение и профилактика митохондриальной токсичности

Лекарственные взаимодействия могут усиливать проявления митохондриальной токсичности и должны приниматься во внимание. Митохондриальная токсичность диданозина (ВидексTM) например, усиливается в результате лекарственных взаимодействий с рибавирином, гидроксимочевой и аллопурином (Ray, 2004). В случаях комбинирования диданозина с тенофовиром (ВиридTM) дозу диданозина нужно снизить до 250 мг 1 раз в сутки. Нарушение метаболизма митохондрий возможно при сочетании ингибиторов с ибупрофеном, вальпроевой кислотой и аспирином — эти препараты подавляют утилизацию митохондриями жирных кислот. Описаны многочисленные случаи, когда лечение вальпроевой кислотой (у ВИЧ-инфицированных и у лиц с врожденными мутациями мтДНК) спровоцировало угрожающий жизни лактацидоз. Аспирин может повреждать митохондрии печени и приводить к развитию синдрома Рейе. Амиодарон и тамоксифен также подавляют синтез АТФ в митохондриях. Парацетамол и другие препараты нарушают антиоксидантную защиту (глутатион) в митохондриях. Аминогликозидные антибиотики и хлорамфеникол не только подавляют синтез белков бактериями, но и при определенных обстоятельствах могут нарушать транскрипцию пептидов в митохондриях как в бактериоподобных эндосимбионтах. Адефовир и цидофовир тоже подавляют активность гамма-полимеразы. Алкоголь токсичен для митохондрий и поэтому противопоказан.

Самая главная клиническая мера — отмена НИОТ, вызвавших митохондриальную токсичность. Рандомизированные исследования показали, что замена ставудина (ЗеритTM) на менее токсичный препарат приводило к объективному уменьшению липоатрофии с положительной динамикой (Martin, 2004). Напротив, замена ингибиторов протеазы на ННИОТ к уменьшению липоатрофии не приводило. Эти данные подчеркивают важную роль митохондриальной токсичности в патогенезе этого синдрома.



Рисунок 2. Предполагаемый механизм действия Митокнола (НуклеомаксХTM) в профилактике и лечении митохондриальной токсичности.

Препараты уридина — новое, но перспективное направление в лечении. Как уже сказано, любое нарушение в дыхательной цепи приводит к ингибированию ДГОДГ — фермента, необходимого для синтеза уридина и его производных — пиримидинов (рис. 2). Снижение внутриклеточного содержания пиримидина приводит к относительному избытку экзогенных аналогов пиримидина, с которыми они конкурируют за гамма-полимеразу. Порочный круг замыкается и приводит к снижению уровня мтДНК. Профилактическое или терапевтическое использование препаратов уридина может разорвать этот круг и тем самым повысить уровень мтДНК. Уридин устранит в гепатоцитах все последствия снижения уровня мтДНК и приведет к нормализации образования лактата, пролиферации клеток, скорости гибели клеток и внутриклеточного отложения жиров (Walker, 2003). Витамины в данном случае оказались бесполезными. Последние данные показывают, что уридин способен также предотвратить утрату мтДНК и липидов и нарушение функций митохондрий в липоцитах, подвергшихся действию ставудина (Walker, 2004a). Апоптоз липоцитов также предотвратим.

Препараты уридина внутрь в качестве предшественника пиримидина хорошо переносятся, даже в высоких дозах (van Groenigen, 1986; Kelsen, 1997). Отрицательного влияния на эффективность антиретровирусной терапии не описано (Sommadosi, 1988; Koch, 2003). Пищевая добавка Митокнол повышала сывороточный уровень уридина до уровней, оказывавших защитное действие *in vitro* (Venhoff, 2004). Недавно опубликованы положительные результаты клинических исследований Митокнола (другое название — НуклеомаксХTM). Дополнительную информацию можно найти на сайтах www.mitocnol.com и www.nucleomaxX.com.

При бессимптомной гиперлактатемии > 5 ммоль/л, клинически выраженной гиперлактатемии и, разумеется, лактацидозе все НИОТ нужно сразу отменить (Brinkman, 2000). Рекомендуется назначить витамины, однако их эффективность с точки зрения повышения уровня мтДНК не подтверждена (Walker, 1995; Venhoff, 2002). Спонтанная нормализация уровня лактата иногда занимает несколько недель. Можно назначить менее опасные для митохондрий НИОТ, но при условии тщательного наблюдения за пациентом (Lonerган, 2003). Рекомендации по поддерживающему лечению гиперлактатемии и лактацидоза приведены в табл. 2.

Таблица 2. Поддерживающее лечение гиперлактатемии у ВИЧ-инфицированных небеременных взрослых

Лактат 2-5 ммоль/л + симптомы	Лактат > 5 ммоль/л или лактацидоз
Отменить препараты, токсичные для митохондрий	Отменить препараты, токсичные для митохондрий
Можно назначить витамины и НуклеомаксХ (36 г 3 раза в сутки 3 дня подряд 1 раз в месяц)	Интенсивная терапия
	Поддерживать уровень гемоглобина > 100 г/л
	Избегать сосудосуживающих средств
	Кислород
	Устранение гипогликемии
	Бикарбонат (спорно) - 50-100 ммоль, если pH<7,1
	Коэнзим Q ₁₀ (100 мг 3 раза в сутки)
	Витамин С (1 г 3 раза в сутки)
	Тиамин (вит. В ₁ , 100 мг 3 раза в сутки)
	Рибофлавин (вит. В ₂ , 100 мг 1 раз в сутки)
	Пиридоксин (вит. В ₆ , 60 мг 1 раз в сутки)
	L-ацетилкарнитин (1 г 3 раза в сутки)
	НуклеомаксХ (36 г 3 раза в сутки до снижения уровня лактата до < 5 ммоль/л)

Литература

1. Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991;337:508-510. <http://amedeo.com/lit.php?id=1671889>
2. Becher F, Pruvost AG, Schlemmer DD et al. Significant levels of intracellular stavudine triphosphate are found in HIV-infected zidovudine-treated patients. *AIDS* 2003;17:555-561. <http://amedeo.com/lit.php?id=12598776>
3. Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;354:1084-1089. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509500>
4. Bonora S, Boffito M, D'Avolio A et al. Detection of stavudine concentrations in plasma of HIV-infected patients taking zidovudine. *AIDS* 2004;18:577-578. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090817>
5. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-1115. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>

6. Brinkman K, Vroenenraets S, Kauffman R, Weigel H, Frissen J. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. *AIDS* 2000;14:2801-2802. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125906>
7. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14:F25-F32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10716495>
8. Carr A, Samaras K, Burton S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-F58. <http://amedeo.com/lit.php?id=9619798>
9. Coté HC, Yip B, Asselin JJ et al. Mitochondrial:nuclear DNA ratios in peripheral blood cells from human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients who received selected HIV antiretroviral drug regimens. *J Infect Dis* 2003;187:1972-1976. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792876>
10. Gerschenson M, Nguyen V, Ewings EL et al. Mitochondrial toxicity in fetal *Erythrocebus patas* monkeys exposed transplacentally to zidovudine plus lamivudine. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:91-100. <http://amedeo.com/lit.php?id=15000702>
11. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000;22:685-708. <http://amedeo.com/lit.php?id=10929917>
12. Kelsen DP, Martin D, O'Neil J et al. Phase I trial of PN401, an oral prodrug of uridine, to prevent toxicity from fluorouracil in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1511-1517. <http://amedeo.com/lit.php?id=9193347>
13. Koch EC, Schneider J, Weiss R, Penning B, Walker UA. Uridine excess does not interfere with the antiretroviral efficacy of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2003;8:485-487. <http://amedeo.com/lit.php?id=14640397>
14. Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC et al. 2',3'-dideoxyinosine (ddi) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. A phase I trial. *N Engl J Med* 1990;322:1333-1340. <http://amedeo.com/lit.php?id=2139173>
15. Loneragan JT, Barber RE, Mathews WC. Safety and efficacy of switching to alternative nucleoside analogues following symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis. *AIDS* 2003;17:2495-2499. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14600521>
16. Loneragan JT, Behling C, Pfander H, Hassanein TI, Mathews WC. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis* 2000a;31:162-166. <http://amedeo.com/lit.php?id=10913415>
17. Löffler M, Jöckel J, Schuster G, Becker C. Dihydroorotat-ubiquinone oxidoreductase links mitochondria in the biosynthesis of pyrimidine nucleotides. *Mol Cell Biochem* 1997;174:125-129. <http://amedeo.com/lit.php?id=9309676>
18. Martin A, Smith DE, Carr A et al. Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004;18:1029-1036. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096806>
19. Maxson CJ, Greenfield SM, Turner JL. Acute pancreatitis as a common complication of 2',3'-dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992;87:708-713. <http://amedeo.com/lit.php?id=1590305>
20. McComsey GA, Ward DJ, Henthale SM et al. Improvement in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin Infect Dis* 2004a;38:263-270. <http://amedeo.com/lit.php?id=14699460>
21. McComsey GA, Yau L. Asymptomatic hyperlactatemia: predictive value, natural history and correlates. *Antivir Ther* 2004b;9:205-212. <http://amedeo.com/lit.php?id=15134182>
22. Miro O, Lopez S, Pedrol E et al. Mitochondrial DNA depletion and respiratory chain enzyme deficiencies are present in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients with HAART-related lipodystrophy. *Antivir Ther* 2003;8:333-338. <http://amedeo.com/lit.php?id=14526764>
23. Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Safety* 1998;19:481-494. <http://amedeo.com/lit.php?id=9880091>
24. Negro E, Moltó J, Burger D et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS* 2004;18:459-463. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090798>
25. Noguera A, Fortuny C, Sanchez E et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected children receiving antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:778-782. <http://amedeo.com/lit.php?id=14506367>
26. Ray AS, Olson L, Fridland A. Role of purine nucleoside phosphorylase in interactions between 2',3'-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir, or tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1089-1095. <http://amedeo.com/lit.php?id=15047506>
27. Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *AIDS* 1999;13:2188-2189. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546885>
28. Setzer B, Schlesier M, Thomas AK, Walker UA. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogues in primary human lymphocytes. *Antivir Ther* 2005a; in press.
29. Setzer B, Schlesier M, Walker UA. Functional impairment of NRTI-related mitochondrial DNA-depletion in primary human T-lymphocytes. *J Infect Dis* 2005b; in press.
30. Shiramizu B, Shikuma KM, Kamemoto L et al. Placenta and cord blood mitochondrial DNA toxicity in HIV-infected women receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:370-374. <http://amedeo.com/lit.php?id=12640193>
31. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995;9:153-161. <http://amedeo.com/lit.php?id=7749792>
32. Sommadossi JP, Carlisle R, Schinazi RF, Zhou Z. Uridine reverses the toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine in normal human granulocyte-macrophage progenitor cells in vitro without impairment of antiretroviral activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:997-1001. <http://amedeo.com/lit.php?id=3190201>
33. Tenofovir review team. Memorandum. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3792s1_02_FDA-tenofovir.ppt
34. van Groenigen CJ, Leyva A, Kraal I, Peters GJ, Pinedo HM. Clinical and pharmacokinetic studies of prolonged administration of high-dose uridine intended for rescue from 5-FU toxicity. *Cancer Treatment Reports* 1986;70:745-750. <http://amedeo.com/lit.php?id=3731137>
35. Venhoff N, Setzer B, Lebrecht D, Walker UA. Dietary supplements in the treatment of NRTI-related mitochondrial toxicity. *AIDS* 2002;16:800-802. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964542>
36. Venhoff N, Zilly M, Lebrecht D et al. Uridine pharmacokinetics of Mitocnol, a sugar cane extract. *Antivir Ther* 2004;9:L21-L22.
37. Walker UA, Auclair M, Lebrecht D, Kornprobst M, Capeau J, Caron M. Uridine abrogates the adverse effects of stavudine and zalcitabine on adipose cell functions. *Antivir Ther* 2004a;9:L21-L22.

38. Walker UA, Bickel M, Lütke Volksbeck SI et al. Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002a;29:117-121. <http://amedeo.com/lit.php?id=11832679>
39. Walker UA, Byrne E. The therapy of respiratory chain encephalomyopathy: a critical review of the past and current perspective. *Acta Neurol Scand* 1995;92:273-280. <http://amedeo.com/lit.php?id=8848932>
40. Walker UA, Langmann P, Miehle N, Zilly M, Klinker H, Petschner F. Beneficial effects of oral uridine in mitochondrial toxicity. *AIDS* 2004b;18:1085-1086. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096820>
41. Walker UA, Setzer B, Venhoff N. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. *AIDS* 2002b;16:2165-2173. <http://amedeo.com/lit.php?id=12409738>
42. Walker UA, Venhoff N, Koch E, Olschewski M, Schneider J, Setzer B. Uridine abrogates mitochondrial toxicity related to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in HepG2 cells. *Antivir Ther* 2003;8:463-470. <http://amedeo.com/lit.php?id=14640394>

9. Исследование устойчивости ВИЧ

Ева Вольф

Появление устойчивых штаммов ВИЧ — одна из главных причин неэффективности антиретровирусной терапии. Если возникает устойчивость к препаратам сразу нескольких групп, возможности выбора значительно сокращаются, к тому же резервные схемы терапии в этих случаях нередко дают лишь кратковременный эффект.

Быстрое развитие устойчивости обусловлено высокой скоростью репликации ВИЧ (ежедневно образуется почти 10 млн новых вирусных частиц (Perelson, 1996)), а также очень большой частотой ошибок репликации, совершаемых обратной транскриптазой ВИЧ. Это приводит к высокой частоте мутаций и постоянному образованию новых штаммов вируса даже в отсутствие лечения. Под давлением антиретровирусных препаратов происходит селекция устойчивых штаммов, и они начинают преобладать (Drake, 1993).

Методы исследования устойчивости

Для оценки чувствительности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (или устойчивости к ним) существует два метода — фенотипирование и генотипирование (Wilson, 2003). В настоящее время выпускаются различные системы для этих исследований, для генотипирования, например: HIV-1 TrueGene™ (изготовитель *Bayer Healthcare Diagnostics*), ViroSeq™ (*Celera Diagnostics/Abbott Laboratories*), *virco*®-Type HIV-1, (*Virco*), GenoSure (Plus)™ (*LabCorp*) и GeneSeq™ (*Virologic*); для фенотипирования: Antivirogram® (*Virco*), PhenoSense™ (*ViroLogic*), Phenoscript™ (*VRalliance*).

Стоимость исследования колеблется в зависимости от лаборатории и используемой системы и составляет от 350 до 500 евро для генотипирования и примерно вдвое больше для фенотипирования. Применение обоих методов в некоторой степени ограничено их порогом чувствительности: если вирусная нагрузка составляет менее 500-1000 мл⁻¹, оценить устойчивость вируса зачастую не удается.

Фенотипирование

С помощью фенотипирования можно получить непосредственную количественную оценку чувствительности вируса к препаратам. При этом оценивают репликацию вируса в культурах клеток с возрастающими концентрациями антиретровирусных препаратов и сравнивают с репликацией дикого штамма вируса (контроля).

Чувствительность вируса к препарату оценивают по ПК₅₀ (концентрации препарата, которая подавляет репликацию вируса на 50%). Затем вычисляют отношение ПК₅₀ исследуемого штамма к ПК₅₀ контроля и сопоставляют полученную величину с пороговой. Если полученная величина меньше пороговой, штамм считают чувствительным, больше — устойчивым. Таким образом, знание пороговых величин очень важно для интерпретации результатов.

На сегодня таких пороговых величин три. *Техническая пороговая величина* предусматривает методологические расхождения исследований и составляет примерно 2,5. *Биологическая пороговая величина* учитывает индивидуальные различия штаммов у пациентов, ранее не получавших антиретровирусных средств; эта величина немного выше технической, однако предсказать клинический ответ на препарат по ней нельзя. *Клиническая пороговая величина* отражает диапазон ПК₅₀, при котором возможно подавление репликации вируса.

В отношении ингибиторов протеазы (ИП) следует учитывать, в каких клинических исследованиях получены соответствующие клинические пороговые величины: в исследованиях ИП, усиленных ритонавиром или не усиленных им. При усилении ритонавиром концентрации препарата могут превышать некоторые уровни устойчивости.

Недостатки фенотипирования включают длительность и дороговизну исследования.

Генотипирование

Генотипирование позволяет выявить мутации, которые приводят к устойчивости ВИЧ. Это можно сделать при прямом определении амплифицированной нуклеотидной последовательности ВИЧ или с помощью гибридизации с олигонуклеотидами дикого или мутантного штамма вируса. Генотипирование способно выявить только те мутантные штаммы, которые численность которых составляет не менее 20-30%.

Кроме того, этот метод дает лишь косвенную оценку лекарственной устойчивости. Мутации, снижающие чувствительность вируса, подробно описаны для большинства антиретровирусных препаратов, однако из-за большого разнообразия профилей устойчивости и существования компенсаторных мутаций трактовать степень устойчивости к конкретным препаратам довольно сложно.

Анализ генотипической устойчивости основан на корреляции генотипа и фенотипа. Данные о такой корреляции добываются в исследованиях *in vitro*, клинических наблюдениях и двойном тестировании (выявлении фенотипической устойчивости у штаммов с выявленными мутациями).

Один из методов определения фенотипа по генотипу — составление так называемого «виртуального фенотипа» (например, с использованием VirtualPhenotype™): интерпретация выявленных мутаций с помощью большой базы данных генотипов и соответствующих им фенотипов. В этой базе данных проводят поиск штаммов с генотипами, соответствующими генотипу выделенного у пациента штамма. Подсчитав среднее значение ПК₅₀ этих штаммов, можно определить вероятный фенотип штамма пациента.

Для интерпретации выявленных при генотипировании мутаций широко используются различные алгоритмы, составленные группами специалистов на основе выявленных в литературе и клинических наблюдениях закономерностей, например, составленные французской группой исследования устойчивости AC11 при Национальном агентстве исследований в области СПИДа (ANRS).

Кроме того, для предсказания фенотипической лекарственной устойчивости используются различные автоматизированные системы, например с использованием дерева решений и поддерживающих векторных машин (например, система «geno2pheno») (Beerenwinkel, 2003).

Некоторые наиболее важные базы данных о профилях устойчивости и интерпретации результатов генотипирования открыты для бесплатного доступа в интернете:

Стэнфордская база данных: <http://hiv.net/link.php?id=24>

Лос-Аламосская база данных: <http://hiv.net/link.php?id=25>

База данных «geno2pheno»: <http://hiv.net/link.php?id=26>

Интерпретация генотипической лекарственной устойчивости ВИЧ-ANRS

AC11: <http://hiv.net/link.php?id=138>

Кроме того, руководства по интерпретации результатов генотипирования выпускают и производители соответствующих систем, например, *Virco* для систем VirtualPhenotype™ и *virco®Type HIV-1*, *Bayer Healthcare Diagnostics* для *TruGene™* и *Virology Networks* для *Retrogram™*.

Рассматривая генотипическую устойчивость, основное внимание мы уделим мутациям генов обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ и гена *env*, кодирующего gp41, а также соответствующим профилям устойчивости, возникающим в ходе лечения.

Большинство данных получено у пациентов с вирусом подтипа В (им инфицировано 12% ВИЧ-инфицированных в мире). Однако патогенез и характер устойчивости у разных подтипов вируса могут отличаться. Сегодня устойчивость изучается и у других подтипов вируса (Van de Vijver, 2004).

Основные положения

В нуклеотидной последовательности генома ВИЧ группы из трех нуклеотидов — кодоны — определяют ту или иную аминокислоту в структуре вирусных белков. Мутации обозначают числом, соответствующим порядковому номеру кодона, и двумя буквами. Перед числом ставится буква, соответствующая кодируемой данным кодоном аминокислоте у дикого штамма вируса. Буква после числа соответствует аминокислоте, кодируемой мутантным кодоном.

Механизмы устойчивости

Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) становятся биологически активными только после превращения в трифосфат. Фосфорилирование аналогов нуклеотидов проходит в два этапа вместо трех. Фосфорилированные НИОТ конкурируют с природными дезоксирибонуклеозидтрифосфатами (нуклеозидами). Встраивание фосфорилированных НИОТ в провирусную ДНК обрывает ее дальнейший синтез.

Устойчивость к НИОТ определяется двумя основными механизмами (De Mendoza, 2002). При первом в результате мутации создается *стерическое препятствие* распознаванию обратной транскриптазой различий между нуклеозидами и их аналогами; в результате вместо НИОТ в вирусную ДНК встраиваются нуклеозиды. Такой механизм имеет место, например, при мутациях M184V, Q151M, L74V и K65R (Naeger, 2001; Clavel, 2004). Второй механизм — *фосфорилиз* АТФ или пирогосфата, в результате которого

из растущей цепи ДНК элиминируется уже встроенный НИОТ. Этот механизм опосредуется мутациями M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y и K219Q (Meyer, 2000). Фосфорилиз приводит к перекрестной устойчивости к различным НИОТ, причем устойчивость к зидовудину и ставудину больше, чем к абакавиру, к абакавиру больше, чем зальцитабину, а к диданозину больше, чем к ламивудину.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) также ингибируют вирусную обратную транскриптазу (ОТ). ННИОТ — маленькие молекулы, которые связываются с гидрофобным карманом, расположенным рядом с каталитическим доменом обратной транскриптазы. Мутации области связывания снижают аффинность ННИОТ к ОТ и тем самым приводят к неэффективности лечения.

Ингибиторы протеазы (ИП) препятствуют расщеплению протеазой вирусного полипротеина *gal-pol* (предшественника вирусных белков) и тем самым приводят к образованию незрелых вирусных частиц, не способных инфицировать другие клетки. Устойчивость к ингибиторам протеазы обычно развивается медленно, при накоплении нескольких мутаций — преодолении так называемого генетического барьера. В отношении ингибиторов протеазы различают *первичные (большие)* и *вторичные (малые) мутации*. Первичные мутации накапливаются на раннем этапе развития устойчивости к препарату и затрагивают активную область фермента-мишени (протеазы ВИЧ), снижая способность ингибитора протеазы связываться с этим ферментом. Первичные мутации могут также приводить к снижению активности протеазы. Вторичные мутации не затрагивают активную область фермента и обычно возникают позже первичных. Они компенсируют снижение жизнеспособности вируса, вызванное первичными мутациями (Johnson, 2004). Однако разграничение первичных и вторичных мутаций позволяет лишь грубо оценить степень устойчивости вируса.

Ингибиторы слияния отличаются от НИОТ, ННИОТ и ИП тем, что не блокируют репликацию ВИЧ внутри инфицированной клетки, а предотвращают проникновение ВИЧ в клетки-мишени. Первый этап проникновения вируса в клетку начинается, когда гликопротеид внешней оболочки ВИЧ *gp120* связывается с рецепторами клетки-мишени: рецептором CD4 и хемокиновым корецептором CCR5 или CXCR4. После связывания *gp120* с рецептором CD4 и хемокиновым корецептором происходят конформационные изменения трансмембранного гликопротеида *gp41*, которые обеспечивают слияние вирусной и клеточной мембран и тем самым позволяют ВИЧ проникнуть в клетку.

Ингибитор слияния Т-20 (энфувиртид) — синтетический пептид, который ингибирует конформационные изменения *gp41*, необходимые для слияния вируса с клетками хозяина. Замена одной аминокислоты в *gp41* способна снизить эффективность энфувиртида.

Передача устойчивых штаммов ВИЧ

Распространенность мутаций устойчивости у пациентов, не получавших антиретровирусных препаратов, в разных регионах различается. В европейском кооперированном исследовании, включавшем более 1600 пациентов с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией, распространенность первичных мутаций устойчивости в 1996–2002 гг. составила около 10%. Устойчивость обнаруживалась преимущественно у недавно инфицированных лиц с вирусом подтипа В (Wensing, 2003). Из 371 штамма, выделенного у не получавших антиретровирусных средств пациентов в 40 городах США, хотя бы одна мутация устойчивости была обнаружена у 14% пациентов. (Ross, 2004). В исследованиях, проведенных в Сан-Франциско и Испании, распространенность устойчивости у пациентов с острой или ранней бессимптомной стадиями инфекции была еще выше — 26% и 19% соответственно (Grant, 2003; de Mendoza, 2003).

Клиническое значение первичных мутаций, уже имеющих к началу лечения, несомненно: эти мутации могут ограничивать выбор терапии. С другой стороны отмечено, что у пациентов, не получавших антиретровирусных средств, они не всегда влияют на результаты лечения (Hicks, 2003; Little, 2002; Hanna, 2001; Balotta, 1999). При тщательном рассмотрении всех исходных мутаций устойчивости первичный успех лечения часто достижим. В ретроспективном исследовании, включавшем 202 пациента, показано, что в тех случаях, когда лечение начинали, не располагая сведениями о лекарственной устойчивости, у пациентов с исходными мутациями ответ на лечение развивался медленнее, а риск неудачи лечения был выше (Little, 2002).

Клинические исследования

Клиническая польза оценки устойчивости до замены схемы терапии была подтверждена в проспективных контролируемых исследованиях — как в отношении фенотипирования (Cohen, 2000), так и генотипирования (Durant, 1999; Baxter, 1999; Tural, 2001). У пациентов, чьи лечащие врачи получили информацию об имеющихся мутациях до смены терапии, удалось добиться большего снижения вирусной нагрузки, чем у пациентов, у которых профиль вирусной устойчивости не был известен.

Интерпретация генотипической устойчивости

НИОТ

К некоторым НИОТ (например, ламивудину) и ННИОТ выраженная устойчивость может появиться уже после одиночной мутации (Havlir, 1996; Schuurman, 1995). Поэтому такие препараты следует назначать только в составе высокоактивных схем терапии. Однако мутация устойчивости к ламивудину M184V снижает и способность вируса к репликации (жизнеспособности вируса) на 40-60% (Sharma, 1999; Miller, 2003). Несмотря на раннее появление мутации M184V, через 52 недели монотерапии ламивудином вирусная нагрузка оставалась на $0,5 \log_{10}$ ниже, чем изначальная (Egon, 1995). При монотерапии ламивудином ухудшение иммунологических и клинических показателей происходит позже, чем при отмене лечения (Castagna, 2004).

Эмтрицитабин (FTC) — препарат из группы НИОТ, одобренный в 2003 г. Для него характерен тот же профиль устойчивости, что и для ламивудина. Неудача лечения связана с мутацией M184V (Van der Horst, 2003).

Группа мутаций устойчивости к аналогам тимидина (ТАМ) включает мутации M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y и K219Q, которые поначалу были описаны при лечении зидовудином (Larder, 1989). Сегодня известно, что они возможны и при лечении ставудином (Loveday, 1999). По крайней мере три из этих мутаций приводят к снижению чувствительности к ставудину (Shulman, 2001; Calvez, 2002; Lefeuvre, 2003). Для перечисленных мутаций был предложен и другой термин — NAM (мутации устойчивости к аналогам нуклеозидов), поскольку они вызывают перекрестную устойчивость ко всем другим аналогам нуклеозидов, кроме ламивудина и эмтрицитабина.

Мутантные штаммы, выделенные у пациентов, у которых зидовудин, ламивудин и абакавир не эффективны, обычно имеют измеримую фенотипическую устойчивость. Две мутации ТАМ приводят к снижению чувствительности к зидовудину в 5,5 раза, три мутации ТАМ — в 29 раз, а четыре мутации ТАМ и более — в 100 раз и выше. При снижении чувствительности к абакавиру более чем в 7 раз, этот препарат скорее всего будет бесполезным. Обычно такая ситуация возникает при трех и более ТАМ в сочетании с мутацией M184V (Harrigan, 2000).

Фенотипическая устойчивость к ставудину или диданозину возникает реже и обычно выражена слабее (Larder, 2001). Клинический порог устойчивости к ставудину ниже технического порога 1,8. Вероятно, то же самое относится и к диданозину (Shulman, 2004). Поскольку в большинстве систем интерпретации устойчивости используются биологические пороговые величины, фенотипическая устойчивость может недооцениваться.

Клинические данные показывают, что тенофовир эффективен даже несмотря на такие мутации NAM как D67, K70R, T215Y/F и K219Q/E. Однако при трех и более NAM, среди которых есть M41L или L210W, вирусологический ответ может снижаться (Antinori, 2003). Мутации M184V (возникает при лечении ламивудином) и L74V (возникает при лечении диданозином) могут нивелировать устойчивость, вызванную ННИОТ-специфичными мутациями L100I и Y181C (Vandamme, 1999).

Мутация M184V приводит к восстановлению чувствительности к зидовудину и ставудину, при условии что имеется не более трех других зидовудин- или ставудин-ассоциированных мутаций (Shafer, 1995; Naeger, 2001). В исследовании генотипической и фенотипической устойчивости, включавшем 9000 проб, при сочетании мутаций M41L, L210W и T215Y чувствительность к зидовудину была снижена в 10 раз и более в 79% случаев. Если же им сопутствовала мутация M184V, то десятикратное снижение чувствительности к зидовудину было только в 52% случаев (Larder, 1999a). Мутация M184V также повышает чувствительность к тенофовиру (Miller, 2001). Напротив, сочетание M184V с несколькими NAM или мутациями в положении 65, 74 или 115 снижает чувствительность к диданозину, зальцитабину и абакавиру (Harrigan, 2000; Lanier, 2001).

Множественная устойчивость (полirezистентность) ко всем НИОТ за исключением ламивудина отмечена при сочетании мутации T69SSX (это мутация T69S плюс вставка двух аминокислот — SS, SG или SA — между положениями 69 и 70) с зидовудин-ассоциированной мутацией (или Q151M) и с другой мутацией множественной устойчивости (V75I, F77L или F116) (Masquelier, 2001).

Мутация множественной устойчивости Q151M приводит к умеренному снижению чувствительности к зидовудину, ставудину, диданозину, зальцитабину и абакавиру (Shafer, 2002a). Она встречается относительно редко, ее распространенность не достигает 5%. Устойчивости к тенофовиру эта мутация не вызывает. В то же время, при вставке T69S устойчивость к тенофовиру возрастает почти в 20 раз (Miller, 2001).

Вставка T69SSX вместе с мутацией M184V, а также мутация Q151M вместе с M184V приводят к снижению способности вируса к репликации на 70% (Miller, 2003).

Мутация L74V возникает при лечении диданозином или абакавиром и приводит к повышению устойчивости к диданозину и зальцитабину в 2-5 раз (Winters, 1997). Снижение чувствительности к абакавиру в 2-3 раза на клиническую эффективность этого препарата не влияет, устойчивость к нему появляется при присоединении других мутаций (Tisdale, 1997).

Мутация K65R возникает при лечении тенофовиром, абакавиром, диданозином или зальцитабином и вызывает умеренную устойчивость к диданозину, абакавиру, зальцитабину, ламивудину, тенофовиру, эмтрицитабину и, возможно, ставудину (Shafer, 2002a; Garcia-Lerma, 2003). Перекрестной устойчивости к зидовудину не возникает (Miller, 2004). По сравнению с другими мутациями мутация K65R встречается очень редко. В крупных клинических испытаниях тенофовира в составе различных схем терапии (содержащих ИП или ННИОТ), мутация K65R возникла менее чем у 5% пациентов. Однако при лечении трехкомпонентными схемами из НИОТ (например, тенофовир + ламивудин + абакавир или тенофовир + ламивудин + диданозин) вирусологическая неудача часто возникала при появлении мутации K65R (Farthing, 2003; Gallant, 2003; Landman, 2003; Jemsek, 2004). Главная причина частой неудачи лечения по-видимому связана с низким генетическим порогом этих схем: появление мутации K65R приводит к утрате чувствительности ко всем трем препаратам.

При лечении схемами, содержащими зидовудин, частота K65R ниже. K65R и мутации TAM представляют собой два антагонистических механизма устойчивости. K65R повышает чувствительность к зидовудину и восстанавливает ее при наличии TAM. И наоборот, TAM снижает устойчивость к тенофовиру, абакавиру, диданозину и зальцитабину, вызванную мутацией K65R (Parikh, 2004).

Как и в случае M184V мутация K65R снижает способность вируса к репликации на 40-50%. При наличии обеих мутаций — K65R и M184V — способность вируса к репликации снижается на 70% (Miller, 2003).

Мутация V75T приводит примерно к пятикратному повышению устойчивости к ставудину, диданозину и зальцитабину, но встречается редко (Lasey, 1994).

В крупных когортных исследованиях измерения чувствительности показали, что почти у 29% пациентов, получавших ранее НИОТ, была повышена чувствительность к ННИОТ (подавляющие концентрации снижены с коэффициентом 0,3-0,6). Снижение чувствительности к зидовудину или ламивудину сопровождалось повышением чувствительности к ННИОТ (Whitcomb, 2000). Однако эти данные на тактику лечения пока не повлияли.

ННИОТ

Даже одной мутации может быть достаточно для развития выраженной устойчивости к одному или более ННИОТ. Относительно частая мутация K103N приводит к повышению устойчивости ко всем ННИОТ в 20-30 раз (Petropoulos, 2000). Поэтому дальнейшее применение ННИОТ при этой мутации не рекомендуется.

Мутация V106A увеличивает устойчивость к невирапину в 30 раз и вызывает умеренную устойчивость к эфавирензу. Мутация V106M чаще встречается у вирусов подтипа С. Мутация V106M приводит к высокой степени устойчивости не только к невирапину, но и эфавирензу (Grossman, 2004).

Мутации A98G (чаще встречается у вирусов подтипа С), K101E и V108 вызывают небольшую устойчивость ко всем имеющимся на сегодняшний день ННИОТ. Мутация L101I вызывает умеренную устойчивость к эфавирензу и делавирдину и небольшую устойчивость к невирапину. Мутация Y181C/I повышает устойчивость к невирапину в 30 раз, довольно быстро развивается и устойчивость к эфавирензу. Мутация G190A связана с высокой устойчивостью к невирапину и умеренной к эфавирензу и делавирдину. Мутации G190S и Y188C/L/H вызывают высокую устойчивость к невирапину и эфавирензу (Shafer, 2002b; De Mendoza, 2002).

ИП

Мутаций, возникающих при лечении ингибиторами протеазы, очень много. Несмотря на высокую перекрестную устойчивость к саквинавиру, нелфинавиру, индинавиру и ритонавиру, первичные мутации относительно специфичны к отдельным препаратам. Поэтому, при ранней замене одного ИП на другой (т.е. до накопления нескольких мутаций) новая схема может быть эффективной.

Мутации в положениях 10, 20, 36, 63, 71, 77 и 93 сами по себе не вызывают устойчивости, но компенсируют снижение активности вирусной протеазы, вызванное первичными мутациями (Nijhuis, 1999).

Типичное для нелфинавира сочетание первичной мутации D30N со вторичными приводит лишь к слабой перекрестной устойчивости к другим ИП (Larder, 1999a). Вирусологическая неудача лечения нелфинавиrom возможна также при появлении мутации L90M (Craig, 1999). У вирусов подтипа В лечение нелфинавиrom обычно приводит к появлению мутаций D30N или M46I плюс N88S. У вирусов подтипов С, G и АЕ чаще встречаются мутации L90M и I84V. Причина таких различий в механизмах устойчивости связана с частотой природного полиморфизма: если у вирусов подтипа В полиморфизм M36I встречается только у 30% штаммов, то у вирусов других подтипов — у 70-100% штаммов (Gomes, 2002; Grossman, 2004; Sugiura, 2002; Hackett, 2003).

Сравнение способности к репликации у вирусов с одной мутацией протеазы (D30N или L90M) и у дикого штамма вируса показало, что возникающая на фоне нелфинавира мутация D30N значительно снижает способность вируса к репликации. Мутация L90M, возникающая на фоне саквинавира, приводит лишь к небольшому снижению способности вируса к репликации, которое может компенсироваться часто встречающейся мутацией L63P. В то же время, при мутации D30N мутация L63P компенсаторную способность в отношении репликации вируса почти не проявляет (Martines, 1999).

Мутация G48V возникает в основном на фоне саквинавира и повышает устойчивость к этому препарату в 10 раз. Если она сочетается с мутацией L90M, устойчивость к саквинавиру может возрасти в 100 раз и более (Jakobson, 1995). Однако для снижения эффективности саквинавира, усиленного ритонавиром, обычно требуется наличие 4 из следующих мутаций: L10I/R/V, G48V, I54V/L, A71V/T, V77A, V82A, I84V и L90M (Valer, 2002).

Мутации V82A/(T/F/S) возникают в основном на фоне индинавира и ритонавира, и в сочетании с другими мутациями приводят к перекрестной устойчивости к остальным ИП (Shafer, 2002c).

Мутации M46I/L63P/V82T/I84V и L10R/M46I/L63P/V82T/I84V, которые часто возникают на фоне индинавира, не снижают жизнеспособности вируса по сравнению с диким штаммом.

Устойчивость к ампренавиру и фосампренавиру отличается от устойчивости к другим ИП. При неудаче лечения ампренавиrom или фосампренавиrom, не усиленными ритонавиром, чаще всего обнаруживаются следующие мутации: I54L/M, I50V или V32I плюс I47V — нередко вместе с мутацией M46I. В небольшом исследовании выделенные штаммы с этими мутациями были полностью чувствительны к саквинавиру и лопинавиру (Chapman, 2004; Ross, 2003).

В исследованиях фосампренавира, усиленного ритонавиром в составе схем первого ряда, специфических мутаций устойчивости к ИП на сегодняшний день не обнаружено (DeJesus, 2004).

При наличии мутации I84V (вместе с другими мутациями) можно ожидать утрату чувствительности к ампренавиру, фосампренавиру и всем остальным ИП (Snowden, 2000; Schmidt, 2000; Kempf, 2001; Maguire, 2002; MacManus, 2003). Авторы небольшого исследования, в которое вошли 49 пациентов, получавших ИП и перешедших на усиленный ритонавиром ампренавир, разработали алгоритм, включавший также мутации устойчивости в положениях 35, 41, 63 и 82 (Marcelin, 2003).

Специфических для лопинавира мутаций пока не описано. Однако чувствительность к нему у пациентов, получавших ИП, снижается при наличии любых из следующих мутаций: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V и L90M (Kempf 2000, Kempf 2001). Пять и менее мутаций приводят к повышению $ПК_{50}$ в среднем в 2,7 раза, 6-7 мутаций — в 13,5 раза, а 8 и более мутаций — в 44 раза. Хорошая активность препарата обусловлена тем, что в комбинации с ритонавиром лопинавир достигает высокой концентрации в крови — на протяжении всего интервала между дозами она более чем в 30 раз превышает $ЭК_{50}$ (эффективную концентрацию) для дикого штамма вируса (Prado, 2002).

В исследованиях усиленного лопинавира в составе схем первого ряда первичных мутаций устойчивости к ИП к настоящему времени не обнаружено. Опубликовано очень мало случаев первичной устойчивости к лопинавиру. У одного пациента вирусологическая неудача была обусловлена мутацией V82A с дальнейшим присоединением мутаций V32I, M46M/I и I47A. Фенотипирование показало высокую степень устойчивости к лопинавиру. Чувствительность к другим ИП, особенно саквинавиру, при этом не страдала (Parkin, 2004). Во втором случае при некотором исходном полиморфизме (M36I, L63P и I93L) были обнаружены мутации 54V и V82A с последующим присоединением мутации L33F (Conradie, 2004).

Недавно разработанный алгоритм предсказания устойчивости к лопинавиру также включает мутации в новых положениях аминокислот. У вирусов с любыми 7 мутациями из L10F/I, K20I/M, M46I/L, G48V, I50V, I54A/M/S/T/V, L63T, V82A/F/S, G16E, V32I, L33F, E34Q, K43T, I47V, G48M/V, Q58E, G73T, T74S и L89I/M $ПК_{50}$ повышена примерно в 10 раз. На фенотипическую устойчивость особенно влияют мутации в положениях 50, 54 и 82 (Parkin, 2003).

Коллектив из Германии недавно описал восстановление чувствительности даже при наличии 5-10 мутаций устойчивости к ИП, которые обычно обуславливают широкую перекрестную устойчивость к ИП. Мутация L76V, которая обычно возникает на фоне лопинавира и, редко, ампренавира, связана с высокой степенью устойчивости к лопинавиру, ампренавиру и фосампренавиру, но может приводить к восстановлению чувствительности к атазанавиру и саквинавиру (Müller, 2004).

Профиль устойчивости к атазанавиру (азапептидному ИП) отличается от устойчивости к другим ИП. У пациентов, которые не получали ранее ИП, при неудаче терапии атазанавиrom в основном выявлена мутация I50L, нередко в сочетании с мутацией A71V. С одной стороны, I50L приводит к утрате чувствительности к атазанавиру; с другой — к повышению чувствительности ко всем остальным имеющимся на сегодня ИП. У пациентов, которые получали ИП ранее, мутация I50L возникла только в трети случаев, когда атазанавиrom оказался неэффективным (Colunno, 2002; Colunno, 2003; Colunno, 2004).

У пациентов, получавших ИП, возможна частичная перекрестная устойчивость к атазанавиру (Snell, 2003). Накопление таких мутаций устойчивости к ИП как L101/V/F, K20R/M/I, L24I, L33I/F/V, M36I/L/V, M46I/L, M48V, I54V/L, L63P, A71V/T/I, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, L90M и особенно I84V приводит к утрате чувствительности к атазанавиру.

Для атазанавира, не усиленного ритонавиrom, порог устойчивости обычно составляет 3-4 мутации устойчивости к ИП; для атазанавира усиленного ритонавиrom, для развития устойчивости скорее всего потребуется 6 и более мутаций (Colunno, 2004; Johnson, 2004).

Ингибиторы слияния

В этом разделе рассматривается устойчивость к энфувиртиду. Утрата активности этого препарата обычно сочетается с мутациями в положениях 36-45 в регионе HR1 (гептамер 1) гликопротеида gp41, и чаще всего с заменами в положениях 36, 38, 40, 42, 43 и 45 (например G36D/E/S, 38A/M/E, Q40H/K/P/R/T, N42T/D/S, N43D/K или L45M/L). Дополнительные мутации гена gp41, содержащего 351 кодон, обнаружены в положениях 72, 90 и 113 (Sista, 2004; Monachetti, 2004; Loutfy, 2004). В небольшом исследовании у 6 из 17 пациентов с вирусологической неудачей лечения обнаружена вторичная мутация S138A в регионе HR2 gp41 — в основном в комбинации с мутацией в положении 43 региона HR1 и рядом изменений последовательности HR2 в местах полиморфизма (Xu, 2004).

Способность к репликации при наличии HR1-мутации по сравнению с диким штаммом вируса заметно снижена. В порядке убывания способности к репликации расположение следующее: дикий штамм > N42T > V38A > N42T, N43K ≈ N42T, N43S > V38A, N42D ≈ V38A, N42T (Lu, 2004).

Новые препараты

В этом разделе рассмотрена устойчивость к некоторым новым антиретровирусным препаратам.

- **ТМС125** — ННИОТ второго поколения, активен и против дикого штамма вируса, и против штаммов с такими мутациями устойчивости к ННИОТ как L100I, K103N, Y188L и G190A/S. У 12 из 16 пациентов, у которых прежние схемы на основе эфавиренза или невирапина потерпели неудачу, через 7 сут лечения ТМС125 вирусная нагрузка снизилась более чем на $0,5 \log_{10}$ (Gazzard, 2002). Исследования *in vitro* показали, что устойчивость к ТМС125 развивается значительно медленнее, чем к эфавирензу и невирапину. Высокая степень устойчивости к ТМС125 возникла через 5 пассажей *in vitro*. Преобладающая популяция вируса содержала мутации гена обратной транскриптазы V179F (новый вариант в этом положении) и Y181C. Вторичные мутации — E138K, Y188H и M230L (Brillant, 2004).
- **Каправирин** (AG1549) — представитель второго поколения ННИОТ. Этот препарат сохраняет активность даже при классических мутациях устойчивости к ННИОТ, таких как Y181C, при которой утрачивается чувствительность к невирапину и делавирдину, и при мутации K103N, приводящей к устойчивости ко всем существующим ННИОТ (Dezube, 1999; Potts, 1999).
- **Типранавир** (TPV) — первый непептидный ингибитор протеазы, активный против штаммов с множественными мутациями устойчивости к ИП. При исследовании фенотипической устойчивости 90% штаммов с высокой устойчивостью к ритонавиру, саквинавиру, индинавиру и нелфинавиру были чувствительны к типранавиру (Larder, 2000). В исследовании, в которое вошел 41 пациент, получавший не менее двух ИП, комбинация типранавира с ритонавиrom была эффективной на протяжении 48 недель у 35 пациентов. Только у 1 пациента устойчивость к типранавиру повысилась более чем в 10 раз. Число и тип ИП-ассоциированных мутаций на момент начала лечения типранавиrom/ритонавиrom не влияли на вирусологический ответ. В четырех штаммах из шести с пониженной чувствительностью были обнаружены точечные мутации V82T и L33 (I, F, или V) (Schwartz, 2002).

- Хотя показано, что типранавир сохраняет активность при наличии до 20-25 мутаций устойчивости к ИП, можно ожидать снижение чувствительности к нему при наличии трех и более мутаций PRAM (аббревиатура от англ. protease inhibitor-resistance associated mutations — мутации, связанные с устойчивостью к ингибиторам протеазы), известных также под названием UPAM (универсальные мутации устойчивости к ИП) (Cooper, 2003). К PRAM относятся следующие мутации: L33I/V/F, V82A/F/L/T, I84V и L90M. Однако у пациентов с тремя и более PRAM через 2 недели лечения усиленным типранавиром в сочетании с пересмотренными препаратами наблюдалось снижение вирусной нагрузки на $1,2 \log_{10}$, а при лечении усиленным ампренавиром, саквинавиром или лопинавиром в сочетании с такими же препаратами всего на $0,2-0,4 \log_{10}$ (Mayers, 2004). Четырнадцать процентов пациентов получали дополнительно энфувиртид. В объединенном анализе 291 пациента в третьей фазе II-испытаний мутации V82T, V82F и V82L (но не L90M и V82A) были связаны с устойчивостью к типранавиру. Мутации D30N, I50V и N88D были связаны с повышенной чувствительностью к типранавиру (Kohlbrener, 2004).

Выводы

Исследование устойчивости ВИЧ способствует улучшению результатов антиретровирусной терапии. Фармако-экономические исследования показали, что эти исследования себя окупают (Corzillius, 2004).

Уже в течение нескольких лет определение устойчивости рекомендовано национальными и международными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции (Arastéh, 2004; Hirsch, 2003; US Department of Health and Human Services, 2004; EuroGuidelines Group for HIV Resistance, 2001). После некоторого промедления анализ устойчивости в ряде стран стал оплачиваться медицинским страхованием.

Сегодня и генотипические, и фенотипические исследования показывают высокую воспроизводимость результатов независимо от используемого метода. Однако интерпретация профилей устойчивости остается сложной задачей, требующей постоянного обновления данных. Важнейшее условие эффективного использования фенотипических исследований — определение клинических пороговых величин.

Даже при том, что неудача лечения требует анализа всех возможных причин — несоблюдения режима терапии, изменения метаболизма препаратов и их низкой концентрации в крови — оценка чувствительности к препаратам имеет большое значение в антиретровирусной терапии.

Наконец, необходимо подчеркнуть, что даже при правильно интерпретированных результатах исследования устойчивости только опытный специалист по лечению ВИЧ-инфекции должен начинать, прекращать или изменять антиретровирусную терапию, исходя из конкретной клинической ситуации и психосоциальных условий.

Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ

Таблица 1. Мутации устойчивости к НИОТ (с изменениями по материалам Группы исследований устойчивости ANRS - AC 11, октябрь 2004 г., <http://hiv.net/link.php?id=138>, и Группы исследований мутаций лекарственной устойчивости Общества борьбы со СПИДом США (Johnson, 2004))

Ингибиторы обратной транскриптазы	Мутации устойчивости
Зидовудин	T215 Y/F (особенно в сочетании с другими TAM*) ≥ 3 из следующих мутаций: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E Q151M (особенно в сочетании A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (вставка)*
Ставудин	V75M/S/A/T T215Y/F (обычно в сочетании с другими TAM*) ≥ 3 TAM* Q151M (особенно с A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (вставка)*
Абакавир	≥ (4-) 5 следующих мутаций: M41L, D67N, L74V, M184V, L210W T215Y/F K65R+L74V+115F+ M184V Q151M (особенно с A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (вставка)* K65R (устойчивость возможна)
Ламивудин	M184V/I T69SSX (вставка)* K65R
Эмтрицитабин	M184V/I T69SSX (вставка)* K65R
Диданозин	L74V, особенно с T69D/N или TAM Q151M (особенно с A62V/F77L/F116Y) T69SSX (вставка)* K65R (частичная устойчивость, особенно с T69D/N T215Y/F и ≥ 3 из следующих мутаций: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E
Зальцитабин	T69D/N/S L74V Q151M (особенно с A62V/F77L/F116Y) T69SSX (вставка)* K65R (частичная устойчивость) M184V (частичная устойчивость)
Тенофовир DF	T69 SSX (вставка)* ≥ 3 TAM с M41L или L210W (возможна только частичная устойчивость) (≥ 3 -) 6 из следующих мутаций: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215Y/F K65R (частичная устойчивость)

TAM = мутации устойчивости к аналогам тимидина

* T69 SSX в сочетании с T215Y/F и другими TAM приводит к высокой степени устойчивости ко всем НИОТ и тенофовиру

Таблица 2. Мутации устойчивости к ННИОТ (с изменениями по материалам Группы исследований устойчивости ANRS - AC 11, октябрь 2004 г., <http://hiv.net/link.php?id=138>, и Группы исследований мутаций лекарственной устойчивости Общества борьбы со СПИДом США (Johnson, 2004)).

Мутации, связанные с высокой степенью устойчивости, выделены **жирным шрифтом**.

ННИОТ	Мутации устойчивости
Эфавиренз	L100I K101E K103N(H/S/T) V106M V108I (с другими мутациями устойчивости к ННИОТ) Y181C(I) Y188L(C) G190S/A (C/E/Q/T/V) P225H (с другими мутациями устойчивости к ННИОТ) M230L
Невиралапин	A98G L100I K101E K103N (H/S/T) V106A/M V108I Y181C/I Y188C/L/H G190A/S (C/E/Q/T/V) M230L
Делавирдин	A98G L100I K101E K103N/T V106A/M Y181C Y188C/L M230L P236L

Таблица 3. Мутации устойчивости к ИП (с изменениями по материалам Группы исследований устойчивости ANRS - AC 11, сентябрь 2002 г., <http://hiv.net/link.php?id=138>, и Группы исследований мутаций лекарственной устойчивости Общества борьбы со СПИДом США (Johnson, 2004))

ИП	Мутации и профили устойчивости	Дополнительные мутации устойчивости*
Индинавир	M46I/L V82A/F/S/T I84A/V При усилении ритонавиром для существенного снижения чувствительности требуется несколько мутаций	L10I/V/F, K20R/M/I, L24I, V32I, M36I, I54V/L, A71V/T, G73S/A, V77I и L90M
Саквинавир	≥ 4 из следующих мутаций: L10I/ R/V, G48V, I54V/L, A71V/T, V77I, V82A, I84V и L90M	G73S, V82F/S/T
Нелфинавир	D30N I84A/V N88S/D L90M	V82A/F/S/T и 2 или более следующих мутаций: L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I
Фосампренавир	I50V (особенно с M46I/L) V32I плюс I47V I54L/M I84V	
Фосампренавир/ритонавир (700/100 мг 2 раза в сутки) или ампренавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки)	≥ 6 из следующих мутаций: L10F/I/V, K20M/R, E35D, R41K, I54V/L/M, L63P, V82A/F/T/S, I84V	G73S
Лопинавир/ритонавир	≥ 8 из следующих мутаций: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, G73S, V82A/F/T, I84V, L90M	5-7 из следующих мутаций: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, G73S, V82A/F/T, I84V, L90M
Атазанавир и атазанавир/ритонавир (300/100 мг 1 раз в сутки)	I50L - часто в сочетании с A71V - ≥ 3-4 из следующих мутаций для не усиленного атазанавира и ≥ 6 из следующих мутаций для усиленного атазанавира: L10I/V/F, K20R/M/I, L24I, L33I/F/V, M36I/L/V, M46I/L, M48V, I54V/L, L63P, A71V/T/I, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, I84V и L90M	I84V, N88S
Типранавир	≥ 3 из следующих мутаций: L33I/F/V, V82A/F/S/T, I84V, L90M	L10I/V, K20M/L/T, M46I, I54V, V82A/F/L/T

* Вторичные мутации в положениях 10, 20, 36, 63, 71, 77 и 93, расположенные вне активной области, могут усиливать устойчивость, вызванную первичными мутациями.

Таблица 4. Мутации устойчивости к энфувиртиду (с изменениями по материалам Группы исследований устойчивости ANRS - AC 11, сентябрь 2002 г., <http://hiv.net/link.php?id=138>, и Группы исследований мутаций лекарственной устойчивости Общества борьбы со СПИДом США (Johnson, 2004))

Ингибиторы слияния	Мутации устойчивости
Энфувиртид (Т-20)	G36A/D/E/S/V 38A/M/E/K/V Q40H/K/P/R/T N42T/D/S N43D/K/H/S N42T+N43S L44M L45M/L/Q

Литература

1. Antoniou T, Park-Wyllie L, Tseng AL. Tenofovir: A nucleotide analog for the management of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pharmacotherapy* 2003; 23:29-43. <http://www.medscape.com/viewarticle/448280>
2. Arastéh K, Gözl J, Marcus U, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Stand Mai 2004). http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/BR_LINIE/BR_LINIE.HTM?ART0405.HTM&1
3. Balotta C, Berlusconi A, Pan A, et al. Virologic and immunologic outcome in recent seroconverters bearing resistance-related mutations treated with NRTI or NRTI plus PI regimens. Abstract 370, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
4. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Merigan TC. A pilot study of the short-term effects of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing (GART) in patients failing antiretroviral therapy. Abstract LB8, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
5. Beerenwinkel N, Däumer M, Oette M, et al. Geno2pheno: estimating phenotypic drug resistance from HIV-1 genotypes. *Nucleic Acids Research*, 2003, Vol. 31, No. 13 3850-3855. <http://nar.oupjournals.org/cgi/content/full/31/13/3850>
6. Brilliant J, Klump K, Swallow S, Cammack N, Heilek-Snyder G. In vitro resistance development for a second-generation NNRTI: TMC125. *Antivir Ther.* 2004; 9:S20.
7. Calvez V, Costagliola D, Descamps D, et al. Impact of stavudine phenotype and thymidine analogues mutations on viral response to stavudine plus lamivudine in ALTIS 2 ANRS trial. *Antivir Ther* 2002; 7:211-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12487389>
8. Castagna A, Danise A, Carini E et al. E-184V. Pilot study to evaluate immunological response to lamivudine monotherapy vs treatment interruption in failing HIV-1 infected subjects, harbouring the M184V mutation. Abstract WeOrB1286, 15th International AIDS Conference 2004; Bangkok, Thailand. <http://www.aids2004.org/>
9. Chaix C, Grenier-Sennelier C, Durant J, et al. Economic Evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. Abstract 105, 3rd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies 1999, San Diego, CA, USA.
10. Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naïve patients with HIV infection. *Drugs.* 2004; 64: 2101-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=15341507>
11. Clavel F, Hance AJ. HIV Drug Resistance. *N Engl J Med* 2004; 350:1023-1035
12. Cohen C, Kessler H, Hunt S, et al. Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: final analysis of a randomized trial (VIRA 3001). *Antiviral Ther* 2000, 5 (supl 3): 67. Abstract 84.
13. Colonno RJ, McLaren C and Kelleher T. Pathways to Atazanavir resistance in treatment-experienced patients on Atazanavir containing regimens. Abstract/Poster 3.1, 2nd European HIV Drug Resistance Workshop 2004, Rome, Italy.
14. Colonno RJ, Friberg J, Rose RE, et al. Identification of amino acid substitutions correlated with reduced atazanavir susceptibility in patients treated with atazanavir-containing regimens. *Antiviral Ther* 2002, 7:S4. Abstract 4.
15. Colonno RJ, Rose R, Ciani C, et al. Emergence of resistance and maintenance of susceptibility to other PI is associated with an I50L substitution in HIV protease. Abstract 597, 10th CROI 2003, Boston, USA.
16. Conradie F, Sanne I, Venter W, et al. Failure of lopinavir-ritonavir (Kaletra)-containing regimen in an antiretroviral-naïve patient. *AIDS* 2004, 18:1041-1085.
17. Cooper D, Hall D, Jayaweera D, et al. Baseline phenotypic susceptibility to tipranavir/ritonavir is retained in isolates from patients with multiple protease inhibitor experience (BI 1182.52). Abstract 596, 10th CROI 2003; Boston, USA.
18. Corzilius M, Mühlberger N, Sroczynski G, et al. Cost effectiveness analysis of routine use of genotypic antiretroviral resistance testing after failure of antiretroviral treatment for HIV. *Antivir Ther.* 2004; 9:27-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040534>
19. Craig C, Goddard C, Whittaker L, et al. HIV-1 genotype and phenotype during dual therapy (NV15436 sub-study). Abstract 103, 7th EC-CATH 1999, Lisbon, Portugal.
20. De Mendoza C, Gallego O, Soriano V. Mechanisms of resistance to antiviral drugs - clinical implications. *AIDS Rev* 2002, 4: 64-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=12152520>
21. De Mendoza C, Rodriguez C, Corral A, et al. Evidence for a different transmission efficiency of viruses with distinct drug-resistant genotypes. Abstract 130, XII International HIV Drug Resistance Workshop 2003, Los Cabos, Mexico.
22. De Meyer S, Azijn H, Van Ginderen M, et al. In vitro selection experiments demonstrate an increased genetic barrier to resistance development to TMC114 as compared with currently licensed protease inhibitors. Abstract 5, XI International HIV Drug Resistance Workshop 2002, Seville, Spain.
23. DeJesus E, Iye P, Schurmann D, et al. The Solo Study: Sustained virological response in subjects receiving GW433908/Ritonavir (908/R) with high viral load and low CD4 cell counts at study entry. Poster presentation TuPeB 4503, 15th International AIDS Conference 2004; Bangkok, Thailand. http://www.iasociety.org/ejias/show.asp?abstract_id=2168446/
24. Dezube BJ, Jacobs MS, Leoung G, et al. A second generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, AG1549, in patients with HIV-1: a phase I study. Abstract 200, 7th ECCAT 1999, Lisbon, Portugal.
25. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *PNAS* 1993, 90:4171-4175. <http://amedeo.com/lit.php?id=8387212>
26. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999, 353:2195-99. <http://amedeo.com/lit.php?id=10392984>
27. Eberle J, Goebel FD, Postel N, et al. Amino acid changes in the HIV-1/gp41 HR1 region associated with ongoing viral replication selected by T-20 (enfuvirtide) therapy. Abstract/Poster 43, 3rd European Conference on Viral Diseases 2004, Regensburg, Germany.
28. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995, 333:1662-1669. <http://amedeo.com/lit.php?id=7477218>
29. EuroGuidelines Group for HIV Resistance. Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. *AIDS* 2001; 15:309-320. <http://amedeo.com/lit.php?id=11273210>
30. Farthing C, Khanlou H, Yeh V, et al. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once daily abacavir (ABC), lamivudine (3TC), and tenofovir DF (TDF) in treatment naïve HIV-infected patients. LB 46, 2nd IAS Meeting 2003, Paris, France.
31. Friend J, Parkin N, Liegler T, et al. Isolated Lopinavir Resistance after virological rebound of a ritonavir/lopinavir-based regimen. *AIDS* 2004, 18:1965-1970.
32. Gallant JE, Rodriguez A, Weinberg W, et al. Early non-response to tenofovir DF (TDF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis. LB H-1722a, 43rd ICAAC, Chicago, USA.

33. Garcia-Lerma JG, MacInnes H, Bennett D, et al. A novel genetic pathway of human immunodeficiency virus type 1 resistance to stavudine mediated by the K65R mutation. *J Virol.* 2003;77:5685-5693. <http://intapp.medscape.com/px/medlineapp/getdoc?pmi=12719561&cid=med>
34. Gazzard B, Pozniak A, Arasteh K, et al. TMC125, a next-generation NNRTI, demonstrates high potency after 7 days therapy in treatment-experienced HIV-1-infected individuals with phenotypic NNRTI resistance. Abstract 4, 9th CROI 2002, Chicago, USA.
35. Gomes P, Diogo I, Goncalves MF, et al. Different pathways to nelfinavir genotypic resistance in HIV-1 subtypes B and G. Abstract 46, 9th CROI 2002; Seattle, Washington.
36. Grant GM, Liegler T, Spotts G, et al. Declining nucleoside reverse transcriptase inhibitor primary resistance in San Francisco, 2000-2002. Abstract 120, XII International HIV Drug Resistance Workshop, 2003, Los Cabos, Mexico.
37. Grossman Z, Istomin V, Averbuch D, et al; Israel AIDS Multi-Center Study Group. Genetic variation at NNRTI resistance-associated positions in patients infected with HIV-1 subtype C. *AIDS* 2004a; 18: 909-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=15060438>
38. Grossman Z., Paxinos EE., Averbuch D, et al. Mutation D30N is not preferentially selected by human immunodeficiency virus type 1 subtype C in the development of resistance to nelfinavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2004b; 48:2159-2165. <http://amedeo.com/lit.php?id=15155216>
39. Hackett J Jr, Swanson P, Drews B, et al. Natural polymorphisms associated with resistance to protease inhibitors in non-subtype B HIV-1 strains. Abstract 814, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2003, Paris, France.
40. Hanna GJ, Balaguera HU, Steger KA, et al. Drug-selected and non-clade B pol genotypes in chronically HIV-1-infected antiretroviral-naïve adults: response to antiretroviral therapy. *Antiviral Ther.* 2001, 6(suppl1):111-112. Abstract 144.
41. Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 181:912-920. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720512>
42. Havlir DV, Gamst A, Eastman S, Richman DD. Nevirapine-resistant HIV: kinetics of replication and estimated prevalence in untreated patients. *J Virol* 1996, 70:7894-7899. <http://amedeo.com/lit.php?id=8892912>
43. Hicks C, Eron J, Lennox J, et al. Antiretroviral resistance among patients with primary HIV infection in the southeastern US - impact on treatment outcome. Abstract 502, 10th CROI 2003, Boston, USA.
44. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with Human Immunodeficiency Virus type1: Recommendations of an International AIDS Society-US Panel. *CID* 2003, 37:113-28. <http://amedeo.com/lit.php?id=12830416>
45. Jacobsen H, Yasargil K, Winslow DL, et al. Characterization of HIV type 1 mutants with decreased sensitivity to proteinase inhibitor Ro 31-8959. *Virology* 1995, 206:527-534. <http://amedeo.com/lit.php?id=7831807>
46. Jemsek J, Hutcherson P, and E Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir. DF. Abstract 51, 11th CROI 2004, San Francisco, USA. <http://64.251.206.31/2004/AbstractSearch/AbstractSearch.aspx>
47. Johnson VA, Brun-Vézinet F, Bonaventura C, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1. Special contribution - drug resistance mutations in HIV. *Top HIV Med.* 2004, 12 (4):119-124. http://www.iasusa.org/resistance_mutations/mutations_figures.pdf
48. Kempf D, Xu Y, Brun S, et al. Baseline genotype and phenotype do not predict response to ABT-378/Ritonavir in PI-experienced patients at 24 and 48 weeks. Abstract 731, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.
49. Kempf DJ, Isaacs JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol* 2001, 75:7462-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462018>
50. Koh Y, Nakata H, Maeda K, et al. TMC114 (UIC96017): a novel nonpeptidic protease inhibitor potent against multi-PI resistant HIV in vitro. Abstract 553, 10th CROI 2003, Boston, USA.
51. Kohlbrenner V, Hall D, Schapiro J, et al. Development of a tipranavir mutation score: analysis of protease mutations associated with phenotypic drug susceptibility and antiviral response in Phase II clinical trials. *Antivir Ther.* 2004;9:S143. Abstract 19. http://www.aegis.com/conferences/13thHIVDrugResWkshop/Session_5.pdf
52. Lacey SF, Larder BA. Novel mutation (V75T) in HIV type 1 reverse transcriptase confers resistance to 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxythymidine in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38:1428-1432. <http://amedeo.com/lit.php?id=7522429>
53. Lafeuillade A, Tardy JC. Stavudine in the face of cross-resistance between HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review. *AIDS Rev* 2003, 5:80-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12876897>
54. Landman R, Peytavin G, Descamps D, et al. Low genetic barrier to resistance is a possible cause of early virologic failures in once-daily regimen of abacavir, lamivudine, and tenofovir: the tonus study. Abstract 52, 11th CROI 2004, San Francisco, USA. <http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/52.htm>
55. Lanier ER, Kubota M, Yau L, et al. Diverse effects of NRTI-associated mutations on resistance to abacavir, stavudine and zidovudine in the ZORRO trial. Abstract 1761, 41st ICAAC 2001, Chicago, USA. <http://hiv.net/link.php?id=27>
56. Larder B, de Vroey V, Dehertogh P, et al. Predicting HIV-1 phenotypic resistance from genotype using a large phenotype-genotype relational database. Abstract 106, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
57. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 1989, 246:1155-1158. <http://amedeo.com/lit.php?id=2479983>
58. Larder BA, Bloor S. Analysis of clinical isolates and site-directed mutants reveals the genetic determinants of didanosine resistance. *Antivir Ther* 2001, 6:38.
59. Larder B, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000; 14: 1943-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>
60. Little SJ, Holle S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002; 347:385-394. <http://content.nejm.org/cgi/content/short/347/6/385>
61. Loveday C, Devereux H, Hockett L, Johnson M. High prevalence of multiple drug resistance mutations in a UK HIV/AIDS patient population. *AIDS* 1999, 13: 627-628. <http://amedeo.com/lit.php?id=10203393>
62. Loufy MR, Montaner JSG, Raboud JM, et al. Genotypic resistance assay for entire gp-41 sequence with identification of gp-41 polymorphisms in enfuvirtide-naïve patients and new gp-41 mutations in patients failing enfuvirtide. Abstract WeOrB1292, 15th International AIDS Conference 2004; Bangkok, Thailand. http://www.iasociety.org/ejias/show.asp?abstract_id=2173981
63. Lu J, Sista P, Giguel F, Greenberg M, Kuritzkes DR. Relative replicative fitness of human immunodeficiency virus type 1 mutants resistant to enfuvirtide (T-20). *J Virol* 2004; 78: 4628-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=15078945>
64. Maguire M, Shortino D, Klein A, et al. Emergence of resistance to protease inhibitor amprenavir in HIV type 1-infected patients: selection of four alternative viral protease genotypes and influence of viral susceptibility to coadministered reverse transcriptase nucleoside inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:731-8. <http://aac.asm.org/cgi/content/full/46/3/731?view=full&pmid=11850255>

65. Marcelin AG, Lamotte C, Delaugerre C, et al. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in HIV type 1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 594-600. <http://amedeo.com/lit.php?id=12543665>
66. Marcelin A, Flandre P, Pavie J, et al. New genotypic score comprising mutations impacting negatively and positively the virological response to didanosine in treatment-experienced patients from the randomized didanosine add on Jaguar study. *Antivir Ther.* 2004;9:S146.
67. Martinez-Picado J, Savara AV, Sutton L, et al. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of HIV type 1. *J Virol* 1999, 73:3744-3752. <http://amedeo.com/lit.php?id=10196268>
68. Masquelier B, Race E, Tamalet C, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): multicenter study of patients treated with RT inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:1836-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11353634>
69. Mayers D, Leith J, Valdez H, et al. Impact of three or four protease mutations at codons 33, 82, 84 and 90 on 2 week virological responses to tipranavir, lopinavir, amprenavir and saquinavir all boosted by ritonavir in Phase 2B trial BI 1182.51. *Antivir Ther.* 2004;9:S163.
70. Meyer PR, Matsuura SE, Schinazi RF, So AG, Scott WA. Differential removal of thymidine nucleotide analogues from blocked DNA chains by HIV reverse transcriptase in the presence of physiological concentrations of 2'-deoxynucleoside triphosphates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:3465-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=11083661>
71. Miller MD. TAMs and Tenofovir. *AIDS Reviews* 2004, 6:22-33. http://www.aidsreviews.com/2004/rev01/art_03.html
72. Miller MD, Margot NA, Hertogs K, Larder B, Miller V. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001, 20:1025-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11562951>
73. Miller MD, White KL, Petropoulos CJ, et al. Decreased replication capacity of HIV-1 clinical isolates containing K65R or M184V RT mutations. Abstract 616, 10th CROI 2003, Boston, USA.
74. Molina JM, Marcelin AG, Pavie J, et al. Didanosine in treatment-experienced HIV-infected patients: Results from a randomized double-blind study (A1454-176 Jaguar). Abstract H-447, 43rd ICAAC 2003, Chicago, USA.
75. Monchetti A, Castagna A, Bagnarelli P. Genetic and Phenotypic Characteristics of Enfuvirtide-resistant HIV-1 Isolates Evolved in vivo after Long-term Treatment. Abstract 660, 11th CROI 2004, San Francisco, USA. <http://64.251.206.31/2004/AbstractSearch/AbstractSearch.aspx>
76. Mueller SM, Daeumer M, Kaiser R, et al. Susceptibility to saquinavir and atazanavir in highly protease inhibitor (PI) resistant HIV-1 is caused by lopinavir-induced drug resistance mutation L76V. *Antiviral Therapy* 2004, 9:S44. Abstract 38. http://www.informedhorizons.com/resistance2004/Posters/POSTERS/Walter_teneriffa2004_poster38.pdf
77. Naeger LK, Margot NA, Miller MD. Increased drug susceptibility of HIV-1 reverse transcriptase mutants containing M184V and zidovudine-associated mutations: analysis of enzyme processivity, chain-terminator removal and viral replication. *Antivir Ther* 2001, 6:115-26. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491416>
78. Nijhuis M, Schuurman R, de Jong D, et al. Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy. *AIDS* 1999, 13:2349-59. <http://amedeo.com/lit.php?id=10597776>
79. Parikh U, Koontz, Sluis-Cremer N, et al. K65R: a multinucleoside resistance mutation of increasing prevalence exhibits bi-directional phenotypic antagonism with TAM. Abstract 54, 11th CROI 2004; San Francisco, California, USA. http://www.retroconference.org/Search_Abstract_2004/AbstractSearch.aspx
80. Parkin NT, Chappey C, Petropoulos CJ. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotype correlations: novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. *AIDS* 2003, 17: 955-962. http://www.medscape.com/viewarticle/452700_print
81. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-1586. <http://amedeo.com/lit.php?id=8599114>
82. Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL, et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for HIV type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:920-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10722492>
83. Potts KE, Fujiwara T, Sato A, et al. Antiviral activity and resistance profile of AG1549, a novel hiv-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Abstract 12, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
84. Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, et al. Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. *AIDS* 2002; 16: 1009-17. 52. <http://amedeo.com/lit.php?id=11953467>
85. Ross L, Parkin L, Chappey C, et al. HIV clinical isolates containing mutations representative of those selected after first line failure with unboosted GW433908 remain sensitive to other protease inhibitors. Abstract 19, XII International HIV Drug Resistance Workshop 2003, Los Cabos, Mexico.
86. Ross L, Lim M, Liao Q, et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance mutations in antiretroviral therapy (ART) naive HIV infected individuals. Abstract H-173, 44th ICAAC 2004, Washinton, DC, USA.
87. Schmidt B, Walter H, Marcus U, et al. Cross-resistance to amprenavir in PI-treated patients. Abstract 276, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.
88. Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. *AIDS* 2003; 17:1258-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=12819531>
89. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al. Rapid changes in HIV type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995, 171:1411-1419. <http://amedeo.com/lit.php?id=7539472>
90. Shulman NS, Winters MA, Shafer RW, et al. Subtle changes in susceptibility to stavudine predict virologic response to stavudine monotherapy after zidovudine treatment. *Antiviral Ther* 2001, 6(Suppl 1):124. Abstract 124.
91. Sharma PL, Crumpacker CS. Decreased processivity of HIV type 1 reverse transcriptase (RT) containing didanosine-selected mutation Leu74Val: a comparative analysis of RT variants Leu74Val and lamivudine-selected Met184Val. *J Virol* 1999, 73:8448-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=10482597>
92. Shafer RW, Iversen AK, Winters MA, et al. Drug resistance and heterogeneous long-term virologic responses of HIV type 1-infected subjects to zidovudine and didanosine combination therapy. *J Infect Dis* 1995, 172:70-78. <http://amedeo.com/lit.php?id=7541064>
93. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002a. <http://hiv.net/link.php?id=28>
94. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002b. <http://hiv.net/link.php?id=29>
95. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002c. <http://hiv.net/link.php?id=30>
96. Sugiura W, Matsuda Z, Yokomaku Y, et al. Interference between D30N and L90M in selection and development of protease inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:708-715. <http://amedeo.com/lit.php?id=11850252>
97. Snowden W, Shortino D, Klein A, et al. Development of amprenavir resistance in NRTI-experienced patients: alternative mechanisms and correlation with baseline resistance to concomitant NRTIs. *Antivir Ther* 2000, 5 (Supplement 3):84.

98. Sista PR, Melby T, Davison D, et al. Characterization of determinants of genotypic and phenotypic resistance to enfuvirtide in baseline and on-treatment HIV-1 isolates. *AIDS* 2004; 18: 1787-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=15316339>
99. Shulman NS, Hughes M, MA Winters MA, et al. d4T virtual phenotype can predict virological response to d4T monotherapy after AZT treatment, but not at the current cutoff. *Antiviral Therapy* 2004; 9:S132, Abstract 118. http://www.natap.org/2004/HIVDRW/hivdrw_16.htm
100. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Utility of HIV genotyping and clinical expert advice - The Havana trial. Abstract 434, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
101. Tisdale M, Alnadaf T, Cousens D. Combination of mutations in HIV type 1 reverse transcriptase required for resistance to the carbocyclic nucleoside 1592U89. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1094-1098. <http://amedeo.com/lit.php?id=9145875>
102. US Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2004. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_032304.html
103. Valer L, De Mendoza C, De Requena DG, et al. Impact of HIV genotyping and drug levels on the response to salvage therapy with saquinavir/ritonavir. *AIDS* 2002; 16:1964-6.
104. Van der Horst C, Quinn JB, Hinkle J, et al. Predictors of virologic failure in HIV-infected adults on a stable lamivudine HAART regimen. Abstract H21050, 42nd ICAAC 2003, San Diego, USA.
105. Van de Vijver DAMC, Wensing AMJ, Angarano G, et al, on behalf of the SPREAD Programme. The calculated genetic barrier for drug resistance mutations in six different non-B subtypes and two CRFs in a large European dataset is largely similar to subtype B. *Antivir Ther.* 2004;9:S98. <http://www.aegis.com/conferences/13thHIVDrugResWkshop/87.html>
106. Vandamme AM, Van Laethem, de Clercq E. Managing resistance to anti-HIV drugs. *Drugs* 1999, 57:337-361. <http://amedeo.com/lit.php?id=10193687>
107. Wensing AMJ, van der Vijver DAMC, Asjo B, et al. Analysis from more than 1600 newly diagnosed patients with HIV from 17 European countries shows that 10 % of the patients carry primary drug resistance: The Catch-study. Abstract LB1, 2nd IAS 2003, Paris, France.
108. Whitcomb J, Deeks S, Huang W, et al. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000 San Francisco, USA.
109. Wilson JW. Update on antiretroviral drug resistance testing: Combining laboratory technology with patient care. *AIDS Read* 2003, 13:25-38. <http://www.medscape.com/viewarticle/448717>
110. Winters MA, Shafer RW, Jellinger RA, et al. HIV type 1 reverse transcriptase genotype and drug susceptibility changes in infected individuals receiving didoxynosine monotherapy for 1 to 2 years. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:757-762. <http://amedeo.com/lit.php?id=9087484>
111. Xu L, Pozniak A, Wildfire A, et al. Evolution of HR1 and HR2 Mutations in HIV-1 gp41 Associated with Long-term Enfuvirtide Therapy. Abstract 659, 11th CROI 2004, San Francisco, USA. <http://64.251.206.31/2004/AbstractSearch/AbstractSearch.aspx>

10. Беременность и ВИЧ-инфекция

Лечение матери и профилактика у новорожденного

Мехтхилд Вокс-Хаук

С введением антиретровирусной профилактики и планового кесарева сечения перинатальная (вертикальная) передача ВИЧ стала редкостью. В начале 90-х годов в США и Европе частота вертикальной передачи ВИЧ составляла 15-20%, сегодня — почти в десять раз меньше (Connog, 1994; European Collaborative Study, 2001; Marcollet, 2002; Hollwitz, 2004). Послеродовой передачи ВИЧ можно избежать, если мать не будет кормить ребенка грудью.

Лечение ВИЧ-инфекции за это время тоже изменилось. Сегодня беременность больше не служит противопоказанием к АРТ, и у каждой беременной решение о лечении принимают исходя из индивидуальных обстоятельств (Cooper, 2002; CDC, 2005).

В данной главе приводится обзор различных рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции у беременных и по перинатальной медикаментозной профилактике.

При написании главы использованы рекомендации следующих Обществ по борьбе со СПИДом: европейского (Coll, 2002), германского (DAIG) и австрийского (OEAG) (DAIG, 2003), а также рекомендации, действующие в США (CDC, 2005). Подробные и регулярно обновляемые рекомендации США можно найти также на сайте по ВИЧ/СПИДу Государственной службы здравоохранения США: <http://hiv.net/link.php?id=190>.

Лечение ВИЧ-инфекции у беременных

Начало АРТ во время беременности

Оценку показаний к АРТ и выбор препаратов проводят по тем же принципам, что и у небеременных (см. главу «АРТ 2005»). Поскольку у 10-20% беременных отмечается физиологическое снижение числа лимфоцитов CD4, до начала терапии нужно правильно определить пороговые значения. Согласно германо-австрийским рекомендациям и рекомендациям CDC, в отсутствие клинических проявлений ВИЧ-инфекции показаниями к АРТ служат:

- число лимфоцитов CD4 менее 200-350 мкл⁻¹;
- вирусная нагрузка более 50 000-100 000 мл⁻¹ (измерение методом ПЦР с обратной транскрипцией или методом разветвленной ДНК, версия 3,0).

Перед началом лечения одной из обычных комбинированных схем следует провести исследование на лекарственную устойчивость (см. главу «Исследование устойчивости ВИЧ»).

При составлении плана лечения важно учитывать следующие правила.

- 1) В схему терапии нужно включить зидовудин (Ретровир™), если исследование устойчивости к нему дало отрицательный результат.
- 2) В I триместре беременности эфавиренз (Сустива™, Стокрин™) противопоказан из-за риска тератогенного действия.
- 3) Комбинация диданозина (Видекс™) со ставудином (Зерит™) у беременных не применяется из-за риска тяжелой митохондриопатии (Bristol-Myers, 2001).

Даже если во время беременности будет достигнуто максимальное подавление вирусной активности, это не исключает передачи ВИЧ ребенку. Поэтому даже при успешной АРТ у беременной рекомендуется проводить профилактику перинатальной передачи ВИЧ (см. раздел «Антиретровирусная профилактика вертикальной передачи»).

Таблица 1. Особенности лечения ВИЧ-инфекции у беременных

Разъяснение риска: только зидовудин одобрен для профилактики перинатальной передачи.
Исследование на лекарственную устойчивость ВИЧ.
Эфавиренз (Сустива™) противопоказан в I триместре беременности (тератогенность).
Противопоказана гидроксимочевина (тератогенность).
Противопоказано сочетание stavudina с didanosine (Зерит™ + Видекс™) из-за токсичности для митохондрий.
Невирапин гепатотоксичен у женщин с числом лимфоцитов CD4 > 250 мкл ⁻¹ .
Повышена токсичность комбинированной терапии, поэтому необходимо ежемесячно измерять уровень лактата, активность печеночных аминотрансфераз, вирусную нагрузку и число лимфоцитов CD4.
Требуется измерение концентрации препаратов в плазме и при необходимости коррекция доз.

Продолжение АРТ во время беременности

У все большего числа женщин беременность наступает на фоне лечения антиретровирусными препаратами.

Как правило, если беременность диагностируется **после** первого триместра, АРТ следует продолжать. Перерыв в лечении может привести к росту вирусной нагрузки и нарушениям иммунитета, и как следствие — прогрессированию болезни и ухудшению иммунного статуса матери и плода. Зидовудин в составе комбинированной схемы следует назначать не позднее 32-й недели беременности.

Если беременность диагностируется на первом триместре, женщину следует проинформировать о пользе и риске лечения в этом периоде. При условии тщательного лабораторного контроля и УЗИ АРТ можно продолжать даже в первом триместре, особенно при нарушенном иммунном статусе. На ранних сроках беременности следует избегать препаратов, оказывающих эмбриотоксическое действие (табл. 1).

В остальных случаях — особенно если беременность установлена на самых ранних сроках — во избежание эмбриотоксичности АРТ можно прервать до окончания первого триместра, или 13-й недели беременности. Однако в настоящее время недостаточно данных, чтобы дать однозначные рекомендации для каждого отдельного случая. Принимая решения, нужно учитывать индивидуальные клинические, иммунологические и вирусологические обстоятельства и известные или предполагаемые воздействия на плод. Регулярно обновляемые данные о действии АРВ препаратов у беременных можно найти в интернете на сайте <http://hiv.net/link.php?id=189>.

Если принимается решение прервать лечение, следует отменить все препараты (НИОТ и ИП) одновременно (и одновременно возобновлять их в дальнейшем) — во избежание развития лекарственной устойчивости.

При отмене схем, содержащих ННИОТ, нужно избегать функциональной монотерапии, обусловленной длительным периодом полувыведения одного из препаратов. Фармакокинетические исследования показывают, что измеримые уровни невирапина сохраняются в крови до трех недель после его отмены. Рекомендуется или продолжать лечение двумя аналогами нуклеозидов в течение некоторого времени после отмены невирапина, или заменить невирапин ИП (усиленным ритонавиром), или продолжать лечение схемой, содержащей ННИОТ.

Комбинированная терапия во время беременности

В специализированной медицинской литературе все чаще обсуждается начало со второго триместра комбинированной терапии у беременных с вирусной нагрузкой в плазме более 1000 мЛ⁻¹. Комбинированная терапия предлагается пациенткам как «лучшая» профилактика, даже если АРТ не показана женщине по иммунологическим и вирусологическим критериям. Такой подход основан на гипотезе, согласно которой снижение вирусной нагрузки означает снижение риска передачи вируса ребенку.

Кроме того, обсуждается возможность родоразрешения через естественные родовые пути при условии низкой вирусной нагрузки. При вирусной нагрузке менее 1000 мЛ⁻¹ у женщин, получающих ВААРТ, кесарево сечение не дает преимуществ по сравнению с родоразрешением через естественные родовые пути (Shapiro, 2004). Поэтому в США, Франции, Швейцарии и ряде других европейских стран у женщин с вирусной нагрузкой к моменту родов менее 1000 мЛ⁻¹ (или не определяемой вирусной нагрузкой), роды ведут через естественные родовые пути, если нет риска акушерских осложнений.

Перерыв в лечении

Женщины, которые прекратили прием АРВ препаратов во время беременности из-за неукротимой рвоты, должны возобновить лечение при первой возможности. В этом случае как и в остальных, нужно соблюдать следующее правило: отменять все препараты одновременно и возобновлять их прием одновременно, и избегать при этом функциональной монотерапии препаратами с длительным периодом полувыведения.

Наблюдение

Каждый месяц нужно определять концентрацию гемоглобина для исключения анемии, обусловленной зидовудином, активность аминотрансфераз для выявления гепатотоксичности и уровень лактата для выявления ранних признаков лактацидоза, а также число лимфоцитов CD4 и вирусную нагрузку. Если схема включает ИП, очень важно тщательно следить за уровнем глюкозы плазмы (Watts, 2004).

Необходимо выявлять и лечить инфекции половых путей. Хламидиоз, трихомоноз и бактериальный вагиноз повышают риск преждевременных родов. Последние, а также преждевременное излитие околоплодных вод и инфекционный амнионит повышают риск передачи ВИЧ.

Особенности лечения ВИЧ-инфекции у беременных

Таблица 2. Антиретровирусные препараты при беременности

Предпочтительные НИОТ (хорошо проникают через плаценту)	Зидовудин + ламивудин Зидовудин + диданозин	Зидовудин метаболизируется в плаценте; риск токсичности для митохондрий в порядке убывания: зальцитабин > диданозин > ставудин > зидовудин > ламивудин > абакавир > тенофовир
Альтернативные НИОТ (хорошо проникают через плаценту)	Ставудин + ламивудин Абакавир Тенофовир	Побочные эффекты в РАСТГ 332 не выявлены. Недостаточно сведений в литературе. Нет данных литературы о применении у человека.
	Эмтрицитабин	Альтернатива ламивудину, данных нет
ННИОТ (хорошо проникают через плаценту)	Невирапин	Часто используется для перинатальной профилактики. У беременных повышена гепатотоксичность; индукция ферментов; частота мутаций устойчивости около 20% даже при одно- или двукратном приеме препарата
ИП (плохо проникают через плаценту)	Нелфинавир Индинавир Ритонавир Лопинавир/ритонавир Саквинавир мягк. желат. капсулы Ампренавир Фосампренавир Атазанавир	Часто используется; нередко заменяется усиленными ИП. Гипербилирубинемия, нефротоксичность. Плохо переносится, используется только для усиления активности других препаратов. Ограниченный опыт использования. Низкие уровни в плазме, используется только при усилении ритонавиром. Мало данных. Нет опыта использования. Нет опыта использования; непрямая гипербилирубинемия
Ингибиторы слияния	Энфувиртид	Описаны только отдельные клинические случаи

В связи с риском эмбриотоксичности и изменениями печеночного метаболизма лечение беременных имеет некоторые особенности (CDC, 2005) (табл. 2). Важно понимать, что определяемая вирусная нагрузка в плазме всегда требует исследования на лекарственную устойчивость. В США, например, устойчивость к зидовудину обнаруживается примерно у 17% беременных (Palumbo, 2001), и прогноз у инфицированных детей в таких случаях неблагоприятный (Итальянский регистр ВИЧ-инфекции у детей, The Italian Register for HIV Infection in Children, 1999).

Антиретровирусные препараты при беременности

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Аналоги нуклеозидов проникают через плаценту и могут оказывать токсическое действие не только на организм матери, но и плода. Основные побочные эффекты — анемия и, при комбинированной терапии, лактацидоз.

По имеющимся на сегодня данным, часто используемые у беременных аналоги нуклеозидов, такие как зидовудин, ламивудин и ставудин, повышают риск тератогенности не более чем в два раза (Antiretroviral Pregnancy Registry, 2004). Наш опыт ограничен в основном применением зидовудина. Наблюдение более 20 000 детей, получавших АРВ профилактику, не выявило никаких тяжелых побочных эффектов. Анализ смертей 223 детей, умерших в первые пять лет жизни, показал, что причины смерти не были связаны с антиретровирусными препаратами (The Perinatal Safety Review Working Group, 2000). В других исследованиях не обнаружено повреждений митохондриальной ДНК (Vigano, 2004).

Напротив, в проспективном исследовании Barret и соавт. (2003 г.), в которое вошли 2644 не инфицированных ВИЧ ребенка, чьи матери получали АРТ во время беременности, в 0,26% случаев обнаружены неврологические симптомы со стойкой митохондриальной дисфункцией. Через 24 мес после контакта с комбинацией нуклеозидов сохранялись повышенные уровни лактата и нарушения гемопоэза (Alimenti, 2003; Mofenson, 2004).

В настоящее время описаны тяжелые митохондриопатии как минимум у двух беременных, принимавших комбинацию нуклеозидных аналогов ставудин + диданозин в сочетании с нелфинавиром или невирапином (Sarnet, 2002). По этой причине комбинация ставудина с диданозином беременным не рекомендуется (Bristol-Myers, 2001). Гепатотоксичность с гипербилирубинемией была описана при лечении зидовудином в сочетании с ламивудином и эфавирензом. Одна беременная, получавшая зидовудин, ламивудин и нелфинавир, умерла от острой печеночной недостаточности (Hill, 2001). Тенофовир не оказывал токсичности на материнский организм в экспериментах на животных, но вызывал задержку физического развития в 13% случаев и также небольшое снижение минеральной плотности костей (Tarantal, 2002).

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Невирапин, особенно в комбинации с зидовудином, успешно применяется для перинатальной профилактики. После однократного или двукратного приема невирапина для перинатальной профилактики может развиваться устойчивость к нему (Jackson, 2000). Описано токсическое поражение печени, в частности в первые 18 недель длинных схем лечения, особенно при числе лимфоцитов CD4 более 250 мкл⁻¹. Поэтому частый контроль эффективности и побочных эффектов имеет жизненно важное значение. Если от приема невирапина до рождения ребенка проходит менее 2 ч, или если мать не принимала невирапин, его следует дать ребенку сразу после рождения и повторно через 48-72 ч (Stringer, 2003). Эфавиренз в связи с эмбриотоксичностью у макак-резус и человека противопоказан в первом триместре беременности, а на более поздних сроках беременности и у родивших женщин должен применяться только в отсутствие альтернативных препаратов; у небеременных женщин эфавиренз нужно применять только при условии надежной контрацепции (CDC, 2005).

Ингибиторы протеазы

При лечении ингибиторами протеазы (ИП) требуется тщательное наблюдение, особенно на поздних сроках беременности, в связи с риском развития сахарного диабета и гепатотоксичности. В настоящее время наибольший опыт накоплен в отношении нелфинавира (Bryson, 2002). Однако токсические эффекты описаны и в комбинированных схемах (см. выше). Индинавир может вызвать гипербилирубинемию и нефролитиаз; его уровни в плазме могут быть снижены (Kosel, 2003). Как и индинавир, саквинавир беременным нужно назначать с усилением ритонавиром (Acosta, 2004). Уровни ритонавира и лопинавира в плазме во время беременности также снижаются (Scott, 2002; Stek, 2004).

Швейцарская исследовательская группа выдвинула предположение о том, что комбинированная терапия может повышать частоту преждевременных родов и пороков развития. Поскольку ИП плохо проникают через плаценту, обусловленные ими пороки развития маловероятны (Marzolini, 2002), кроме того, тератогенное действие ИП не подтвердилось другими исследованиями. В отношении частоты преждевременных родов получены противоречивые данные: (повышение частоты отмечено в европейском кооперированном исследовании (European Collaborative Study, 2003) и рядом авторов (Thorne, 2004; Bekerman, 2004), но не отмечено Mandelbrot (2001) и Tuomala (2002).

Уровни ХГ и эстрогенов у женщин, получающих ИП, не снижаются (Einstein, 2004).

Классификация препаратов по категориям риска для беременных (FDA)

Согласно классификации FDA по степени токсичности для беременных препараты делят на категории A-D. Все антиретровирусные средства относятся к категориям B-D, так как категория A («безвредность, доказанная в клинических испытаниях») не применима ни к одному из них.

Категория В означает, что в исследованиях у животных препарат был безопасен для плода, однако адекватных и контролируемых клинических испытаний у беременных женщин не проводилось. К этой категории относятся диданозин, эмтрицитабин, тенофовир, атазанавир, саквинавир, ритонавир, нелфинавир и энфувиртид.

Категория С означает, что в исследованиях на животных обнаружена токсичность препарата, но адекватных и контролируемых клинических испытаний у беременных женщин не проводилось, однако препарат можно применять при тщательном соотношении пользы и риска. В эту категорию входят все АРВ препараты, кроме перечисленных в категории В и эфавиренза. Эфавиренз относится к категории D, так как у человека в первом триместре беременности вызывает дефекты нервной трубки.

Категория D означает, что в контролируемых клинических испытаниях или клинических наблюдениях у беременных выявлен риск для плода. Однако в ряде случаев польза препарата может перевешивать риск. Например, лечение может быть оправдано при угрожающем жизни заболевании, при котором другие препараты нельзя использовать, или они не эффективны.

Профилактика перинатальной передачи ВИЧ-инфекции

Примерно в 75% случаев передача ВИЧ ребенку происходит в последние недели перед родами или в родах. Около 10% случаев происходят в первые два триместра беременности и 10-15% — во время грудного вскармливания.

Вероятность передачи ВИЧ зависит от вирусной нагрузки. У женщин, которые получают АРВ препараты, по-видимому наблюдается та же зависимость (табл. 3). Если современными методами диагностики вирусная нагрузка не определяется, вероятность передачи ВИЧ очень низкая; однако даже в этом случае передача ВИЧ возможна (Ioannidis, 2001). Преждевременные роды и преждевременное излитие околоплодных вод также повышают риск передачи инфекции ребенку.

По этим причинам снижение вирусной нагрузки и улучшение иммунного статуса у беременной являются важнейшими профилактическими мерами. Если беременная получает АРВ препараты, для максимального снижения риска передачи ВИЧ ребенку и снижения риска лекарственной устойчивости она по возможности должна получать их и в родах через установленные интервалы времени.

Таблица 3. Факторы риска перинатальной передачи ВИЧ

Высокая вирусная нагрузка у матери
Низкое число лимфоцитов CD4
СПИД у матери
Роды через естественные родовые пути
Преждевременное излитие околоплодных вод (> 4 ч до рождения ребенка)
Недоношенность (< 37 недель беременности)
Кормление грудью

Беременную следует предупредить, что она не должна употреблять инъекционные наркотики и не должна вступать в половые контакты без презерватива, так как при этом повышается риск передачи ВИЧ плоду.

Помимо АРТ для матери (по показаниям или по выбору), для профилактики передачи ВИЧ ребенку проводят следующие мероприятия:

- АРВ профилактика перед родами и в родах.
- Плановое кесарево сечение до начала родов, поскольку роды через естественные родовые пути при вирусной нагрузке более 1000 мл^{-1} повышают риск передачи ВИЧ.
- Постнатальная АРВ профилактика у ребенка (Постконтактная профилактика).
- Отказ от грудного вскармливания.

Антиретровирусная профилактика вертикальной передачи ВИЧ

Комбинированная профилактика

Стандартные комбинированные схемы АРТ следует предлагать всем ВИЧ-инфицированным беременным независимо от вирусной нагрузки, объясняя их пользу для профилактики передачи ВИЧ. Эти схемы особенно показаны при вирусной нагрузке $> 10\,000\text{ мл}^{-1}$. Комбинированную профилактику назначают на период с 32-й недели беременности до окончания родов (табл. 4).

При использовании комбинации зидовудина с ламивудином возможно развитие мутации устойчивости в кодоне M184 (Mandelbrot, 2001). Поэтому все чаще для профилактики используют ВААРТ.

Таблица 4. Комбинированная профилактика при вирусной нагрузке $> 10\,000\text{ мл}^{-1}$ без дополнительных факторов риска

После исследования на лекарственную устойчивость назначить с 32+0 недели беременности:

Зидовудин 2 x 250-300 мг

+ второй НИОТ

+ ННИОТ или усиленный ИП (третий НИОТ используют редко).

В родах (плановое кесарево сечение с 37+0 до 37+6 недели беременности):

в/в введение зидовудина в качестве стандартной профилактики:

2 мг/кг в/в в течение 1 ч как «насыщающая доза» примерно за 3 ч до операции

1 мг/кг в/в во время операции до извлечения ребенка.

Монопрофилактика зидовудином у новорожденных:

2 мг/кг внутрь в течение *первых* 6 ч после рождения и затем каждые 6 ч в течение 2-4 недель или

1,5 мг/кг внутрь в течение *первых* 6 ч после рождения и затем каждые 6 ч в течение 10 дней.

Профилактика у женщин, получавших АРТ до беременности

У женщин, которые получали АРТ до беременности, в схему терапии начиная с 32-й недели беременности нужно включить зидовудин. В схемах, содержащих ставудин, его следует заменить на другой активный препарат из-за антагонизма ставудина и зидовудина.

Профилактика в родах у женщин, не получавших дородовой профилактики

Если ВИЧ-инфекция диагностирована только к моменту родов, при высоком риске вертикальной передачи (высокая вирусная нагрузка, осложнения в родах) мать и ребенок должны получить двух- или трехкомпонентную профилактику (зидовудин + ламивудин ± невирапин).

Однокомпонентная профилактика

Однокомпонентную профилактику зидовудином с 32-й недели беременности можно применять у женщин с вирусной нагрузкой менее $10\,000\text{ мл}^{-1}$ (DAIG, 2003), особенно менее 1000 мл^{-1} (CDC, 2005), которые хотят ограничить воздействие АРВ препаратов на ребенка (CDC, 2005). Однако эффективность такой профилактики спорна и не только потому, что все чаще обнаруживаются устойчивые к зидовудину штаммы, но и потому, что устойчивость может развиться в ходе такой профилактики. Однокомпонентная профилактика зидовудином во время беременности здесь упоминается лишь для полноты картины: эта схема устарела и используется редко.

Таблица 5. Однокомпонентная профилактика зидовудином при низкой вирусной нагрузке (определенно ниже $10\,000\text{ мл}^{-1}$), бессимптомной ВИЧ-инфекции и неосложненной беременности — считается устаревшей из-за риска развития лекарственной устойчивости.

После исследования на лекарственную устойчивость назначить с 32+0 недели беременности

Зидовудин 2 x 250-300 мг внутрь.

В родах (плановое кесарево сечение с 37+0 до 37+6 недели беременности):

зидовудин 2 мг/кг в/в в течение 1 ч как «насыщающая доза» примерно за 3 ч до операции,

зидовудин 1 мг/кг в/в во время операции до извлечения ребенка.

Монопрофилактика зидовудином у новорожденных:

зидовудин 2 мг/кг внутрь в течение *первых* 6 ч после рождения и затем каждые 6 ч в течение 2-4 недель или

1,5 мг/кг внутрь в течение *первых* 6 ч после рождения и затем каждые 6 ч в течение 10 дней.

Мероприятия при беременности с дополнительными факторами риска

При наличии дополнительных факторов риска требуются усиленные профилактические меры (табл. 6).

Таблица 6. Профилактика при осложнениях беременности и родов

Факторы риска	
Многоплодная беременность	Мать: монопрофилактика зидовудином или комбинированная профилактика, например: зидовудин + ламивудин + невирапин или зидовудин + ламивудин + нелфинавир или усиленный ИП с 29+0 недели беременности Дети: зидовудин 4 недели (табл. 7)
Преждевременные роды	Мать: комбинированная профилактика, например: зидовудин + ламивудин + невирапин или зидовудин + ламивудин + нелфинавир или усиленный ИП
Преждевременные роды с 33+0 по 36+6 неделю беременности или профилактика зидовудином < 4 недель	Мать: в дополнение к зидовудину или комбинированной терапии: невирапин* Ребенок: двухкомпонентная профилактика для новорожденных (табл. 7)
Факторы высокого риска	
Недоношенность < 33+0 недель беременности. Преждевременное излитие околоплодных вод > 4 ч или инфекционный амнионит или повышение вирусной нагрузки в конце беременности	Мать: в дополнение к зидовудину или комбинированной терапии: невирапин*. Ребенок: трехкомпонентная профилактика (табл. 7)
Режущая травма ребенка или заглатывание геморрагической амниотической жидкости или ВИЧ-инфекция, диагностированная только после родов	Ребенок: трехкомпонентная профилактика (табл. 7)

* Если мать принимала невирапин во время беременности, снижается период полувыведения препарата, поэтому нужно увеличить дозу невирапина или выбрать другой вид усиленной профилактики. После монопрофилактики невирапином у 20% матерей появляются штаммы, устойчивые к невирапину. Поэтому рекомендуется по возможности проводить комбинированную профилактику, например, в сочетании с двумя НИОТ в течение 1-3 недель (например, с диданозином или зидовудином и диданозином или ставудином и диданозином; ламивудин не рекомендуется из-за быстрого развития устойчивости) или в сочетании с усиленным ИП.

Ведение родов

Плановое кесарево сечение при неосложненной беременности

Кесарево сечение должно выполняться быстро, его должен выполнять опытный акушер до начала родовой деятельности на сроках от 37+0 до 37+6 недель методом Мисгав-Ладах для уменьшения кровотечения. Лучший вариант — тупое отделение плодных оболочек и извлечение ребенка в целом плодном пузыре (Shepherd, 2001). У женщин с неопределяемой вирусной нагрузкой на фоне ВААРТ роды можно вести через естественные родовые пути, поскольку при вирусной нагрузке менее 1000 мл⁻¹ риск передачи ВИЧ в этом случае будет не выше, чем при плановом кесаревом сечении (Shapiro, 2004). В некоторых европейских странах, например Франции и Швейцарии, а также США женщины, попадающие в эту категорию, могут рожать через естественные родовые пути. В Европе доля родов через естественные родовые пути увеличилась с 12% в 1999 г. до 24% в 2002 г. (Thorne, 2004).

Беременность высокого риска

При многоплодной беременности кесарево сечение нужно выполнять тем же методом как и при одноплодной беременности. В этом случае навыки и опыт хирурга особенно важны.

Кесарево сечение в случае недоношенности имеет особое значение для профилактики гипоксии новорожденных; особенности АРВ профилактики описаны выше.

При преждевременном излитии околоплодных вод кесарево сечение с профилактической целью проводить целесообразно, если от излития околоплодных вод прошло менее 4 ч и если позволяет стадия родов. Если после излития околоплодных вод прошло более 4 ч, кесарево сечение не дает преимуществ по сравнению с родоразрешением через естественные родовые пути. Тем не менее родоразрешение должно произойти как можно быстрее, так как риск передачи ВИЧ увеличивается примерно на 2% в час. Важное значение имеет усиленная схема профилактики (табл. 6 и 7).

Неизвестный ВИЧ-статус

Если на момент родов ВИЧ-статус не известен, пациентке следует предложить пройти исследование на ВИЧ (Bulterys, 2004). Хотя специфичность исследования высокая, она до сих пор считается недостаточной. Поэтому желательно использовать два экспресс-теста разных фирм-изготовителей. Если один из тестов даст отрицательный результат, инфекции может не быть.

Ведение новорожденных

Таблица 7. Постнатальная АРВ профилактика у детей, рожденных ВИЧ-положительными матерями

Обычный риск	Препараты	Побочные эффекты
Неосложненная беременность и роды при полной пре- и интранатальной профилактике передачи ВИЧ	Зидовудин, начиная в первые 6 ч после рождения: 4 x 2 мг/кг внутрь в течение 2-4 недель или 4 x 1,5 мг/кг в/в в течение 10 сут	Анемия, нейтропения; раздражение ЖКТ
Повышенный риск		
Многплодные роды	Зидовудин внутрь или в/в, начиная в первые 6 ч после рождения: (по возможности перейти на прием внутрь после 10 сут в/в введения) 4 x 2 мг/кг внутрь в течение 4 недель	См. выше
Преждевременные роды Недоношенные с гестационным возрастом от 33+0 до 36+6 недель Ранние роды Лечение < 4 недель при низкой вирусной нагрузке и отсутствии акушерских осложнений	Зидовудин, начиная в первые 6 ч после рождения (см. выше): 4 x 2 мг/кг внутрь в течение 4-6 недель плюс невирапин однократно 2 мг/кг через 48-72 ч. ** Дозы зидовудина для недоношенных с гестационным возрастом < 35 недель: зидовудин 2 x 2 мг/кг внутрь или 2 x 1,5 мг/кг в/в с 15-го дня: 3 x 2 мг/кг внутрь, у детей с гестационным возрастом < 30 недель начинать с 29-го дня	Зидовудин: см. выше, особенно анемия. Невирапин: гепатотоксичность, сыпь
Очень высокий риск		
Недоношенные с гестационным возрастом < 33 + 0 недель** Преждевременное излитие околоплодных вод Инфекционный амнионит Повышение вирусной нагрузки в конце беременности, а также отсутствие профилактики Режущая травма у ребенка Заглатывание геморрагической амниотической жидкости ВИЧ-инфекция, диагностированная в родах	Зидовудин (дозы см. выше) в течение 4-6 недель плюс ламивудин* 2 x 2 мг/кг в течение 4-6 недель плюс невирапин** 2 мг/кг однократно в течение 2 ч до 48 ч. Если мать не получала невирапин, или получила его менее чем за 2 ч до рождения ребенка, назначают вторую дозу невирапина в течение 48-72 ч после рождения. Если мать получила невирапин, назначить ребенку одну дозу препарата через 48-72 ч.	Зидовудин: см. выше; в комбинации с ламивудином: желудочно-кишечные нарушения, токсичность для митохондрий (лактат). Невирапин: гепатотоксичность, сыпь (после двух доз маловероятна)

*У недоношенных можно использовать также трехкомпонентную профилактику, но использовать ламивудин следует с осторожностью.

**Невирапин: если до родов мать не получила невирапин, назначить его ребенку сразу после рождения и затем в течение 48-72 ч повторно. Если мать получала невирапин во время беременности, из-за индукции ферментов может потребоваться коррекция дозы: мать должна получить невирапин < 2 ч до родов, ребенок должен получить невирапин сразу после рождения и через 48-72 ч.

Стандартная постнатальная профилактика

По возможности постнатальную профилактику следует начинать в первые 6 ч после рождения, назначив зидовудин внутрь или — при наличии нарушений со стороны ЖКТ — в/в. В Германии длительность пероральной стандартной профилактики сократили с 6 до 2-4 недель (Vocks-Hauck, 2001).

Профилактика при высоком риске (многоплодные роды, преждевременные роды)

При многоплодных родах новорожденным рекомендуется профилактика зидовудином в течение 4 недель. Недоношенные также должны получить невирапин: однократно, если мать получила невирапин до родов, или двукратно, если мать не получила невирапин. Если от приема невирапина матерью до рождения ребенка прошло менее часа, ребенок должен получить первую дозу невирапина в первые 48 ч после рождения (Stringer, 2003). Если мать принимала невирапин в составе комбинированной схемы АРТ, дозу для новорожденного нужно удвоить до 4 мг/кг в связи с возможной индукцией ферментов. Кроме того, новорожденные должны получить расширенную профилактику зидовудином по схеме для недоношенных (см. выше) длительностью 4-6 недель.

Таблица 8. Исследования АРВ профилактики у новорожденных

Препарат	Средняя суточная доза	Частые побочные эффекты	Исследования
Зидовудин (Ретровир™)	8 мг/кг в 4 приема; у недоношенных с ГВ < 35 нед 4 мг/кг в 2 приема, с 15-го дня 6 мг/кг * в 3 приема, у недоношенных с ГВ < 30 нед 6 мг/кг в 3 приема с 29-го дня	Анемия, нейтропения. В комбинации с ламивудином — токсичность для митохондрий	(P)ACTG 076, 316, 321, 353, 354, 358; HIVNET 012 III PACTG 331(PI)
Ламивудин (Эпивир™)	4 мг/кг в 2 приема у новорожденных (< 30 сут)	Нарушения со стороны ЖКТ, рвота, в комбинациях с другими препаратами — токсичность для митохондрий. Не применяется у недоношенных	PACTG 358
Диданозин (Видекс™)	100 мг/м ² в 2 приема с 14-го дня	Диарея, панкреатит, в комбинации с другими препаратами — токсичность для митохондрий	PACTG 239, 249; HIV-NAT
Ставудин (Зерит™)	1 мг/кг в 2 приема с рождения до 13 дня, затем 2 мг/кг в 2 приема с 14-го дня	В комбинации с другими препаратами — токсичность для митохондрий	PACTG 332, 356; HIV-NAT
Абакавир (Зиаген™)	До 4 мг/кг в 2 приема; > 1 мес 16 мг/кг в 2 приема (исследование)	Реакции гиперчувствительности (не возобновлять), токсичность для митохондрий, лактацидоз	PACTG 321
Невирапин (Вирамун™)	2-4 мг/кг однократно или 120 мг/м ² в течение 14 сут, затем 7-8 мг/кг или 240 мг/м ² в 2 приема, максимальная доза 400 мг/м ²	Сыпь, гепатотоксичность, при клинически выраженной гепатотоксичности не возобновлять	PACTG 316, 356, HIVNET 012
Нелфинавир (Вирасепт™)	80 мг/кг в 2 приема (исследование) с 1 и 6 нед; 110-150 мг/кг в 2 или 3 приема в течение 2 мес	Побочные эффекты со стороны ЖКТ, особенно диарея	PACTG 353, 356 PENTA 7
Ритонавир (Норвир™)	350 мг/м ² однократно или 700 мг/м ² в 2 приема в течение 4 недель (исследование)	Гипербилирубинемия, желудочно-кишечные нарушения	PACTG 354

ГВ — гестационный возраст; (P)ACTG = (Pediatric) AIDS Clinical Trial Group — испытание Отдела по клиническим исследованиям СПИДа (у детей); HIV-NAT = HIV-Netherlands Australia Thailand Research Collaboration — Сотрудничество по исследованию ВИЧ-инфекции в Нидерландах, Австралии и Таиланде.

*За исключением зидовудина для доношенных новорожденных дозы получены из исследований. По возможности, не одобренные АРВ препараты у новорожденных нужно использовать в рамках клинических испытаний.

Профилактика при высоком риске вертикальной передачи

У новорожденных с дополнительными факторами риска рекомендуется комбинированная профилактика зидовудином в сочетании с ламивудином. Факторами высокого риска являются преждевременное излитие околоплодных вод, амнионит, высокая вирусная нагрузка у матери перед родами, отсутствие профилактики, режущая травма ребенка во время кесарева сечения, а также аспирация геморрагической амниотической жидкости из ЖКТ или дыхательных путей ребенка.

Мероприятия в случаях, когда во время беременности и в родах профилактика не проводилась

Комбинированную профилактику зидовудином в сочетании с ламивудином нужно начинать в первые 6-12 ч после рождения ребенка. Кроме того, рекомендуется перинатальная профилактика удвоенной дозой невирапина.

Если ВИЧ-инфекция диагностирована только после родов, профилактика, начатая в первые 48 ч после рождения намного эффективнее, чем профилактика, начатая после третьих суток (частота вертикальной передачи 9,2% против 18,4%; Wade, 1998). Однако даже позднее начало профилактики зидовудином лучше, чем отсутствие профилактики (18,4% против 26,6%) (табл. 7).

Дальнейшие исследования профилактики ВИЧ-инфекции у новорожденных

Обзор исследований фармакокинетики у новорожденных приведен в табл. 8 (Ronkavilit, 2001 & 2002 и др.).

Исследования

Для постоянного совершенствования лечения ВИЧ-инфекции у беременных и АРВ профилактики вертикальной передачи ВИЧ необходимо тщательно регистрировать все клинические данные. В США действует регистр «Антиретровирусная терапия во время беременности», который помогает отслеживать все возможные тератогенные эффекты антиретровирусных средств на основе сообщений о клинических случаях у новорожденных, подвергавшихся действию АРВ препаратов:

Antiretroviral Pregnancy Registry, Research Park, 1011 Ashes Drive, Wilmington NC28405; контактная информация: <http://www.apregistry.com/contact.htm>.

Литература

1. Acosta EP, Bardeguet A, Zorrilla C, et al. Pharmacokinetics of saquinavir plus low dose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 430-6.
2. Alimenti A, Burdge DR, Ogilvie GS, et al. Lactic acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal exposed to perinatal antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis* 2003; 22: 782-9.
3. Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in large prospective cohort. *AIDS* 2003; 17: 1769-85.
4. Bekerman K, Covington D, Garcia P, et al. Association between antiretroviral therapy during pregnancy and prematurity/low birth weight. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2004, San Francisco, USA.
5. Bristol-Myers warns of AIDS drugs use. *AIDS Read* 2001; 11: 82.
6. Bryson Y, Stek A, Mirochnik M, et al for the PACTG 353 Team. Pharmacokinetics, antiviral activity and safety of nelfinavir (NFV) in combination with ZDV/3TC in pregnant HIV-infected women and their infants: PACTG 353 cohort 2. 9th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections, Seattle, WA, February 24-28, 2002 (Abstract 795-W).
7. Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, et al. Rapid HIV-1 testing during labour: a multi-centre study. *JAMA* 2004; 292: 269-71.
8. Capparelli E, Mirochnik M, Dankner WM, et al. Zidovudine pharmacokinetics in premature infants exposed to human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 2003; 142: 47-52.
9. Centers for Disease Control (CDC). Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. February 24, 2005. <http://www.aidsinfo.nih.gov>
10. Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the panel on clinical practices for treatment of HIV. *MMWR* 2002; 51 (RR-7): 1-55. Update October 29, 2004). <http://www.aidsinfo.nih.gov>
11. Coll O, Fiore S, Floridia M, et al. Pregnancy and HIV infection: a European consensus on management. *AIDS*. 2002; 16 Suppl 2: 1-18.
12. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-80.
13. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 484-94.
14. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG), Robert Koch Institut et al. Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft. Stand Mai 2003. http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/BR_LINIE/BR_LINIE.HTM
15. Einstein FH, Wright RL, Trentacoste R, et al. The impact of protease inhibitors on maternal serum screening analyte levels in pregnant women who are HIV positive. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 191: 1004-1008.
16. European Collaborative Study. HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS* 2001; 15: 761-70.
17. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 380-7.
18. Hill JB, Sheffield JS, Zeeman GG, Wendel GD. Hepatotoxicity with antiretroviral treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 909-11.
19. Hollwitz B, Gingelmaier A, Gröger S, et al. Course of pregnancy and foetal outcome of 594 HIV-exposed pregnancies in German reference centers 1999-2003. 15th International AIDS Conference, Bangkok, 2004. Abstract ThPeE7973.
20. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of HIV type I by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183: 539-45.

21. Jackson JB, Mracnz M, Guay L, et al. Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *AIDS* 2000; 14: 111-5.
22. Kosel BW, Beckerman KP, Hayashi S, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS* 2003; 17: 1195-9.
23. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285: 2083-93.
24. Marcollet A, Goffinet F, Firtion G, et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the HIV after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 784-9.
25. Marzolini C, Rudin C, Decostered LA, et al. Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS* 2002; 18: 889-93.
26. Palumbo P, Holland B, Dobbs T, et al. Antiretroviral resistance mutations among pregnant HIV type I-infected women and their newborns in the United States: Vertical transmission and clades. *J Infect Dis* 2001; 184: 1120-6.
27. Mofenson LM, Lu M, Pacheco S, et al. Perinatal antiretroviral (ARV) exposure and effect on hematopoiesis in HIV-exposed, uninfected children: the women and infants transmission study (WITS). 15th International AIDS Conference, Bangkok, 2004. Abstract ThPeB7024.
28. Rongkavilit C, Thaithumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nelfinavir in HIV-exposed neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3585-90.
29. Rongkavilit C, van Heeswijk RP, Limpongsanurak S, et al. Dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-exposed neonates. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:455-63.
30. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 58-9.
31. Schäfer A. HIV und Schwangerschaft. L'Age-Stehr J, Helm EB (Hrsg). *AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Praxis und Klinik.* Springer Verlag 2001; Bd 1 III.10 : 1-18.
32. Scott GB, Rodman JH, Scott WA, et al. Pharmacokinetics and virologic response to ritonavir (RTV) in combination with zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC) in HIV-1-infected pregnant women and their infants. 9th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections 2002, Seattle. Abstract 794
33. Shapiro D, Tuomola R, Pollack H, et al. Mother-to-child transmission risk according to antiretrovirals, mode of delivery, and viral load in 2895 U.S. women (PACTG 367). 11th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections 2004, San Francisco. Abstract 99.
34. Stek A, Mirochnik M, Capparelli E, et al. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. Preliminary pharmacokinetic results from PACTG 1026. 15th International AIDS Conference, Bangkok. Abstract ThPeE7981.
35. Stringer JS, Sinkala M, Chapman V, et al. Timing of the maternal drug dose and risk of perinatal HIV transmission in the setting of intrapartum and neonatal single dose nevirapine. *AIDS* 2003; 17: 1165-69.
36. Tarantal AF, Castillo A, Ekert JE, et al. Fetal and maternal outcome after administration of tenofovir to gravid rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 207-20.
37. The Italian Register for HIV Infection in Children. Rapid disease progression in perinatally infected children born to mothers receiving zidovudine monotherapy during pregnancy. *AIDS* 1999; 13: 927-33.
38. The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2000; 15: 261-8.
39. Thorne C, Newell M, and European Collaborative Study. Pregnancy outcome in ART-treated HIV-infected women in Europe. 11th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections, San Francisco, 2004. Abstract 98.
40. Tuomala RE, Shapiro D, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002; 346: 1863-70.
41. Vigano A, Bianchi R, Schneider L, et al. Lack of hyperlactataemia and impaired mitochondrial DNA content in CD4+ cells of HIV-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. 11th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. San Francisco, 2004. Abstract 94.
42. Vocks-Hauck M. HIV-Infektion und AIDS bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen. In L'Age-Stehr J, Helm EB (Hrsg). *AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Praxis und Klinik.* Springer Verlag 2001; Bd 1 III.11: 1-49.
43. Wade NA, Bearkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the HIV. *N Engl J Med* 1998; 339: 1409-14.
44. Watts DH, Balasubramanian R, Maupin RT, et al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 506-16.

11. Антиретровирусная терапия у детей

Тим Ниехаес и Гермiona Лайалл

Особенности ВИЧ-инфекции у детей

Дети — это не маленькие взрослые, и ВИЧ-инфекция у них протекает не так, как у взрослых. Это касается и передачи ВИЧ, и естественной вирусологической динамики, и зрелости иммунной системы и клинических проявлений инфекции. Назначая АРВ препараты детям, нужно учитывать несколько факторов, в частности действие зидовудина и других препаратов во внутриутробном периоде и возрастные особенности фармакокинетики, кроме того у детей особого внимания требует помощь в соблюдении назначений.

Более 95% детей инфицированы в результате перинатальной передачи ВИЧ от матери ребенку (ПМР, или вертикальный путь). Случаи заражения при переливании крови, употреблении инъекционных наркотиков и половым путем встречаются гораздо реже. В большинстве случаев (75-90%) ВИЧ передается перед родами или во время родов, и лишь небольшая часть ПМР (10-25%) приходится на внутриутробный период. Передача ВИЧ при кормлении грудью имеет важное значение в странах с ограниченными ресурсами, однако в развитых странах встречается редко, так как в них ВИЧ-инфицированным женщинам настоятельно рекомендуют отказаться от кормления грудью. Благодаря подробному изучению вертикальной передачи ВИЧ была разработана высокоэффективная профилактика ПМР, которая позволила значительно сократить частоту передачи ВИЧ до 2% и менее. И все же случаи вертикальной передачи ВИЧ еще встречаются:

- если ВИЧ-статус матери неизвестен;
- если проведен неполный курс профилактики ПМР;
- если беременная не имела доступа к профилактике ПМР.

В отсутствие АРТ ВИЧ-инфекция у детей, заразившихся вертикальным путем, протекает по одному из двух вариантов: у 10-25% детей инфекция быстро прогрессирует с развитием СПИДа и смертельных осложнений на первом году жизни, а у 75-90% детей инфекция прогрессирует значительно медленнее и средний возраст развития СПИДа составляет 8 лет. Сегодня прогрессирование инфекции зависит в основном от эффективности АРТ.

Обычно при рождении вирусная нагрузка составляет менее $10\,000\text{ мл}^{-1}$, затем в течение двух месяцев она медленно растет до $100\,000\text{ мл}^{-1}$ и потом медленно снижается к 4-5 годам. Такая динамика вирусной нагрузки существенно отличается от динамики у взрослых, у которых в течение нескольких месяцев после острой фазы ВИЧ-инфекции наблюдается быстрый подъем и быстрое снижение вирусной нагрузки (рис. 1).

У детей высокая вирусная нагрузка связана с соматическим ростом лимфатической системы и неспособностью незрелой иммунной системы ребенка к специфическому иммунному ответу на ВИЧ. При оценке иммунитета у детей очень важно сравнивать число лимфоцитов CD4 с возрастными нормами (например, среднее число лимфоцитов у шестимесячного ребенка составляет $3,0 \times 10^9\text{ л}^{-1}$). На первом году жизни число лимфоцитов у детей очень высокое, к 6 годам жизни оно снижается и становится таким как у взрослых (табл. 1).

Клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей тоже отличаются от проявлений у взрослых. У взрослых типичными проявлениями острой фазы ВИЧ-инфекции и сероконверсии служат лихорадка, боль в горле, увеличение лимфоузлов и мононуклеозоподобный синдром. У детей с перинатальным заражением ВИЧ лихорадочной фазы не бывает. Клинически выраженную инфекцию классифицируют в зависимости от тяжести симптомов (табл. 2). С появлением АРТ эти симптомы стали редкостью. Если АРТ эффективна, оппортунистические инфекции у детей развиваются редко. Однако у детей, у которых ВИЧ-инфекция выявлена при обследовании по поводу каких-либо нарушений (например у детей, рожденных женщинами с неизвестным ВИЧ-статусом и поэтому не получавших АРВ профилактики), оппортунистические инфекции еще наблюдаются.



Рисунок 1. Различия в естественной динамике вирусной нагрузки и специфическом иммунном ответе на ВИЧ у детей младшего возраста и взрослых.

Таблица 1. Пересмотренная классификация ВИЧ-инфекции у детей, 1994 г.: иммунологические категории в зависимости от абсолютных и относительных уровней лимфоцитов CD4 в разных возрастных группах*

Иммунологическая категория*	< 12 мес		1-5 лет		6-12 лет	
	мкл ⁻¹	(%)	мкл ⁻¹	(%)	мкл ⁻¹	(%)
Категория 1: нет иммунодефицита	≥ 1500	(≥ 25)	≥ 1000	(≥ 25)	≥ 500	(≥ 25)
Категория 2: умеренный иммунодефицит	750-1499	(15-24)	500-999	(15-24)	200-499	(15-24)
Категория 3: тяжелый иммунодефицит	< 750	(< 15)	< 500	(< 15)	< 200	(< 15)

* С изменениями по: CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43 (No. RR-12): p. 1-10.

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей младше 18 мес.

Таблица 2. Пересмотренная классификация ВИЧ-инфекции у детей, 1994 г.: клинические категории

Категория N: бессимптомное течение
Дети, у которых отсутствуют клинические проявления, обусловленные ВИЧ-инфекцией, или у которых есть только одно патологическое состояние категории А.
Категория А: легкое симптоматическое течение
Дети, у которых выявлено не менее двух патологических состояний, перечисленных ниже, но нет ни одного состояния категорий В и С:
- Лимфаденопатия (лимфоузлы >0,5 см в более чем двух областях; симметричное двустороннее увеличение лимфоузлов = одна область) - Гепатомегалия - Спленомегалия - Дерматит - Паротит - Рецидивирующие или стойкие инфекции верхних дыхательных путей, синусит или средний отит
Категория В: умеренное симптоматическое течение
Дети, у которых выявлены обусловленные ВИЧ-инфекцией симптомы и заболевания, не отнесенные к категориям А и С. Примеры состояний и заболеваний категории В (список не полный):
- Анемия (<80 г/л), нейтропения (<1000 мкл⁻¹) и тромбоцитопения (<100 000 мкл⁻¹) сохраняющиеся >30 дней - Бактериальный менингит, пневмония или сепсис (единичный эпизод) - Стойкий (>2 месяцев) кандидоз полости рта и глотки (молочница), у детей старше 6 месяцев - Кардиомиопатия - Цитомегаловирусная инфекция, развившаяся у новорожденного (в первый месяц жизни ребенка) - Рецидивирующая или хроническая диарея - Гепатит - Рецидивирующий стоматит, вызванный вирусом простого герпеса (более двух эпизодов в течение года) - Бронхит, пневмония или эзофагит, вызванные вирусом простого герпеса, у новорожденного (в первый месяц жизни) - Опоясывающий лишай (либо не менее двух эпизодов, либо с поражением более одного дерматома) - Лейомиосаркома - Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП) или гиперплазия легочных лимфоузлов - Нефропатия - Нокардиоз - Стойкая лихорадка (более месяца) - Токсоплазмоз у новорожденного (в первый месяц жизни) - Диссеминированная форма ветряной оспы (осложненное течение)
Категория С: тяжелое симптоматическое течение
Дети, у которых выявлено любое состояние из перечисленных в определении СПИДа для эпиднадзора от 1987 г., за исключением лимфоидной интерстициальной пневмонии (она относится к критериям категории В).
- Тяжелые бактериальные инфекции, сочетанные или рецидивирующие (т. е. любое сочетание по крайней мере двух инфекционных заболеваний в течение двух лет, диагноз которых был подтвержден результатами посевов), следующих локализаций: септицемия, пневмония, менингит, инфекция костей или суставов, абсцесс внутреннего органа или любой полости организма (за исключением среднего отита, поверхностных абсцессов кожи и слизистых, а также инфекций, связанных с наличием постоянного катетера). - Кандидоз пищевода или дыхательных путей (бронхов, трахеи, легких). - Диссеминированный кокцидиоидомикоз (при наличии любого очага инфекции вне шейных и прикорневых лимфоузлов и легочной ткани). - Внелегочный криптококкоз. - Криптоспоридиоз или изоспориаз с диареей длительностью более месяца. - Цитомегаловирусная инфекция у новорожденного (в течение первого месяца жизни), с поражением любых органов, кроме печени, селезенки или лимфоузлов.

- Энцефалопатия (в отсутствие других заболеваний, способных привести к аналогичным проявлениям), в течение двух и более месяцев наблюдается и прогрессирует по крайней мере один из следующих симптомов: а) задержка психомоторного развития или утрата ранее приобретенных навыков, умственная отсталость (по стандартным шкалам оценки развития или нейропсихологическим тестам); б) задержка развития головного мозга или приобретенная микроцефалия (по данным измерений окружности головы) или атрофия коры головного мозга (детям старше 2 лет показаны регулярные исследования с помощью КТ или МРТ); в) приобретенное симметричное двигательное расстройство, проявляющееся по крайней мере двумя из следующих нарушений: парез, патологические рефлексы, атаксия или нарушения походки.
- Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса: герпетические изъязвления кожи и слизистых, не заживающие в течение месяца, или герпетические бронхит, пневмония, эзофагит любой продолжительности у ребенка старше 1 месяца.
- Диссеминированный гистоплазмоз (с поражением любого органа, кроме легких, прикорневых и шейных лимфоузлов).
- Саркома Капоши.
- Первичная лимфома ЦНС.
- Лимфома Беркитта (лимфома из мелких клеток с нерасщепленными ядрами), или диффузная В-крупноклеточная лимфома (иммуобластная, диффузная гистиоцитарная) или лимфома неизвестного иммунологического фенотипа.
- Диссеминированный или внелегочный туберкулез, вызванный *Mycobacterium tuberculosis*.
- Диссеминированная микобактериальная инфекция, вызванная *Mycobacterium* spp., кроме *Mycobacterium tuberculosis* (с поражением любого органа, кроме легких, кожи, прикорневых и шейных лимфоузлов).
- Диссеминированная инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare* или *Mycobacterium kansasii* (вне легких, кожи, прикорневых и шейных лимфоузлов).
- Пневмоцистная пневмония.
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.
- Рецидивирующая септицемия (кроме *Salmonella typhi*).
- Церебральный токсоплазмоз, развившийся у ребенка старше месяца.
- ВИЧ-кахексия (выраженная задержка физического развития ребенка при отсутствии других заболеваний, которые способны вызывать аналогичные симптомы): а) упорная потеря веса на >10% исходного, ИЛИ б) снижение кривой «вес/возраст» с пересечением по крайней мере двух процентилей (например, 95-го, 75-го, 50-го, 25-го, 5-го процентилей) диаграммы у ребенка в годовалом возрасте и старше, ИЛИ в) сохранение в течение 30 дней и более кривой «вес/рост» на уровне 5-го процентиля ПЛЮС а) хроническая диарея (т. е. жидкий стул не реже 2 раз в сутки в течение 30 дней и более), ИЛИ б) постоянная или периодическая лихорадка в течение 30 дней и более (по данным регулярных измерений температуры тела).

*Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 1994. 43 (No. RR-12): p. 1-10.

Диагностика ВИЧ-инфекции у ребенка старше 18 мес

Диагностика ВИЧ-инфекции проводится аналогично диагностике у взрослых (см. гл. «Тестирование на ВИЧ»).

Когда начинать АРТ

Принимая решение о начале АРТ у ребенка, нужно помнить о следующем:

- Обычно в экстренном начале лечения ВИЧ-инфекции у детей нет необходимости.
- Чтобы решить, начинать ВААРТ или нет, отведите столько времени, сколько требуется.

Слишком раннее начало АРТ несет риск длительных побочных эффектов и раннего истощения ограниченного резерва АРВ препаратов, которые можно безопасно использовать у детей. Поэтому многие специалисты откладывают лечение у детей, у которых нет симптомов, вирусная нагрузка низкая и нет иммунодефицита. Показания к АРТ определяются числом лимфоцитов CD4, вирусной нагрузкой и клиническими критериями.

В метаанализе 17 исследований (Dunn D., «HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group HPRMC cohort»), в которые вошел 3941 ребенок, в том числе дети не получавшие АРТ или получавшие монотерапию зидовудином, вирусная нагрузка и число лимфоцитов CD4 были признаны независимыми прогностическими маркерами развития терминальной стадии инфекции, СПИДа и смерти (Dunn, 2003).

По данной большой когорте детей была разработана компьютерная программа, с помощью которой можно оценить риск развития СПИДа и риск смерти в течение 6 и 12 мес в соответствии с возрастом ре-

бенка и числом лимфоцитов CD4 или вирусной нагрузкой («PENTA Calculator» <http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/hppmcs/calcProb.htm>). Обновленные европейские и американские рекомендации по АРТ были опубликованы в 2004 г. (PENTA, 2004 <http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>)

Рекомендации PENTA основаны на оценке оптимального начала терапии в разных возрастных группах в соответствии с числом лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузкой при исследовании вышеупомянутой когорты HPPMC; цель лечения — поддерживать риск развития СПИДа на уровне менее 10% в год и риск смерти менее 5% в год (табл. 3 и 4).

Таблица 3. Рекомендации PENTA по началу АРТ (<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/guidelines.htm>)

Дети первого года жизни
1. Клинические показания Начинать АРТ у всех детей со стадией В или С (СПИД) по классификации CDC. 2. Другие показания Начинать АРТ у всех детей с долей лимфоцитов CD4 <25-35%. Настоятельно рекомендуется начинать АРТ при вирусной нагрузке >1 млн мл⁻¹. Многие специалисты назначают АРТ всем детям первого года жизни, независимо от наличия или отсутствия симптомов.
Дети 1-3 лет
1. Клинические показания Начинать АРТ у всех детей со стадией С. 2. Другие показания Начинать АРТ у всех детей с долей лимфоцитов CD4 <20%. Настоятельно рекомендуется начинать АРТ при вирусной нагрузке >250 000 мл⁻¹.
Дети 4-8 лет
1. Клинические показания Начинать АРТ у всех детей со стадией С. 2. Другие показания Начинать АРТ у всех детей с долей лимфоцитов CD4 <15%. Настоятельно рекомендуется начинать АРТ при вирусной нагрузке >250 000 мл⁻¹.
Дети 9-12 лет
1. Клинические показания Начинать АРТ у всех детей со стадией С. 2. Другие показания Начинать АРТ у всех детей с долей лимфоцитов CD4 <15%, однако в отличие от детей младшего возраста в экстренном начале лечения нет необходимости. Настоятельно рекомендуется начинать АРТ при вирусной нагрузке >250 000 мл⁻¹.
Подростки 13-17 лет
1. Клинические показания Начинать АРТ у всех подростков со стадией С. 2. Другие показания Начинать АРТ у всех подростков с числом лимфоцитов CD4 200-350 мкл⁻¹.

Таблица 4. Принятые в США рекомендации по использованию АРВ препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у детей (<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>).

А. Показания у началу АРТ у детей младше 12 мес жизни

Клиническая категория		Доля лимфоцитов CD4	Вирусная нагрузка ¹	Рекомендации
Симптоматические течение (клиническая категория А, В или С)	или	< 25 % (иммунологическая категория 2 или 3)	Любая	Начать лечение
Бессимптомное течение (клиническая категория N)	и	≥ 25 % (иммунологическая категория 1)	Любая	Можно начать лечение ²

¹ У детей первого года жизни вирусная нагрузка выше, чем у детей более старшего возраста и взрослых. Поскольку высокая вирусная нагрузка на первом году жизни отмечается и у детей с быстрым прогрессированием болезни, и с медленным, в этом возрасте ее затруднительно использовать в качестве показателя к АРТ.

² Поскольку у детей первого года жизни ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее, чем у более старших детей и взрослых, некоторые специалисты назначают лечение всем ВИЧ-инфицированным детям в возрасте до 6 мес или до 12 мес независимо от их клинических, вирусологических и иммунологических показателей.

Б. Показания к началу АРТ у детей в возрасте 1 год и старше

Клиническая категория		Доля лимфоцитов CD4		Вирусная нагрузка	Рекомендации
СПИД (стадия С)	или	< 15% (иммунологическая категория 3)		Любая	Начать лечение
Легкое или умеренное симптоматическое течение (стадия А или В)	или	15-25% ¹ (иммунологическая категория 2)	или	≥ 100 000 мл ⁻¹ ²	Можно начать лечение
Бессимптомное течение (стадия N)	и	> 25% (иммунологическая категория 1)	и	< 100 000 мл ⁻¹ ²	Многие специалисты откладывают лечение, но пристально наблюдают за клиническими, иммунологическими и вирусологическими параметрами

¹ Многие специалисты начинают АРТ при доле лимфоцитов CD4 15-20%, а у детей с долей лимфоцитов CD4 21-25% откладывают лечение и тщательно наблюдают ребенка.

² Вирусная нагрузка, которая служит показанием к АРТ у детей без клинических и иммунологических нарушений, остается спорной; некоторые специалисты начинают лечение бессимптомной инфекции у детей с вирусной нагрузкой 50 000-100 000 мл⁻¹.

Общие вопросы лечения ВИЧ-инфекции у детей

Лечение детей антиретровирусными препаратами становится все более сложным. Чтобы лечение было успешным, требуется сотрудничество различных специалистов и членов семьи ребенка.

Антиретровирусная терапия не бывает успешной без хорошего соблюдения назначений. В проспективном исследовании PACTG 377 критерием соблюдения назначений было отсутствие пропусков в приеме препаратов за последние 3 дня. При использовании этого критерия, соблюдали назначения только 70% детей (125 детей за 48 недель наблюдения; Van Dyke, 2002). Эти данные показывают, что постоянное мотивирование детей и ухаживающих за ними взрослых имеет очень большое значение. Расписание ежедневного приема препаратов нужно подробно обсудить с ухаживающими за ребенком взрослыми и согласовать его с распорядком дня и недели. Необходимо установить четкие цели лечения, например, прием 90% предписанных доз. Необходимо обучать пациента и членов семьи по вопросам, связанным с АРВ препаратами. У подростков добиться соблюдения назначения бывает особенно сложно. В этом возрасте за соблюдением назначений нужно следить особенно тщательно, привлекать психологов и социальных работников. В некоторых случаях для обучения приему препаратов и оценки переносимости лечения помогает короткая госпитализация в начале АРТ.

Для оценки соблюдения назначений можно использовать фармакологический мониторинг. Определение уровней препаратов в крови помогает также оценить эффективность АРВ препаратов, их индивидуальную фармакокинетику и риск токсичности.

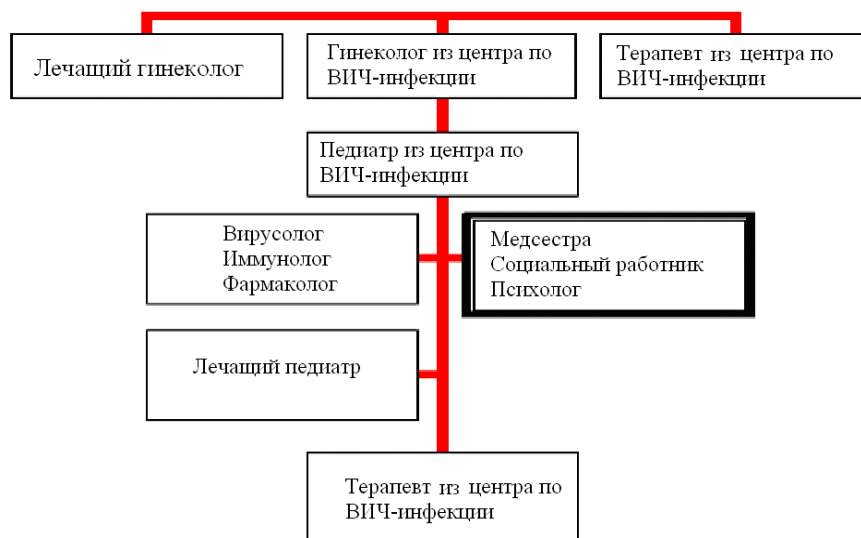


Рисунок 2. Многопрофильный подход к оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям и их семьям.

Данных о фармакокинетике АРВ препаратов у детей очень мало, поэтому рекомендуется включать детей в текущее исследование PENTA14 (<http://www.pentatrials.org>). Измерение концентраций препаратов в плазме помогает скорректировать дозы и предотвратить занижение концентрации и токсичность.

Наблюдение за детьми, получающими АРТ обязательно должно включать регулярные физикальное и лабораторные исследования. Ведением таких детей должны заниматься врачи, имеющие опыт лечения ВИЧ-инфекции у детей и проведения АРТ. Прежде чем начинать или менять АРТ нужно получить результаты исследования не менее двух отдельно взятых проб крови. Вирусная нагрузка и число лимфоцитов CD4 могут меняться из-за инфекций и вакцинации. Поэтому не рекомендуется принимать решения на основе данных, полученных в течение 14 сут после инфекции или вакцинации.

Стратегия

Существующими средствами добиться излечения ВИЧ-инфекции пока нельзя. У некоторых детей вирусная нагрузка остается ниже измеримого уровня в течение нескольких лет, и специфические антитела к ВИЧ у них не определяются. Однако даже у них ВИЧ можно обнаружить с помощью ультрасенситивного анализа (Persaud, 2004). Поэтому риск и пользу АРТ необходимо соотносить у каждого ребенка индивидуально. АРТ с перерывами в лечении или плохим соблюдением назначений может принести больше вреда, чем пользы. Решение о начале терапии имеет для ребенка и его семьи кардинальное значение. Обычно это означает, что ребенок должен будет принимать АРВ препараты всю жизнь. Плановые перерывы в лечении у детей и подростков в контролируемых испытаниях не изучались. Ретроспективный анализ неплановых перерывов в лечении у детей показал значительное снижение доли лимфоцитов CD4 на 6,6% в год (Gibb, 2004). Изучение плановых перерывов в лечении ВИЧ-инфекции у детей в зависимости от числа лимфоцитов CD4 сегодня проводится в рамках исследования PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS) (PENTA11).

В табл. 5 показаны схемы АРТ, рекомендуемые для детей. В американском исследовании PACTG 338, в которое вошли 297 детей, было показано, что схемы, содержащие ИП, эффективнее, чем двухкомпонентные схемы, содержащие 2 НИОТ. Кажется целесообразным начинать лечение со схем, содержащих две группы препаратов (2 НИОТ + ИП или 2 НИОТ + ННИОТ), чтобы сохранить одну или две группы препаратов для будущих замен АРТ. Если при лечении не будет достигнуто полное подавление вируса, высока вероятность перекрестной устойчивости к ННИОТ и ИП. Поэтому сохранение резервной группы препаратов может быть полезным для долгосрочной эффективности лечения. Однако в недавнем исследовании PACTG 256 активная тактика с использованием 3 групп препаратов (НИОТ + ННИОТ + ИП) привела к высокоэффективному и длительному снижению вирусной нагрузки (у 72% больных в течение более 4 лет), особенно у детей, у которых лечение было начато рано (< 3 мес) (Luzuriaga, 2004). В связи с

малым числом детей и подростков с ВИЧ-инфекцией, рекомендуется всех детей, получающих АРТ, включать в кооперированные клинические испытания (например испытание PENTA, <http://www.pentatrials.org>, тел. д-р Диана Гибб ++ 44 20 7670 4709; Линда Харпер ++ 44 20 7670 4791). Сегодня проходит объединенное исследование PENPACT 1, в котором участвуют группы PENTA и PACTG. Один из вопросов, на которые должно дать ответ это исследование — какая из схем у детей более эффективна — 2НИОТ + ИП или 2 НИОТ + ННИОТ.

Таблица 5. Рекомендуемые схемы АРТ для детей

Схемы	Рекомендации
НИОТ* 1 + НИОТ 2 + ИП**	Включить ребенка в кооперированное клиническое испытание (например PENPACT 1)
НИОТ 1 + НИОТ 2 + ННИОТ ***	

* = Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (зидовудин, диданозин, ламивудин, ставудин, абакавир, эмтрицитабин, тенофовир).

** = Ингибитор протеазы (нелфинавир, лопинавир/ритонавир, атазанавир, индинавир, ампренавир. Ритонавир в качестве усилителя).

*** = Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (невирапин, эфавиренз).

В плацебо контролируемом американском исследовании CNAА3006, в которое вошли дети, получавшие ранее АРВ препараты, трехкомпонентная терапия НИОТ была более эффективной, чем лечение двумя НИОТ (Saez-Llorens, 2001). Однако то, что дети ранее уже получали АРТ, является важной оговоркой. У взрослых комбинации трех НИОТ менее эффективны, чем комбинация НИОТ с ИП или ННИОТ. В настоящее время данных об использовании трех НИОТ в качестве начальной схемы лечения у детей нет.

Группы АРВ препаратов

Ниже описаны различные группы АРВ препаратов, которые сегодня используются в педиатрии, особенности их применения у детей, дозы и побочные эффекты. Все препараты могут вызвать тошноту, рвоту, лихорадку, головную боль, понос, сыпь и потерю аппетита.

Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

Для лечения ВИЧ-инфекции у детей НИОТ используются уже больше 15 лет. Комбинация 2 НИОТ в составе ВААРТ эффективна и хорошо переносится. Тяжелые побочные эффекты встречаются редко, но могут угрожать жизни, например лактацидоз и жировая дистрофия печени. Другие побочные эффекты — нейромышечная дисфункция, кардиомиопатия, панцитопения, панкреатит и нейропатия. По-видимому, все эти побочные эффекты обусловлены митохондриальной токсичностью НИОТ. Из-за фармакологического и противовирусного антагонизма, а также взаимного усиления нейротоксичности следующие комбинации не рекомендуются: зидовудин + ставудин, диданозин + ставудин (не для первой линии), зальцитабин + диданозин, ставудин + зальцитабин и ламивудин + зальцитабин. Менее токсичны для митохондрий следующие НИОТ: ламивудин, абакавир, эмтрицитабин и тенофовир.

Зидовудин (Ретровир™) выпускается в виде сиропа, капсул, таблеток и концентрата для инъекций или в/в введения. Доза составляет 180 мг/м² внутрь каждые 12 ч. Максимальная доза — 300 мг каждые 12 ч.

Ламивудин (Эпивир™) выпускается в форме раствора для приема внутрь и таблеток. Доза составляет 4 мг/кг каждые 12 ч, максимальная доза 150 мг каждые 12 ч. Для старших детей и подростков (масса тела более 35 кг) можно назначать комбинацию с зидовудином (Комбивир™) и благодаря этому сократить число таблеток, которое необходимо принимать в сутки. У взрослых ламивудин показал противовирусную активность против вируса гепатита В. Поэтому у детей с хроническим гепатитом В важно включать этот препарат в схему ВААРТ. Схема с абакавиром для однократного приема в сутки не уступает в эффективности схемам с двукратным приемом в сутки (исследование PENTA 13).

Ставудин (Зерит™) выпускается в виде раствора для приема внутрь и в капсулах. Доза составляет 1 мг/кг каждые 12 ч. Максимальная доза — 40 мг каждые 12 ч. Ставудин не рекомендуется для схем первого ряда из-за высокого риска липодистрофии (см. ниже).

Диданозин (ВидексTM) выпускается в виде раствора для приема внутрь и в таблетках. Доза составляет 200 мг/м² 1 раз в сутки. Максимальная доза 400 мг (при массе тела $\geq$ 60 кг) или 250 мг (при массе тела < 60 кг).

Абакавир (ЗиагенTM) выпускается в виде раствора для приема внутрь и в таблетках. Доза составляет 8 мг/кг каждые 12 ч, максимальная доза — 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки. В исследовании PENTA 5 схемы с абакавиром были более эффективны в снижении вирусной нагрузки, чем схемы с зидовудином и ламивудином. Абакавир может вызвать смертельную реакцию гиперчувствительности. При гиперчувствительности препарат отменяют и в дальнейшем лечение им не возобновляют, так как у взрослых описаны случаи смертельного исхода при повторном назначении абакавира.

Эмтрицитабин (ЭмтриваTM) выпускается в капсулах. В I фазе испытаний доза составила 6 мг/кг (Wang, 2004). При приеме препарата в капсулах уровень препарата в плазме повышается на 20%. Препарат нужно принимать 1 раз в сутки. Максимальная доза — 200 мг 1 раз в сутки.

Тенофовир (ВиридTM) выпускается только в таблетках. У 18 детей и подростков от 6 до 16 лет доза 200 мг/м² 1 раз в сутки переносилась хорошо (Nazga, 2004). Контролируемых исследований эффективности тенофовира у детей не проводилось.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

У ННИОТ низкий генетический барьер развития лекарственной устойчивости. При недостаточной дозе или плохом соблюдении назначений мутации перекрестной устойчивости ко всем существующим ННИОТ появляются уже через несколько недель. ННИОТ выпускаются в жидких лекарственных формах, приятных на вкус, которые лучше переносятся детьми, чем жидкие препараты ИП.

Эфавиренз (СустиваTM) выпускается в капсулах и в виде раствора для приема внутрь. Доза при массе тела 10-15 кг составляет 200 мг, 15-20 кг — 250 мг, 20-25 кг — 300 мг, 25-33 кг — 350 мг, 33-40 кг — 400 мг, > 40 кг — 600 мг 1 раз в сутки. Максимальная доза — 600 мг 1 раз в сутки. Доза раствора для приема внутрь должна быть на 20% выше дозы в капсулах. Нарушения со стороны ЦНС (сонливость, бессонница, тревожные сновидения, спутанность сознания, нарушения мышления и концентрации внимания, амнезия, возбуждение, деперсонализация, галлюцинации, эйфория) у детей встречаются реже, чем у взрослых. Сыпь наблюдается менее чем у 10% пациентов, редко бывает тяжелой и обычно проходит в течение нескольких дней несмотря на продолжение приема препарата.

Невирапин (ВирамунTM) выпускается в таблетках и в виде суспензии. Доза 150 мг/м² каждые 12 ч 1 раз в сутки в течение 14 сут, затем 150 мг/м² каждые 12 ч, при условии, что показатели функции печени в норме. В ретроспективном анализе однократный прием препарата в дозе 300 мг/м² начиная с третьей недели лечения был столь же эффективен, как и двукратный прием (Verweel, 2003). Самый частый побочный эффект невирапина — сыпь. Она появляется почти у 16% детей на первой неделе лечения, и в 8% случаях бывает очень тяжелой и требует госпитализации. В редких случаях развиваются угрожающие жизни осложнения (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла). Невирапин может вызвать поражение печени, у взрослых описаны смертельные случаи, но у детей гепатотоксичность встречается реже.

Ингибиторы протеазы (ИП)

Все ингибиторы протеазы можно использовать в комбинации с двумя ННИОТ. ИП отличаются между собой по переносимости и побочным эффектам. Как и у взрослых при лечении ИП возможна дислипопротеидемия (Lainka, 2002). Она проявляется повышением уровня общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП и снижением уровня холестерина ЛПВП. При липодистрофии снижается количество подкожного жира (липоатрофия) или увеличивается отложения подкожного и висцерального жира (липогипертрофия), в том числе отложение жира в надлопаточной области (жировой горбик) и увеличение соотношения окружности талии и окружности бедер. Липоатрофия проявляется уменьшением жировой ткани на лице, ягодицах и конечностях, при этом становятся очень заметны периферические вены. Обычно телосложение меняется постепенно, в течение нескольких месяцев или лет. Точная частота липодистрофии у детей не известна, и четкие диагностические критерии отсутствуют. Липодистрофия и дислипопротеидемия сопутствуют друг другу, их патогенетическая взаимосвязь не ясна. В патогенезе липодистрофии могут играть роль и препараты других групп, в частности ННИОТ (например ставудин) и ННИОТ (эфавиренз, но не невирапин). К побочным эффектам ИП относится также инсулинорезистентность, которая может проявляться гипергликемией натощак, с развитием сахарного диабета или декомпенсацией предшествующего сахарного диабета. Кроме того, ИП могут снижать минеральную плотность

костей и влиять на их метаболизм (Мога, 2004). Отдаленные последствия побочных эффектов АРТ с использованием ИП для физического развития ребенка не известны.

Лопинавир/ритонавир (КалетраTM) — это комбинированный препарат, содержащий лопинавир и, в качестве фармакокинетического усилителя, ритонавир. Препарат выпускается в капсулах и в виде раствора для приема внутрь. Независимо от того, получал ребенок АРТ раньше или нет, комбинация лопинавира с ритонавиром в сочетании с НИОТ или ННИОТ показала высокую эффективность (Saez-Llorens, 2003; Fgaaij, 2004). Доза при массе тела 7-15 кг составляет 13 мг/кг лопинавира + 3,25 мг/кг ритонавира 2 раза в сутки, при массе 15-50 кг — 11 мг и 2,75 мг соответственно, а при массе тела > 50 кг — 533 мг и 133 мг соответственно. В сочетании с ННИОТ может потребоваться повышение дозы до 30%, в этом случае бывает полезен мониторинг сывороточной концентрации препарата.

Нелфинавир (ВирасептTM) выпускается в таблетках. Большинство детей он хорошо переносится. Доза составляет 55 мг/кг каждые 12 ч у детей первых 3 мес жизни и 75 мг/кг каждые 12 ч у детей старше 3 мес. Максимальная доза составляет 1250 мг каждые 12 ч. Некоторым детям старшего возраста требуется доза 1500 мг каждые 12 ч, что превышает дозу для взрослых. Полезен мониторинг сывороточной концентрации препарата. В исследовании PENTA7 у детей первых 3 мес жизни комбинация нелфинавира со ставудином и диданозином плохо всасывалась, концентрация препаратов в плазме и подавление вирусной нагрузки были недостаточными (Aboulker, 2004). Самый частый побочный эффект — диарея, но отменять из-за нее препарат требуется редко. Для облегчения приема нелфинавира таблетки можно крошить и растворять в воде. В исследовании PENTA5 порошок нелфинавира переносился плохо.

Ампренавир (АгенеразаTM) детям до 4 лет не рекомендуется. Препарат выпускается в капсулах и в виде раствора для приема внутрь. Доза составляет 20 мг/кг каждые 12 ч, для раствора для приема внутрь — 22,5 мг/кг каждые 12 ч. Максимальная доза составляет 1200 мг каждые 12 ч. В комбинации с ННИОТ дозу ампренавира нужно увеличить на 30%. У 5 детей, ранее получавших интенсивную АРТ, ампренавир в сочетании с делавирином показал хорошую эффективность (Engelhorn, 2004). Самые частые побочные эффекты — тошнота, рвота, диарея, головная боль. У взрослых сегодня используется препарат — предшественник ампренавира — фосампренавир, в дозе 1400 мг 2 раза в сутки (без ритонавира) или в дозе 1400 мг + ритонавир 200 мг 1 раз в сутки. Доза для детей не одобрена, для лечения ВИЧ-инфекции у детей препарат проходит испытания.

Ритонавир (НорвирTM) выпускается в виде раствора для приема внутрь и в капсулах. Однако большинство детей не переносят вкус раствора. Доза составляет 350-400 мг/м² каждые 12 ч, максимальная доза — 600 мг каждые 12 ч. Сегодня ритонавир применяется почти исключительно для усиления других ингибиторов протеазы, для чего используется в дозе 75 мг/м² каждые 12 ч.

Индинавир (КриксиванTM) выпускается в капсулах. Доза составляет 500 мг/м² каждые 12 ч в комбинации с ритонавиром 75 мг/м² каждые 12 ч. Побочные эффекты включают нефролитиаз, особенно при высокой концентрации препарата в крови.

Саквинавир (ИнвиразTM твердые желатиновые капсулы или ФортовазаTM мягкие желатиновые капсулы). Доза для детей не установлена. Есть небольшой опыт применения препарата в дозе 50 мг/кг каждые 12 ч. Из-за плохой биодоступности саквинавир используется только в сочетании с ритонавиром.

Атазанавир (РеатазTM) выпускается в капсулах. В будущем атазанавир перспективен для использования у детей благодаря однократному приему в сутки и редкому развитию дислипидемии. В настоящее время доза для детей не одобрена. Проходят I и II фазы клинических испытаний. У некоторых больных развивается желтуха.

Ингибиторы слияния

Ингибиторы слияния — это новый класс АРВ препаратов. Они подавляют слияние вируса с клеткой. У взрослых рандомизированные исследования подтвердили эффективность энфувиртида (первого препарата этой класса) в резервных схемах АРТ.

Энфувиртид (ФузеонTM) можно назначать детям старше 6 лет. Препарат вводится подкожно в дозе 2 мг/кг каждые 12 ч. В исследовании у 14 детей побочных эффектов не было, но через 2 года только 6 из 14 детей продолжали получать энфувиртид (Church, 2004). Причинами отмены препарата были отказ от инъекций, местные реакции, неэффективное подавление вирусной нагрузки, тромбоцитопения и отеки. Контролируемые исследования энфувиртида у детей не проводились.

Лекарственные взаимодействия

Антитретровирусную терапию могут осложнить многочисленные лекарственные взаимодействия с другими препаратами. В особенности — с препаратами для лечения туберкулеза и инфекций, вызванных атипичными микобактериями. Поэтому необходимо тщательное наблюдение и консультация специалиста.

Наблюдение для оценки эффективности лечения

Хороший ответ на лечение подразумевает постоянное подавление вирусной нагрузки до не определяемого уровня. Не у всех детей удается достичь полного подавления репликации вируса, и нередко под давлением иммунного ответа и АРТ развивается устойчивость к препаратам. Общепринятого определения неэффективности антитретровирусной терапии у детей не существует. Поэтому четких показаний к замене схемы АРТ не установлено. Сейчас проходит исследование PENPACT 1, в котором детей разделили на группы для замены схемы лечения при низкой или высокой вирусной нагрузке (>1000 и $>30\,000$ мл⁻¹ соответственно). Кроме того, критерием неэффективности терапии может быть снижение числа лимфоцитов CD4, например снижение абсолютного числа лимфоцитов CD4 не менее чем на 30% менее чем за 6 мес. У детей с относительно низким числом лимфоцитов CD4 (менее 15%), о неэффективности терапии может уже свидетельствовать снижение более чем на 5%. Клинические критерии, например токсичность препаратов, прогрессирование болезни по классификации CDC, повышение восприимчивости к инфекциям, энцефалопатия или задержка физического развития, также могут указывать на неэффективность лечения.

Самая частая причина неэффективности лечения — недостаточное соблюдение назначений, которое можно обнаружить у 25-30% детей. Оценка соблюдения может быть затруднена, так как опросники не всегда применимы. Определение уровней препаратов в плазме и исследование на лекарственную устойчивость (например, повторное выявление дикого штамма вируса) также могут использоваться для оценки соблюдения назначений и более эффективного контроля АРТ.

Замена терапии

Четких данных о том, когда и как следует менять АРТ у детей, нет. Степень подавления вирусной нагрузки, которой можно достичь с помощью второй и третьей схем терапии, зависит от предшествующей терапии и характера устойчивости. Чем дольше и интенсивнее была предшествующая АРТ, тем меньшего снижения вирусной нагрузки можно ожидать. При введении новой комбинации АРВ препаратов нужно учитывать возраст ребенка, доступность необходимых лекарственных форм (например, раствора для грудных детей) побочные эффекты и лекарственные взаимодействия с другими препаратами. В настоящее время не ясно, можно ли ослабить дислипидотемию путем замены схемы с ИП на схему с ННИОТ (McComsey, 2003). У взрослых рандомизированные и проспективные исследования показали, что замена АРТ по результатам исследования на устойчивость дает лучшие результаты. У детей по этому вопросу проведено небольшое проспективное исследование (Englund, 2004).

Обычно начальная схема терапии содержит два НИОТ (например зидовудин и ламивудин). При замене терапии кажется целесообразным ввести в схему два других НИОТ и препарат из нового класса. Мега-ВААРТ, включающая 5 или 6 АРВ препаратов, у детей подробно не изучалась. В отдельных случаях назначение пяти препаратов может принести пользу, если терапия разными тройными схемами была неэффективной.

Заключение

Во многом ВИЧ-инфекция у детей отличается от ВИЧ-инфекции у взрослых. Растущий организм, особая динамика вирусной нагрузки и незрелость иммунной системы у детей делают ответ на ВИЧ не таким как у взрослых. Это имеет важное значение для диагностики и лечения ВИЧ-инфекции у детей. Цель лечения — достичь максимального эффекта и избежать долгосрочных побочных эффектов. Для достижения стабильного успеха в лечении ВИЧ-инфекции у детей нужны:

- многопрофильный подход;
- стандартизованные лечебные протоколы;
- участие в кооперированных исследованиях;
- разработка новых препаратов и тактики лечения детей.

В развитых странах клиническая картина ВИЧ-инфекции у детей изменилась: смертельное заболевание стало хроническим и поддающимся лечению. В развивающихся странах картина совсем другая: большинство детей не имеют доступа к ВААРТ. По данным ВОЗ от ВИЧ-инфекции и ее осложнений в 2004 г. умерли 500 000 детей.

Литература

1. Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, et al.; Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *AIDS*. 2004;18:237-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=15075541>
2. Brambilla P, Bricalli D, Sala N, et al. Highly active antiretroviral-treated HIV-infected children show fat distribution changes even in absence of lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15:2415-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740192>
3. Buseyne F, Blanche S, Schmitt D, et al. Detection of HIV-specific cell-mediated cytotoxicity in the peripheral blood from infected children. *J Immunol*. 1993;150:3569-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=8096852>
4. Church JA, Hughes M, Chen J, et al.; Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1005 Study Team. Long term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:713-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15295220>
5. Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995; 9:F7-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=8527070>
6. Dunn D; HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003;362:1605-11 <http://amedeo.com/lit.php?id=14630440>
7. Engelhorn C, Hoffmann F, Kurowski M, et al. Long-term pharmacokinetics of amprenavir in combination with delavirdine in HIV-infected children. *AIDS*. 2004 ;18:1473-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15199327>
8. Englund JA, Raskino C, Vavro C, et al.; Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 152 Team. Mutations linked to drug resistance, human immunodeficiency virus type 1 biologic phenotype and their association with disease progression in children receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23:15-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=14743040>
9. Fraaij PL, Neubert J, Bergshoeff AS, et al. Safety and efficacy of a NRTI-sparing HAART regimen of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *Antivir Ther*. 2004;9:297-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15134193>
10. Galli L, de Martino M, Tovo PA, et al. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. Italian Register for HIV Infection in Children. *AIDS*. 1995;9:455-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=7639970>
11. Gibb DM, Duong T, Leclezio VA, et al.; Collaborative HIV Paediatric Study Steering Committee. Immunologic changes during unplanned treatment interruptions of highly active antiretroviral therapy in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:446-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=15131469>
12. Gotch F, Hardy G. The immune system: our best antiretroviral. *Curr Opin Infect Dis*. 2000;13:13-17. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964767>
13. Grosch-Wörner I, Schäfer A, Obladen M, et al. An effective and safe protocol involving zidovudine and caesarean section to reduce vertical transmission of HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14:2903-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=11153672>
14. Hazra R, Balis FM, Tullio AN, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:124-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=1469352>
15. Laik E, Oezbek S, Falck M, Ndagijimana J, Niehues T. Marked dyslipidemia in HIV-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2002;110:e56. <http://amedeo.com/lit.php?id=12415062>
16. Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, et al.; PACTG 356 Investigators. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med*. 2004;350:2471-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=15190139>
17. McCormsey G, Bhumbra N, Ma JF, et al. Pediatric Switch Study. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics* 2003;111:e275-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12612284>
18. Mora S, Zamproni I, Beccio S, et al. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:24-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=4715822>
19. Nachman SA, Stanley K, Yogev R, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:492-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579244>
20. Niehues T, Wintergerst U, Funk M, Notheis G, für die Konsensusgruppe der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD). Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern - Vollständig überarbeitetes und aktualisiertes Konsensus-Statement der PAAD und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149:1372-82.
21. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002; 359:733-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888583>
22. Persaud D, Siberry GK, Ahonkhai A, et al. Continued production of drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 in children on combination antiretroviral therapy who have undetectable viral loads. *J Virol*. 2004;78:968-79. <http://amedeo.com/lit.php?id=14694128>
23. Saez-Llorens X, Nelson RP Jr, Emmanuel P, et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated HIV type 1-infected children. The CNA3006 Study Team. *Pediatrics* 2001; 107:E4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11134468>
24. Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Mar;22(3):216-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=12634581>
25. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Adherence Subcommittee Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*. 2002;109:e61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11927734>
26. van Rossum AM, Fraaij PL, de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:93-102 <http://amedeo.com/lit.php?id=11901656>
27. Verweel G, Sharland M, Lyall H, et al. Nevirapine use in HIV-1-infected children. *AIDS*. 2003 Jul 25;17(11):1639-47. <http://amedeo.com/lit.php?id=12853746>

28. Wang LH, Wiznia AA, Rathore MH, et al. Pharmacokinetics and safety of single oral doses of emtricitabine in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:183-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=4693538>
29. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV Infected Children, National Pediatric and Family Resource Center (NPHRC), Health Resources and Services Administration (HRSA) and National Institutes of Health (NIH). Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, January 2004, <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>

12. Оппортунистические инфекции

Кристиан Хоффман

БААРТ и оппортунистические инфекции

С появлением БААРТ многие оппортунистические инфекции (ОИ) в развитых западных странах сегодня стали редкостью. В особенности это касается инфекций, развивающихся на фоне тяжелого иммунодефицита, в частности вызванных цитомегаловирусом и *Mycobacterium avium-intracellulare*. С появлением БААРТ заболеваемость этими инфекциями сократилась более, чем в 10 раз. Кроме того, БААРТ значительно изменила течение ОИ. Первые больные СПИДом проживали после постановки диагноза не более двух-трех лет, сегодня со СПИДом многие больные живут десять лет и более. Проанализировав 150 случаев церебрального токсоплазмоза, мы обнаружили, что в 1990–1993 гг. 5-летняя выживаемость составляла 8%, в 1994–1996 гг. — 30%; а с 1997 г. она выросла до 80%.

Сегодня большинство случаев СПИДа и тяжелых ОИ диагностируется у людей, которые не знают о том, что они инфицированы ВИЧ. Около 50% больных, у которых в период с 2000 г. в нашей клинике был диагностирован СПИД, не знали о своей ВИЧ-инфекции. Еще 35% больных до выявления СПИДа не получали антиретровирусной терапии. Многие больные обращались за помощью уже на поздней стадии инфекции, находясь в очень тяжелом состоянии. Как и раньше, СПИД угрожает жизни больных, а общее улучшение выживаемости не сделало тяжелую пневмоцистную пневмонию менее опасной. Поэтому и сегодня каждый врач, занимающийся лечением ВИЧ-инфицированных, должен уметь диагностировать и лечить ОИ.

Хотя в последние годы достигнуты большие успехи в лечении ОИ, многие проблемы сохраняются. По-прежнему нет эффективного лечения таких заболеваний как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и криптоспоририоз, при других инфекциях все чаще встречается лекарственная устойчивость. БААРТ не всегда дает быстрое улучшение, и может даже осложнить ситуацию из-за атипичного течения инфекций на фоне восстановления иммунитета. По этой причине мы включили в эту главу раздел «Синдром восстановления иммунитета». Во многих странах пока нет рекомендаций по профилактике ОИ, а рекомендации, принятые в США, подходят не везде в связи с различиями в эпидемиологии инфекций. Следует отметить, что почти любой вид профилактики можно прекратить, когда иммунная система восстановится до достаточного уровня.

Во многих районах постоянно возникают проблемы с диагностикой различных ОИ, отчасти из-за отсутствия крупных центров лечения ВИЧ-инфекции. Врачи, не знакомые с редкими инфекциями, не могут распознать их. Поэтому мы настоятельно рекомендуем, чтобы после первичной консультации кровь и другие материалы направлялись в специализированные центральные лаборатории. За советом при необходимости можно обратиться к специалисту по ВИЧ-инфекции или в специализированные клиники.

Главное правило, которое касается почти всех ОИ, сегодня действует как и прежде: чем тяжелее иммунодефицит, тем раньше следует начинать самое активное обследование больного, включая инвазивные методы. Не следует откладывать обследование только потому, что оно потребует множества процедур, которые могут быть неприятными для больного. Если обследование никакой патологии не выявило, его следует повторить. Лечение нужно начинать как можно скорее.

Второе правило: зачастую многие ОИ можно исключить, зная число лимфоцитов CD4 и вирусную нагрузку, поэтому выяснение этих показателей имеет очень большое значение. В табл. 1 приведены пороговые значения числа лимфоцитов CD4, при которых можно ожидать появления тех или иных инфекций. Развитие ОИ при числе лимфоцитов выше соответствующей пороговой величины встречается очень редко.

В этой главе мы старались привести самую насущную практическую информацию и не рассматривали редкие клинические случаи. В списке литературы указаны интересные обзоры и исследования, большей частью — контролируемые, по возможности — рандомизированные.

Таблица 1. Основные пороговые величины для числа лимфоцитов CD4, выше которых развитие СПИД-ассоциированных заболеваний маловероятно. Приведенные значения не являются абсолютными — всегда возможны исключения.

Нет пороговой величины	Саркома Капоши, туберкулез легких, инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster, бактериальная пневмония, лимфома
< 250 мкл ¹	Пневмоцистная пневмония, кандидозный эзофагит, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, герпес
< 100 мкл ¹	Церебральный токсоплазмоз, ВИЧ-энцефалопатия, криптоспоририоз, милиарный туберкулез
< 50 мкл ¹	Цитомегаловирусный ретинит, криптоспоририоз, инфекции, вызванные атипичными микобактериями

Обзоры по оппортунистическим инфекциям

1. Brodt H.R., Kamps B.S., Gute P., Knupp B., Staszewski S., Helm E.B. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997, 11:1731-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386808>
2. Jacobson M.A., French M. Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1998, Suppl A:S157-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=9632998>
3. Kaplan J.E., Masur H., Holmes K.K. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons 2002. Recommendations of the US Public Health Service and the IDSA. *MMWR* 2002, 51(RR-8):1-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=12081007>
4. Kirk O., Reiss P., Uberti-Foppa C. et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002, 137:239-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=12186514>
5. Ledergerber B., Egger M., Erard V. et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999, 282: 2220-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10605973>
6. Lundgren J., Masur H. New approaches to managing opportunistic infections. *AIDS* 1999, 13 Suppl A:S227-34.
7. McNaghten A.D., Hanson D.L., Jones J.L., Dworkin M.S., Ward J.W. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. *AIDS* 1999, 13:1687-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509570>
8. Sepkowitz K.A. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998, 351: 228-230.

Пневмоцистная пневмония

Пневмоцистная пневмония и сегодня остается одной из самых частых ОИ. От этой интерстициальной пневмонии в первые годы эпидемии ВИЧ-инфекции умирало большинство больных. В последние 20 лет пневмоцисты были подробно изучены, в особенности благодаря анализу ДНК (подробнее см. Thomas, 2004). Раньше *Pneumocystis* относили к простейшим, но в 1988 г. выяснилось, что этот микроорганизм представляет собой необычный тип грибов (Edman, 1988). В 1990-х гг. было выяснено, что для разных видов животных — крыс, мышей, обезьян, человека — патогенен свой вид пневмоцист. Выяснилось также, что *Pneumocystis carinii*, описанная еще в 1910 г., для человека совсем не патогенна, а патогенна только для крыс. Патогенный для человека вид пневмоцист получил название *Pneumocystis jiroveci*, именно он служит возбудителем пневмоцистной пневмонии (Stringer, 2002).

Большинство случаев пневмоцистной пневмонии диагностируется у больных, не получающих антиретровирусных препаратов, и даже сегодня многие из них не знают о своей ВИЧ-инфекции (или не желают знать). Пневмоцистная пневмония — угрожающее жизни заболевание, лечить которое должен специалист по ВИЧ-инфекции. Нередко больные нуждаются в ИВЛ. Смертность остается высокой, особенно у пожилых (Benfield, 2001). Благодаря ВААРТ и медикаментозной профилактике рецидивы пневмоцистной пневмонии сегодня стали редкостью. Рубцовые изменения в легких могут привести к рецидивирующему пневмотораксу. Изредка пневмоцистная пневмония бывает связана с синдромом восстановления иммунитета (см. ниже).

Клиническая картина

Каждый врач должен знать классическую триаду симптомов пневмоцистной пневмонии: сухой кашель, субфебрильная температура и постепенно нарастающая одышка при физической нагрузке (нужно прицельно расспрашивать больного о жалобах, подсчитать частоту дыхания). Эти симптомы почти исключают бактериальную пневмонию (для нее характерны кашель с мокротой, высокая лихорадка и боль, а одышка менее вероятна). Нередко обнаруживается тяжелый кандидоз полости рта. За несколько недель до болезни многие больные теряют несколько килограммов веса. При аускультации легких патологии обычно не выслушивается.

Нередко несколько недель и даже месяцев заболевание остается нераспознанным. Важно отметить, что декомпенсация — как и при остальных интерстициальных пневмониях — зачастую развивается неожиданно быстро. Нередко через несколько недель назначенной врачом общей практики антибиотикотера-

пии (даже широкого спектра действия) внезапно развивается дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ. Одышка в покое и тяжелая одышка при нагрузке служат показаниями к немедленной госпитализации.

Диагностика

При подозрении на пневмоцистную пневмонию нужно безотлагательно провести рентгенографию грудной клетки и, по возможности, КТ с высоким разрешением. На рентгенограмме нередко обнаруживаются характерные интерстициальные инфильтраты в виде бабочки (околокорневые). На ранней стадии инфильтраты могут быть ограничены средней и нижней частью легочных полей. Иногда обнаруживаются также кистозные изменения в легких (Fätkenheuer, 1997). Диффузные изменения легче обнаружить на КТ грудной клетки с высоким разрешением. Кроме того, КТ позволяет четко дифференцировать пневмоцистную пневмонию от других легочных инфекций (Hidalgo, 2003).

Однако, даже если на рентгенограмме патологии не выявлено (нередко это под силу только опытному рентгенологу) и диагноз не уточнен, нужно быстро начинать лечение, особенно если есть классическая триада симптомов, у больного низкое число лимфоцитов CD4, и он не получал медикаментозную профилактику. Почти всегда есть некоторая легочная недостаточность, которую можно выявить, определив ГАК. Нередко бывает повышена активность ЛДГ, этот показатель с некоторой долей допущения можно использовать для оценки динамики заболевания: высокая активность ЛДГ является неблагоприятным признаком и в какой-то мере отражает тяжесть пневмоцистной пневмонии. Напротив, белки острой фазы воспаления обычно в норме (если нет сопутствующих инфекций).

Исследование мокроты обычно не информативно (обзор различных методов: Cusciani, 2002), поэтому обычно требуется бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). С его помощью можно выявить пневмоцисты даже после нескольких суток антимикробной терапии, поэтому не нужно откладывать лечение до проведения БАЛ. Однако микробиологи, не имеющие опыта в выявлении пневмоцист, могут легко их пропустить. Поэтому материал для исследования нужно направлять в опытную лабораторию и в сопроводительном листе указывать о подозрении на пневмоцистную пневмонию. Скорейшее проведение БАЛ позволяет также выявить сопутствующие инфекции (цитомегаловирусную, пневмококковую). Следует заметить, что БАЛ может усилить дыхательную недостаточность. В ходе лечения нужно следить за анализом крови, активностью аминотрансфераз и показателями функции почек.

В последнее время появились новые методы диагностики пневмоцистной пневмонии: выявление специфических антител (Bishop, 2003) и измерение уровня S-аденозилметионина — вещества, необходимого пневмоцистам, которое они не способны вырабатывать. Недавнее исследование показало, что у больных пневмоцистной пневмонией уровни S-аденозилметионина существенно снижены (Skelly, 2003). Возможно, в будущем эти исследования избавят больных от дискомфорта, причиняемого бронхоскопией, но пока они являются экспериментальными и для повседневной практики не рекомендуются.

Лечение

Тактика

При подозрении на пневмоцистную пневмонию лечение нужно начинать немедленно. В легких случаях (ГАК: $PO_2 > 70$ -80 мм рт. ст.) лечение можно проводить амбулаторно; в очень легких случаях можно назначить препараты для приема внутрь. Такая тактика в основном допустима при наличии компетентных медсестер, осуществляющих патронаж ВИЧ-инфицированных больных на дому. Если наблюдение за больным на дому невозможно, дыхательные нарушения нарастают или появляется одышка в покое, рекомендуется безотлагательная госпитализация. Потребность в ИВЛ даже сегодня остается плохим прогностическим признаком. Неинвазивная ИВЛ (в частности самостоятельное дыхание под постоянным положительным давлением) может успешно использоваться на ранней стадии. Ее преимущество — меньший риск пневмоторакса (Confalonieri, 2002).

В Германии у больных, не получающих АРВ препаратов, начало ВААРТ обычно откладывают до излечения пневмоцистной пневмонии. В других странах ВААРТ обычно начинают одновременно. Общих рекомендаций в настоящее время дать нельзя. Недавнее ретроспективное исследование показало, что у больных, начавших ВААРТ во время пребывания в больнице, выживаемость была лучше (Morris, 2003). Недостатки такого подхода включают риск кумулятивной токсичности препаратов и аллергических реакций, из-за которых может потребоваться отмена как АРВ препаратов, так и препаратов для лечения пневмоцистной пневмонии (Watson, 2002).

Препараты

Длительность лечения в остром периоде — 21 сут. Препарат выбора — ТМП/СМК. В нетяжелых случаях можно назначить три таблетки по 160/800 мг 3 раза в сутки. Однако такая высокая доза плохо переносится из-за желудочно-кишечных нарушений. Во всех тяжелых случаях больного госпитализируют и вводят препарат в/в. Чтобы предупредить ухудшение состояния, причиной которого может быть проникновение пневмоцист в альвеолы, одновременно назначают преднизон в дозе 20–40 мг курсом на 5–10 сут. Не следует опасаться назначать глюкокортикоиды в этой ситуации. Важно отметить, что по-прежнему ухудшение состояния на первой неделе лечения не является редкостью. Эффективность лечения нужно оценивать не раньше, чем через неделю, и только после исключения сопутствующих инфекций, в частности цитомегаловирусной.

При лечении высокими дозами ТМП/СМК требуется мониторинг форменных элементов крови, электролитов, показателей функции почек и активности аминотрансфераз не реже 3 раз в неделю. Помимо токсичности для костного мозга, печени и почек, проблемой может быть появление на второй неделе лечения сыпи, нередко сопровождающейся лекарственной лихорадкой. В этом случае можно отменить лечение на 1–2 сут и затем возобновить в половинной дозе в сочетании с антигистаминными средствами и глюкокортикоидами. При тяжелой аллергии ТМП/СМК следует отменить навсегда и заменить другими препаратами.

Все другие препараты уступают в эффективности ТМП/СМК. При непереносимости или аллергии к сульфаниламидам в анамнезе, в качестве препарата второго ряда рекомендуется пентамидин в/в. Начальная доза — 200–300 мг в 500 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора NaCl, с шестого дня дозу снижают вдвое. Этот препарат токсичен. Основную опасность представляют тяжелые нарушения уровней электролитов и глюкозы крови (возможны как гипер-, так и гипогликемия), панкреатит, нарушения ритма сердца; возможна также почечная недостаточность. В очень легких случаях можно начать лечение с ингаляционного введения пентамидаина (300 мг/сут в течение 3 недель) (Arasteh, 1990). Лучшие результаты по сравнению с пентамидином мы получили при использовании атоваквона (особенно в виде суспензии, а не таблеток), а также комбинации клиндамицина с примахином. Однако данные об использовании этих препаратов ограничены только легкими и среднетяжелыми случаями пневмоцистной пневмонии (Toma, 1998).

Профилактика

У больных с числом лимфоцитов CD4 < 200 мкл¹ повышен риск пневмоцистной пневмонии, поэтому они должны получать медикаментозную профилактику, лучше ТМП/СМК. Ежедневный прием препарата немного эффективнее, чем прием препарата 3 раза в неделю (El Sadr, 1999). Постепенное наращивание дозы в течение 14 сут требует дополнительных усилий, но позволяет предотвратить аллергические реакции (Papa, 2000).

В случае легкой или умеренной аллергии нужно на несколько недель отменить препарат и затем провести десенсибилизацию (Leoung, 2001). Хотя дапсон и пентамидин в ингаляциях по эффективности почти равны ТМП/СМК (Bozzette, 1995; Bucher, 1997), последний предпочтительнее в профилактике бактериальных инфекций, таких как энтерит, синусит и пневмония (DiRienzo, 2002). Важно также, что одновременно он обеспечивает профилактику церебрального токсоплазмоза.

Для десенсибилизации можно использовать детскую суспензию ТМП/СМК, постепенно повышая дозу в течение 6 сут с 12,5% от 80/400 мг до 25, 37,5, 50, 75 и 100%. В исследовании, включавшем около 200 больных, случаев тяжелой аллергии не было, сократилась частота головных болей и лихорадки. Возобновить прием ТМП/СМК смогли почти три четверти больных. Однако десенсибилизация и возобновление приема ТМП/СМК возможны не раньше, чем через 8 недель после отмены.

Альтернативой ТМП/СМК могут быть ингаляции пентамидаина 1 раз в месяц. В целом ингаляции переносятся хорошо, возможен кашель, в редких случаях — бронхоспазм; описаны также единичные случаи пневмоторакса. Для ингаляции нужно использовать подходящее оборудование, предварительно для расширения бронхов дать больному бета-адреностимулятор. Раньше лечение пентамидином нередко начинали с насыщающей дозы (300 мг 3 раза в сутки в течение 5 сут), сегодня от такой тактики часто отказываются. У больных с тяжелыми легочными заболеваниями пентамидин в ингаляциях может быть менее эффективен.

Таблица 2. Лечение и профилактика пневмоцистной пневмонии

Лечение		Продолжительность: обычно не менее 3 недель
Тяжелая ПП или средней тяжести	ТМП/СМК	ТМП/СМК 5-6 ампул по 80/400 мг 3 раза в сут плюс преднизолон 2 2 0 табл. по 20 мг (5 10 сут)
Легкая ПП	ТМП/СМК	ТМП/СМК 3 табл. по 160/800 мг 3 раза в сут
Препараты резерва	Пентамидин	Пентамидин 200 300 мг в/в в течение 5 сут (4 мг/кг), затем половину дозы. В легких случаях: ингаляции 300 мг 1 раз в сут
	Атоваквон	Атоваквон в виде суспензии 5 10 мл 2 раза в сут (750 1500 мг 2 раза в сут)
	Клиндамицин + примахин	Клиндамицин 1 ампула по 600 мг в/в каждые 6-8 ч. плюс примахин 1 табл. 30 мг 1 раз в сут
Профилактика		Показана после перенесенной ПП больным, у которых число лимфоцитов CD4 менее 200 мкл ¹
Препарат первого ряда	ТМП/СМК	ТМП/СМК 1 табл. 80/400 мг/сут или ТМП/СМК 1 табл. 160/800 мг 3 раза в неделю
Препараты резерва	Пентамидин	Пентамидин, ингаляции 300 мг 1 2 раза в месяц
	Дапсон	Дапсон 2 табл. по 50 мг 1 раз в сут
	Дапсон + пириметамин	Дапсон 1 табл. 50 мг 1 раз в сут плюс пириметамин 2 табл. по 25 мг 1 раз в неделю плюс фолиат кальция 2 табл. по 15 мг 1 раз в неделю
	Атоваквон	Атоваквон суспензия 5 мл 2 раза в сут (750 мг 2 раза в сут)

ПП — пневмоцистная пневмония

Применение других препаратов проблематично. Дапсон плохо переносится из-за желудочно-кишечных нарушений и токсичен для костного мозга. Он часто приводит к повышению активности ЛДГ, поэтому при лечении дапсоном активность ЛДГ нельзя использовать для оценки тяжести пневмоцистной пневмонии (Ioannidis, 1996). В двух кооперированных исследованиях атоваквон оказался равным по эффективности ТМП/СМК, дапсону и пентамидину (El-Sadr, 1998; Chan, 1999), и поэтому считается хорошим препаратом резерва для профилактики пневмоцистной пневмонии. В виде суспензии для приема внутрь препарат переносится лучше, чем в таблетках (Rosenberg, 2001). Существенный недостаток длительной профилактики атоваквоном — очень высокая стоимость (около 1000 евро в месяц).

При достаточном восстановлении иммунитета — числе лимфоцитов CD4 более 200 мкл¹ в течение 3 мес — профилактику пневмоцистной пневмонии без всякого риска можно отменить (Schneider, 1999; Weverling, 1999; Lopez 2001; Ledergerber, 2001). У больных с числом лимфоцитов CD4 >200 мкл¹ пневмоцистная пневмония после отмены профилактики развивается редко (Degen, 2002; Mussini, 2003).

Отмена профилактики не только сокращает число побочных эффектов и стоимость лечения, но и позволяет снизить риск появления устойчивых к ТМП/СМК бактерий, которые у ВИЧ-инфицированных выявляются все чаще (Martin, 1999). Повсеместное использование ТМП/СМК повлияло и на чувствительность пневмоцист. Оценка их лекарственной устойчивости ранее был затруднена, так как этот возбудитель за 100 лет после его открытия так и не удалось выделить в культуре. Сегодня устойчивость можно оценить с помощью расшифровки нуклеотидных последовательностей, кодирующих дигидроптероатсинтетазу. Этот фермент играет важную роль в метаболизме многих микроорганизмов и является мишенью сульфаниламидов, в частности СМК и дапсона. Первые мутации гена дигидроптероатсинтетазы были описаны в 1997 г. В недавнем исследовании мутации этого гена были обнаружены в 43% случаев, а мутации гена, кодирующего дигидрофолатредуктазу (мишень ТМП), не обнаружены. Создается впечатление, что в отличие от СМК ТМП не оказывает давления в сторону отбора устойчивых к нему пневмоцист, что подтверждает давно возникшее подозрение о том, что ТМП против пневмоцист не активен (Ma, 1999). Исследования больших групп больных показали, что мутации устойчивости к сульфаниламидам в последние годы существенно участились. Устойчивость статистически значимо коррелирует с длительностью предшествующей профилактики и ее неэффективностью (Helweg-Larsen, 1999; Kazanjian, 2000; Nahimana, 2003).

Нерешенные вопросы

Пока не ясно, должно ли выявление мутаций гена дигидроптероатсинтетазы влиять на лечение пневмоцистной пневмонии или требовать замены препарата (Stein, 2004). В датском исследовании, в которое

вошли 144 больных пневмоцистной пневмонией, мутации гена дигидроптероатсинтетазы коррелировали с более высокой смертностью (Helweg-Larsen, 1999). Однако в США обнаруженная устойчивость была слабой и легко преодолевалась высокими дозами сульфаниламидов (Kazanjan, 2000). Следует подчеркнуть, что исследование чувствительности пневмоциста до сих пор носит экспериментальный характер, его результаты плохо воспроизводимы (Beard, 2004).

Расшифровка пневмоцистного генома позволит выяснить следующий вопрос: весьма вероятно, что причиной пневмоцистной пневмонии может быть заражение новым штаммом, а не реактивация латентной инфекции, как считалось ранее (Stringer, 2002; Nahimana, 2003; Wakefield, 2003). Резервуаром инфекции могут быть ВИЧ-инфицированные с бессимптомным течением инфекции (Wakefield, 2003), ВИЧ-отрицательные лица, получающие глюкокортикоиды (Maskell, 2003), а также больные с клинически выраженной пневмоцистной пневмонией. Однако другие авторы ставят под сомнение передачу пневмоцистной инфекции от человека к человеку (Wohl, 2002). Изоляция больных пневмоцистной пневмонией в настоящее время не обязательна (Thomas, 2004).

Итальянские исследователи несколько раз за последние годы сообщали о влиянии ингибиторов протеазы на пневмоциста *in vitro* и о том, что больные, получающие ВААРТ на основе ИП, лучше защищены от пневмоцистной пневмонии, чем больные, получающие ННИОТ (Atzori, 2003). Однако в крупных исследованиях эти наблюдения пока не подтверждены.

Литература

1. Arasteh K., Heise W., L'age M. Treatment of mild to moderately severe pneumocystis carinii pneumonia with cotrimoxazole versus pentamidine aerosol. *Med Klin* 1990, 85 Suppl 2:260-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=2197535>
2. Atzori C., Clerici M., Trabattini D. et al. Assessment of immune reconstitution to *Pneumocystis carinii* in HIV-1 patients under different highly active antiretroviral therapy regimens. *J Antimicrob Chemother* 2003, 52:276-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12837736>
3. Beard C.B., Roux P., Nevez G. et al. Strain typing methods and molecular epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis* 2004, 10:1729-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=15504257>
4. Benfield T.L., Helweg-Larsen J., Bang D. et al. Prognostic markers of short-term mortality in AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 2001, 119:844-851. <http://amedeo.com/lit.php?id=11243967>
5. Bishop L.R., Kovacs J.A. Quantitation of anti-*Pneumocystis jirovecii* antibodies in healthy persons and immunocompromised patients. *J Infect Dis* 2003, 187: 1844-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792860>
6. Bozzette S.A., Finkelstein D.M., Spector S.A. et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced HIV. *N Engl J Med* 1995, 332:693-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7854375>
7. Bucher H.C., Griffith L., Guyatt G.H., Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997, 15:104-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=9241108>
8. Chan C., Montaner J., Lefebvre E.A. et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis* 1999, 180:369-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395851>
9. Confalonieri M., Calderini E., Terraciano S. et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med* 2002, 28:1233-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12209270>
10. Cruciani M., Marcati P., Malena M. et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002, 20:982-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12412693>
11. Degen O., van Lunzen J., Horstkotte M.A., Sobottka I., Stellbrink H.J. *Pneumocystis carinii* pneumonia after the discontinuation of secondary prophylaxis. *AIDS* 2002, 16:1433-4.
12. DiRienzo A.G., van Der Horst C., Finkelstein D.M. et al. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:89-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=11839141>
13. Edman J.C., Kovacs J.A., Masur H. et al. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 1988, 334:519-522. <http://amedeo.com/lit.php?id=2970013>
14. El-Sadr W.M., Lusk-Hawk R., Yurik T.M. et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 1999, 29:775-783. <http://amedeo.com/lit.php?id=10589887>
15. El-Sadr W.M., Murphy R.L., Yurik T.M. et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. *N Engl J Med* 1998, 339:1889-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=9862944>
16. Fätkenheuer G., Franzen C., Hartmann P. et al. Cystic form of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Dtsch Med Wochenschr* 1997, 122:1441-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9424421>
17. Helweg-Larsen J., Benfield T.L., Eugen-Olsen J., Lundgren J.D., Lundgren B. Effects of mutations in *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene on outcome of AIDS-associated PCP. *Lancet* 1999, 354:1347-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=10533864>
18. Hidalgo A., Falco V., Mauleon S. et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol* 2003, 13:1179-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=12695843>
19. Ioannidis J.P., Cappelleri J.C., Skolnik P.R., Lau J., Sacks H.S. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med* 1996, 156:177-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=8546551>
20. Kazanjan P., Armstrong W., Hossler P.A. et al. *Pneumocystis carinii* mutations are associated with duration of sulfa or sulfone prophylaxis exposure in AIDS patients. *J Infect Dis* 2000, 182:551-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10915088>
21. Ledergerber B., Mocroft A., Reiss P. et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2001, 344:168-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=11188837>

22. Leoung G.S., Stanford J.F., Giordano M.F. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis in HIV-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis* 2001, 184:992-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11574913>
23. Lopez Bernaldo de Quiros J.C., Miro J.M., Pena J.M. et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after HAART in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001, 344:159-67. <http://amedeo.com/lit.php?id=11172138>
24. Ma L., Borio L., Masur H., Kovacs J.A. *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase but not dihydrofolate reductase gene mutations correlate with prior trimethoprim-sulfamethoxazole or dapsone use. *J Inf Dis* 1999, 180:1969-78. <http://amedeo.com/lit.php?id=10558954>
25. Martin J.N., Rose D.A., Hadley W.K. et al. Emergence of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in the AIDS Era. *J Infect Dis* 1999, 180:1809-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=10558935>
26. Maskell N.A., Waine D.J., Lindley A. et al. Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jiroveci* in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax* 2003, 58:594-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12832674>
27. Morris A., Wachter R.M., Luce J., Turner J., Huang L. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 2003, 17:73-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=12478071>
28. Mussini C., Pezzotti P., Antinori A. et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients: a randomized trial by the CIOP Study Group. *Clin Infect Dis* 2003, 36:645-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=12594647>
29. Nahimana A., Rabodonirina M., Zanetti G. et al. Association between a specific pneumocystis jiroveci dihydropteroate synthase mutation and failure of pyrimethamine/sulfadoxine prophylaxis in HIV-positive and -negative patients. *J Infect Dis* 2003, 188:1017-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=14513422>
30. Para M.F., Finkelstein D., Becker S. et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *ACTG 268. AIDS* 2000, 24:337-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=11015150>
31. Rosenberg D.M., McCarthy W., Slavinsky J. et al. Atovaquone suspension for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *AIDS* 2001, 15:211-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216929>
32. Schneider M.M., Borleffs J.C., Stolk R.P., Jaspers C.A., Hoepelman A.I. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with HAART. *Lancet* 1999, 353: 201-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=9923876>
33. Skelly M., Hoffman J., Fabbri M. et al. S-adenosylmethionine concentrations in diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 2003; 361:1267-8.
34. Stein C.R., Poole C., Kazanjian P., Meshnick S.R. Sulfa use, dihydropteroate synthase mutations, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2004, 10:1760-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15504261>
35. Stringer J.R., Beard C.B., Miller R.F., Wakefield A.E. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002, 8:891-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12194762>
36. Thomas C.F. Jr, Limper A.H. *Pneumocystis* pneumonia. *N Engl J Med* 2004, 350: 2487-98.
37. Toma E., Thorne A., Singer J. et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). *Clin Infect Dis* 1998, 27:524-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=9770152>
38. Wakefield A.E., Lindley A.R., Ambrose H.E., Denis C.M., Miller R.F. Limited asymptomatic carriage of pneumocystis jiroveci in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2003, 187: 901-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12660936>
39. Watson J. *Pneumocystis carinii*: where are we now? *J HIV Ther* 2002, 7:8-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=11956498>
40. Weverling G.J., Mocroft A., Ledergerber B., Kirk O. et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of HAART in HIV-1 infection. *Lancet* 1999, 353: 1293-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10218526>
41. Wohl A.R., Simon P., Hu Y.W., Duchin J.S. The role of person-to-person transmission in an epidemiologic study of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 2002, 16:1821-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12218395>

Церебральный токсоплазмоз

Церебральный токсоплазмоз встречается сегодня все реже — с появлением ВААРТ в Европе заболеваемость им сократилась вчетверо (Abgrall, 2001), однако по-прежнему он остается самой важной ОИ с поражением ЦНС у ВИЧ-инфицированных. Сегодня церебральный токсоплазмоз обычно диагностируется у больных, которые не знают о своей ВИЧ-инфекции или не получают регулярной медицинской помощи. Почти всегда он развивается в результате реактивации латентного токсоплазмоза. Возбудитель — внутриклеточный паразит *Toxoplasma gondii*, патогенный для птиц и млекопитающих. В разных странах распространенность токсоплазмоза существенно различается (Porter, 1992; Jones, 1996). В США она относительно низкая, а в Центральной Европе достигает 90%. Токсоплазма обладает тропностью к ЦНС. Поражения других органов (сердца, мышц, печени, кишечника, легких) встречаются крайне редко и обычно обнаруживаются только на аутопсии.

Церебральный токсоплазмоз — угрожающее жизни заболевание, которое трудно лечить. В тяжелых случаях остаются стойкие неврологические нарушения с тяжелой инвалидизацией (гемипарезы). Нередко из-за остаточных дефектов пожизненно остается сниженным порог судорожной готовности. Следует отметить, что из-за персистенции токсоплазмы в головном мозге рецидивы возможны даже через несколько лет.

Клиническая картина

Клиническая картина зависит от локализации очагов. Заболевание может развиваться остро или подостро, с нарастанием симптоматики в течение нескольких дней. Главные симптомы — очаговые неврологические нарушения, включая парезы, нарушения речи и выпадение чувствительности (Porter, 1992). Нередко

заболевание начинается с лихорадочного психосиндрома со спутанностью сознания. Нередко первым и поначалу единственным проявлением инфекции бывает эпилептический припадок. Характерный симптом, который должен навести на мысль о церебральном токсоплазмозе — головная боль на фоне лихорадки или субфебрильной температуры. Менингеальные симптомы встречаются реже. У больных с восстановлением иммунитета на фоне ВААРТ описаны атипичные проявления церебрального токсоплазмоза (Ghosn, 2003).

Очень редкое, но важное проявление токсоплазмоза — хориоретинит. Он протекает с нарушениями зрения, может развиваться вместе с поражением головного мозга или изолированно; его необходимо дифференцировать с цитомегаловирусным ретинитом (Rodgers, 1996).

Диагностика

Церебральный токсоплазмоз крайне редко развивается при числе лимфоцитов CD4 более 100 мкл¹ (Bossi, 1998). У каждого больного с числом лимфоцитов CD4 ниже 100 мкл¹ появление очаговой неврологической симптоматики или эпилептических припадков служит показанием к безотлагательной КТ или МРТ головы (откладывать обследование даже на неделю не позволительно!). МРТ предпочтительнее, чем КТ, так как лучше выявляет очаги. Примерно с равной частотой выявляются единичный очаг, несколько очагов (2–5) и множество очагов. Примерно в 9 из 10 случаев вокруг очагов обнаруживается кольцевидное усиление контраста, которому нередко сопутствует отек. Иногда обнаруживаются кровоизлияния.

Церебральный токсоплазмоз — наиболее вероятный диагноз при любых очаговых изменениях в головном мозге, выявленных методами лучевой диагностики. В дифференциальной диагностике наибольшее значение имеет «атипичный» церебральный токсоплазмоз. Чем больше очагов, тем вероятнее диагноз токсоплазмоза. Однако методами лучевой диагностики отличить токсоплазмоз от бактериального абсцесса или лимфомы ЦНС не всегда просто. Дифференциальный диагноз включает также такие редкие заболевания как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, инфаркт, туберкулема и криптококкома головного мозга. Следует исключить и заболевания, не связанные со СПИДом — такие как опухоли головного мозга и сосудистые заболевания.

При подозрении на токсоплазмоз, прежде чем прибегать к биопсии головного мозга, нужно назначить пробное лечение: если будет ответ на него, диагноз можно считать подтвержденным. В СМЖ обычно обнаруживается умеренный цитоз и немного повышенный уровень белка, однако если МРТ или КТ показали характерную картину (несколько очагов с усилением контраста) исследование СМЖ можно не проводить. Исследование СМЖ на токсоплазму с помощью ПЦР, по нашему опыту, себя не оправдывает, так как часто дает ложноотрицательные результаты.

Обязательно нужно провести серологическое исследование на токсоплазмоз. IgG антитела обнаруживаются у 97% больных церебральным токсоплазмозом, поэтому при отрицательном результате следует повторить исследование в другой лаборатории, и если отрицательный результат подтвердится, диагноз токсоплазмоза становится маловероятным. Ряд специалистов используют высокие и нарастающие титры IgG как диагностические критерии (Derouin, 1996), однако обоснованность такого подхода не доказана. IgM выявляются редко, поэтому исследование на эти антитела обычно бесполезно. Исследование крови с помощью ПЦР также имеет небольшое клиническое значение (обзор: Bretagne, 2003).

Лечение

Лечить церебральный токсоплазмоз не просто. Обычно применяемые комбинации препаратов как правило эффективны (убедительных данных об устойчивости к ним нет), однако по крайней мере у половины больных лечение приходится менять — по большей части из-за аллергии на препараты. Сульфадиазин и клиндамицин в комбинации с пириметамином примерно равны по активности (Dannemann, 1992). Однако в крупном европейском исследовании сульфадиазин оказался немного эффективнее (Katlama, 1996). Начиная с самой первой публикации (Lerport, 1988) лечение пириметамином рекомендуется в первые дни начинать с насыщающей дозы, однако сравнительных данных, которые бы обосновали такую рекомендацию, нет.

Из-за миелотоксичности сульфаниламидов и пириметамин, который подавляет переход фолиевой кислоты в фолиат, с самого начала лечения необходимо назначить фолиат кальция (к сожалению, препарат стоит дорого). Фолиевая кислота стоит дешево, но не эффективна, так как в присутствии пириметамин не может перейти в фолиат (Luft, 2000).

Пероральную антимикробную терапию мы рекомендуем начинать с сульфадиазина и пириметамин. При аллергии к сульфаниламидам вместо сульфадиазина следует назначить клиндамицин внутрь или в/в.

Больным с нарушениями сознания клиндамицин назначают в/в (хотя бы потому, что они не могут принимать его внутрь). Однако из-за высокой частоты аллергии к сульфадиазину многие специалисты вообще возражают против его применения. С другой стороны, при лечении клиндамицином тоже возможны проблемы — псевдомембранозный колит (его нужно исключать в случае упорной диареи).

При аллергии или непереносимости сульфаниламидов и клиндамицина можно использовать атоваквон с пириметамином (Chirgwin, 2002). Хорошие результаты также описаны при в/в введении ТМП/СМК в тех же дозах, что и для лечения пневмоцистной пневмонии (Canessa, 1992). Альтернативой может быть также комбинация азитромицина с пириметамином (Bosch-Driessen, 2002), однако данных о ее эффективности очень мало.

Лечение продолжают 4–6 недель, при использовании менее активных резервных схем терапии — и дольше. Часто состояние улучшается уже в первые дни лечения. Даже в этих случаях контрольную МРТ следует проводить не раньше, чем через 2 недели. Значительная регрессия очагов зачастую становится заметной лишь через 4 недели. При повышении внутричерепного давления или выраженном отеке назначают глюкокортикоиды (дексаметазон 8 мг каждые 6–8 ч). В связи с риском аспергиллеза глюкокортикоиды следует назначать лишь на короткий срок. Какие бы препараты не использовались, в первое время не реже 3 раз в неделю нужно проводить анализ крови, определять уровень глюкозы, активность аминотрансфераз и показатели функции почек. На поддерживающую терапию низкими дозами препаратов нужно переходить только тогда, когда очаги уменьшатся в размерах на 75% или более.

Профилактика

Лица, у которых нет IgG-антител к токсоплазме, в целях первичной профилактики не должны употреблять сырое и полусырое мясо (говядину, баранину, свинину, дичь). Несмотря на широко распространенное мнение о том, что ВИЧ-инфицированные рискуют заразиться токсоплазмозом при простых контактах с кошками (они являются окончательным хозяином *Toxoplasma gondii*), доказательств этому пока нет. Единственное серьезное исследование по этому вопросу не подтвердило повышенный риск токсоплазмоза у владельцев кошек (Wallace, 1993). Тем не менее строгое соблюдение гигиены обязательно (чистку кошачьего лотка нужно проводить только в перчатках; подробнее см. Kaplan, 2002).

Всем ВИЧ-инфицированным, у которых есть IgG к токсоплазме, а число лимфоцитов CD4 менее 100 мкл^{-1} , показана первичная медикаментозная профилактика. Препарат выбора — ТМП/СМК. При аллергии к нему можно провести десенсибилизацию (см. раздел про пневмоцистную пневмонию). Вместо ТМП/СМК можно использовать дапсон в комбинации с пириметамином или без него (в последнем случае дапсон назначают в высокой дозе). При повышении числа лимфоцитов CD4, если оно в течение трех или более месяцев будет превышать 200 мкл^{-1} , профилактику можно отменить.

Больные с церебральным токсоплазмозом, у которых число лимфоцитов CD4 остается низким, нуждаются в пожизненной поддерживающей терапии, так как без нее почти всегда возникают рецидивы. Обычно назначают половинную дозу препарата от применявшейся для лечения (Podzamczek, 2000). Клиндамицин не проникает через нормальный гематоэнцефалический барьер, поэтому менее желателен (Luft, 2000). ТМП/СМК для вторичной профилактики менее активен, но используется благодаря удобству применения. Дозы ТМП/СМК должны быть выше, чем при пневмоцистной пневмонии (Ribera, 1999; Duval, 2004). При восстановлении иммунитета (если число лимфоцитов CD4 превышает 200 мкл^{-1} более 6 мес) вторичную профилактику можно отменить.

По возможности перед этим следует провести контрольную МРТ. Если есть усиление контраста, существует риск рецидива инфекции даже спустя годы. Мы наблюдали рецидив, развившийся через 5 лет, несмотря на то, что число лимфоцитов CD4 составляло около 200 мкл^{-1} .

Этот и другие случаи (Stout, 2002; Ghosn, 2003) показывают, что число лимфоцитов CD4 на фоне ВААРТ не всегда отражает состояние токсоплазмаспецифического иммунного ответа. Поэтому в последние годы было приложено немало усилий для уточнения иммунного ответа с помощью иммуноферментного анализа ELISPOT. Исследования показали, что на фоне ВААРТ токсоплазмаспецифический иммунный ответ остается слабым примерно у 10–20% больных несмотря на достаточно высокое число лимфоцитов CD4 (Fournier, 2001; Miro, 2003). Возможно, в будущем метод ELISPOT будет использоваться для определения риска рецидива и показаний к вторичной профилактике токсоплазмоза у больных с относительно высоким числом лимфоцитов CD4.

Таблица 3. Лечение и профилактика церебрального токсоплазмоза

Лечение		Длительность: не менее 4 недель
Схема первого ряда	Сульфадиазин+ пириметамин	Сульфадиазин 2-3 табл. по 500 мг 4 раз в сут плюс пириметамин 2 табл. по 25 мг 2 раза в сут (в течение 3 сут, затем в половинной дозе) плюс фолинат кальция 3 табл. по 15 мг в неделю
Схема первого ряда	Клиндамицин + пириметамин	Клиндамицин 1 ампула 600 мг в/в 4 раз в сут или 1 табл. 600 мг 4 раз в сут плюс пириметамин 2 табл. по 25 мг 2 раза в сут (в течение 3 сут, затем в половинной дозе) плюс фолинат кальция 3 табл. по 15 мг в неделю
Резервная схема	Атоваквон + пириметамин	Атоваквон, суспензия 10 мл 2 раза в сут (1500 мг 2 раза в сут) плюс пириметамин 2 табл. по 25 мг 2 раза в сут (в течение 3 сут, затем в половинной дозе) плюс фолинат кальция 3 табл. по 15 мг в неделю
Поддерживающая терапия (вторичная профилактика)		
	См. лечение	Половинная доза от дозы для лечения. Отменить, когда число лимфоцитов CD4 будет $> 200 \text{ мкл}^{-1}$ > 6 мес (если на МРТ норма или нет усиления контраста)
	ТМП/CMK	ТМП/CMK 1 табл. 160/800 мг 1 раз в сутки
Первичная профилактика		
Стандартная схема	ТМП/CMK	ТМП/CMK 1 табл. 80/400 мг 1 раз в сутки
Резервная схема	Дапсон	Дапсон 2 табл. по 50 мг 1 раз в сутки
Резервная схема	Дапсон + пириметамин	Дапсон 1 табл. 50 мг 1 раз в сут плюс пириметамин 2 табл. по 25 мг 1 раз в неделю плюс фолинат кальция 2 табл. по 15 мг 1 раз в неделю

Литература

1. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients before and during the HAART era. Clin Infect Dis 2001, 33: 1747-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=11595976>
2. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttrop-Schulten MS. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. Am J Ophthalmol 2002, 134:34-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095805>
3. Bossi P, Caumes E, Astagneau P, et al. Epidemiologic characteristics of cerebral toxoplasmosis in 399 HIV-infected patients followed between 1983 and 1994. Rev Med Interne 1998, 19:313-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9775164>
4. Bretagne S. Molecular diagnostics in clinical parasitology and mycology: limits of the current polymerase chain reaction (PCR) assays and interest of the real-time PCR assays. Clin Microbiol Infect 2003, 9:505-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=12848725>
5. Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997, 15:104-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=9241108>
6. Canessa A, Del Bono V, De Leo P, Piersantelli N, Terragna A. Cotrimoxazole therapy of toxoplasma gondii encephalitis in AIDS patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992, 11:125-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=1396726>
7. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: ACTG 237/ANRS 039 Study. Clin Infect Dis 2002, 34:1243-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11941551>
8. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992, 116:33-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=1727093>
9. Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of Toxoplasma gondii antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. AIDS 1996, 10:1521-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=8931787>
10. Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2004, 18:1342-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15362670>
11. Fournier S, Rabian C, Alberti C, et al. Immune recovery under highly active antiretroviral therapy is associated with restoration of lymphocyte proliferation and interferon- γ production in the presence of toxoplasma gondii antigens. J Inf Dis 2001, 183:1586-1591. <http://amedeo.com/lit.php?id=11343206>
12. Ghosn J, Paris L, Ajzenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. Clin Infect Dis 2003, 37:112-114. <http://amedeo.com/lit.php?id=13130422>
13. Girard PM, Landman R, Gaubebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. N Engl J Med 1993, 328:1514-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=8479488>
14. Jones JL, Hanson DL, Chu SY, et al. Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends. AIDS 1996, 10:1393-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=8902069>
15. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996, 22:268-75. <http://amedeo.com/lit.php?id=8838183>
16. Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the AIDS. Efficacy of long-term continuous therapy. Am J Med 1988, 84:94-100. <http://amedeo.com/lit.php?id=3337134>

17. Luft BJ, Chua A. Central Nervous System Toxoplasmosis in HIV. Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2000, 2:358-362. <http://amedeo.com/lit.php?id=11095878>
18. Miro JM, Lejeune M, Claramonte X. Timing of reconstitution of toxoplasma gondii-specific T-cell responses in AIDS patients with acute toxoplasmic encephalitis after starting HAART: A prospective multi-center longitudinal study. Abstract 796, 10th CROI 2003, Boston, USA.
19. Podzamczar D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19:89-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10746493>
20. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the AIDS. *N Engl J Med* 1992, 327:1643-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=1359410>
21. Ribera E, Fernandez-Sola A, Juste C, et al. Comparison of high and low doses of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999, 29:1461-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10585796>
22. Rodgers CA, Harris JR. Ocular toxoplasmosis in HIV infection. *Int J STD AIDS* 1996, 7:307-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=8894817>
23. Ruf B, Schurmann D, Bergmann F, et al. Efficacy of pyrimethamine/sulfadoxine in the prevention of toxoplasmic encephalitis relapses and pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993, 12:325-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=8354297>
24. Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002, 35:37-39. <http://amedeo.com/lit.php?id=12145740>
25. Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis. *Am J Med* 1993, 95:573-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=8018144>
26. Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. *JAMA* 1993, 269:76-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=8416410>
27. Weigel HM, de Vries E, Regez RM, et al. Cotrimoxazole is effective as primary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients: a case control study. *Scand J Infect Dis* 1997, 29:499-502. <http://amedeo.com/lit.php?id=9435040>

Цитомегаловирусный ретинит

Цитомегаловирусная инфекция распространена повсеместно. В Германии доля серопозитивных к цитомегаловирусу (ЦМВ) составляет 50-70%, а среди гомосексуалистов — более 90%. При тяжелом иммунодефиците (числе лимфоцитов CD4 менее 50 мкл⁻¹) реактивация цитомегаловирусной инфекции может привести к ретиниту. В прошлом цитомегаловирусный ретинит у больных СПИДом встречался часто и приводил к слепоте почти в 30% случаев. Сегодня ретинит развивается в основном у больных, которые не получали АРТ, и нередко бывает первым диагностированным проявлением ВИЧ-инфекции (Jacobson, 2000). Воспалительный цитомегаловирусный ретинит встречается также у больных с синдромом восстановления иммунитета, обычно в сочетании с тяжелым эндофтальмитом. Без своевременной диагностики и лечения ЦМВ-ретинит приводит к потере зрения. Почти всегда нарушения зрения обусловлены необратимыми органическими изменениями в глазу, которые сохраняются даже при правильном лечении. В связи с этим ЦМВ-ретинит остается опасным заболеванием даже после появления ВААРТ (Goldberg, 2003).

Другие проявления диссеминированной ЦМВ-инфекции встречаются редко (они составляют около 15% случаев). Возможно поражение любого органа, чаще встречаются пневмония, язвенный эзофагит, колит и энцефалит; описаны также случаи синусита (Jutte, 2001). Клиническая картина зависит от локализации инфекции. Нередко диагноз поставить трудно, иногда это можно сделать только с помощью биопсии (Goodgame, 1993). Данных о лечении этих инфекций недостаточно, обычно назначают такую же системную терапию, как при ЦМВ-ретините (Whitley, 1998).

Клиническая картина

При любом остром и подостром нарушении зрения — например, нечеткости или появлении плавающих пятен, особенно в одном глазу — нужно провести немедленное (в тот же день!) офтальмологическое обследование. Клинически выраженный ЦМВ-ретинит — это неотложная ситуация: если в поле зрения появилось черное пятно, оно останется навсегда. Лечение может предотвратить дальнейшее ухудшение зрения, но устранить уже возникшие дефекты не способно.

Боль в глазу, жжение, слезотечение и раздражение конъюнктивы для ЦМВ-ретинита не характерны. Часто возникают общие симптомы, такие как лихорадка и потеря веса.

Диагностика

Диагноз ставится при осмотре глазного дна — при выявлении беловатых экссудатов, как правило на периферии сетчатки. Диагностика во многом зависит от опыта офтальмолога, а поскольку инфекция сегодня встречается редко, зачастую возникают затруднения. Если офтальмолог затрудняется с заключением, можно назначить больному ганцикловир внутрь и направить в центральную клинику, в которой есть офтальмолог, специализирующийся на лечении ВИЧ-инфицированных.

Если число лимфоцитов CD4 выше 100 мкл¹, ЦМВ-ретинит почти исключается, и нужно предполагать другие вирусные инфекции (вызванные вирусом простого герпеса, вирусом varicella-zoster), а также нейросифилис. При выраженном иммунодефиците и числе лимфоцитов CD4 менее 100 мкл¹ первое место в дифференциальной диагностике занимает токсоплазменный хориоретинит. Поэтому, чтобы уменьшить риск неверного диагноза, офтальмологу важно знать иммунный статус больного. Цитомегаловирусные изменения сетчатки нужно также дифференцировать с ватообразными изменениями, которые нередко обнаруживаются у ВИЧ-инфицированных с высокой вирусной нагрузкой. Множественные мелкие очаги без кровоизлияний и экссудатов почти никогда не встречаются при ЦМВ-ретините и почти всегда оказываются ватообразными изменениями. Двусторонний ЦМВ-ретинит также почти не встречается. Эндофталмит развивается редко, за исключением больных с синдромом восстановления иммунитета.

Серологические исследования при ЦМВ-инфекции обычно бесполезны (IgG есть почти всегда, IgM не показательны). В диагностике больше помогают ПЦР на ЦМВ и исследование крови на антиген pp65 для выявления антител к ЦМВ-специфическому фосфопротеину. При отрицательных результатах этих исследований ЦМВ-ретинит и рецидив инфекции маловероятны. Чем выше количество ЦМВ в крови, тем выше риск клинически выраженной инфекции. У больных с положительной ПЦР на ЦМВ риск заболевания повышен в 3–5 раз (Casado, 1999; Nokta, 2002), а прогноз хуже (Deayton, 2004).

Как и при токсоплазмозе в последние годы предпринимаются усилия для более точной оценки антиген-специфического иммунного ответа (Jacobsen, 2004), однако в широкую практику эти исследования пока не вошли.

Лечение

Лечение цитомегаловирусного ретинита нужно всегда начинать быстро и контролировать его регулярным осмотром глазного дна (сначала 1 раз в неделю; желательно фотографировать глазное дно). Первый этап лечения продолжают 2–3 недели — до рубцевания очагов. Инфекционист, занимающийся лечением ВИЧ-инфекции, и офтальмолог должны тесно сотрудничать, особенно на первом этапе лечения. После рубцевания очагов дозу препарата снижают и переходят на поддерживающее лечение.

За последние годы лечение ЦМВ-инфекции значительно продвинулось вперед. Были лицензированы новые препараты. Большие перемены произошли с появлением валганцикловира для приема внутрь. Многие прежние рекомендации, для разработки которых потребовалось немало усилий, сегодня уже утратили свое значение.

Появление ВААРТ существенно улучшило прогноз. Поэтому у всех больных с ЦМВ-ретинитом нужно начинать ВААРТ как можно скорее. На фоне ВААРТ может восстановиться ЦМВ-специфический иммунный ответ (Komandour, 1998), благодаря этому даже без специфической терапии в течение нескольких недель может исчезнуть (Deayton, 1999; O'Sullivan, 1999). Однако, если ретинит уже развился, нужно безотлагательно начинать его лечение, так как восстановление иммунитета может занять несколько месяцев.

Системная терапия

Валганцикловир — это препарат-предшественник ганцикловира с хорошей всасываемостью при приеме внутрь. В рандомизированном исследовании (Martin, 2002), в которое вошли 160 больных с ретинитом, получены впечатляющие результаты: валганцикловир в таблетках был столь же эффективен как ганцикловир в/в. Профиль токсичности у обоих препаратов примерно одинаков (за исключением более частого при приеме валганцикловира поноса), поэтому при лечении валганцикловиром требуется столь же частое проведение анализа крови, как и при инфузиях ганцикловира. Мы тоже получили хорошие результаты при использовании валганцикловира. Не только ганцикловир, но и другие препараты для системной терапии во многом утратили свое значение и применяются только при рецидивах ЦМВ-ретинита.

При непереносимости ганцикловира или устойчивости к нему (Drew, 1999) можно использовать фоскарнет — препарат, который несколько лет был незаменимым в лечении ЦМВ-инфекции. Недостатки фоскарнета — необходимость ежедневных инфузий препарата, нефротоксичность и очень болезненные язвы на половом члене. При лечении фоскарнетом необходима инфузионная терапия.

В последние годы стали чаще использовать цидофовир благодаря большому периоду полувыведения, однако сравнительных данных о его эффективности нет (Berenguer, 2000). В первой фазе испытаний показан хороший эффект цидофовира в комбинации с ганцикловиром внутрь (Jacobson, 1999), однако преимущества, связанные с большим периодом полувыведения, (препарат можно вводить 1 раз в неделю) сводятся на нет значительной нефротоксичностью препарата (Plosker, 1999). Несмотря на строгое соблюдение режима инфузионной терапии уровень креатинина повышался почти у каждого второго больного

(см. раздел «Препараты») Монотерапия ганцикловиром для приема внутрь больше не используется из-за его низкой биодоступности.

Ожидается, что скоро появятся новые препараты для лечения ЦМВ-инфекции, в частности 1263W94 (марибавир). У ВИЧ-инфицированных ЦМВ-ретинит стал редкостью, однако в трансплантологии ЦМВ-инфекция по-прежнему создает много проблем и создает насущную необходимость в появлении новых препаратов с меньшими побочными эффектами.

Анализ трех крупных исследований за 1990–1997 гг. показал, что дополнительное назначение больным с цитомегаловирусным ретинитом Г-КСФ (филграстима) улучшало выживаемость. В частности, сократилась частота бактериальных инфекций. Однако объяснений этому эффекту не найдено даже при тщательном анализе. Сегодня лечение филграстимом в целом не рекомендуется (Davidson, 2002).

Местное лечение

Для местного лечения ЦМВ-ретинита предложено несколько методов (обзор: Smith, 1998). В руках опытного офтальмолога эти методы безопасны и редко дают осложнения (инфекции, кровотечения), однако у них есть и недостатки. Ежедневные инъекции ганцикловира или фоскарнета в стекловидное тело, и имплантация твердых лекарственных форм с заменой каждые 6–9 мес (Vitrasert™) не предотвращают ретинита во втором глазу и внеглазных очагов инфекции (Martin, 1999). То же самое относится и к фомивирсену (Vitravene™) — антисмысловому олигонуклеотиду для инъекций в стекловидное тело, который очень эффективен и против полирезистентных штаммов ЦМВ (Perry, 1999). С появлением ВААРТ и валганцикловира значимость местной терапии уменьшилась, и некоторые местные препараты в продажу больше не поступают.

Профилактика

Несмотря на проведение проспективных исследований вопрос первичной профилактики пока не решен. Эффективной вакцины нет. Поэтому лучшим методом профилактики у больных с числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл¹ остается осмотр глазного дна раз в 3 месяца (по мере восстановления иммунитета осмотры можно проводить реже). У больных с тяжелым иммунодефицитом осмотр глазного дна необходимо проводить перед началом ВААРТ, чтобы выявить небольшие очаги, которые в случае восстановления иммунитета могут проявиться тяжелым воспалением.

Первый этап лечения продолжают не менее трех недель. При рубцевании очагов переходят на поддерживающую терапию меньшими дозами. Хорошие результаты дает валганцикловир внутрь, получены первые данные о его пригодности для длительной терапии (Lalezari, 2002). Однако этот препарат очень дорогой (три недели первого этапа лечения обойдутся примерно в 4500 евро), и столь же токсичен для костного мозга, как и ганцикловир в инфузиях.

В связи с этим поддерживающую терапию рекомендуется при первой возможности отменять (MacDonald, 1998; Tural, 1998; Jouan, 2001), при условии тщательного офтальмологического наблюдения. Согласно принятым в США рекомендациям, отменять поддерживающую терапию нужно не раньше, чем через 6 мес, при условии, что число лимфоцитов CD4 возросло до 100–150 мкл¹. Однако мы успешно отменяли ганцикловир и при меньшем числе лимфоцитов CD4, если с помощью ПЦР ВИЧ и ЦМВ в крови не определялись. Одно исследование показало, что у больных, которые получали ВААРТ и поддерживающую терапию 18 мес, отмена ганцикловира может быть безопасной при числе лимфоцитов CD4 более 75 мкл¹ (Jouan, 2001).

Таблица 4. Лечение и профилактика ЦМВ-ретинита

Лечение (первый этап)		Длительность: не менее 3 недель
Препарат выбора	Валганцикловир	Валганцикловир (Valcyte®) 2 табл. по 450 мг 2 раза в сут
Препарат резерва	Ганцикловир	Ганцикловир 5 мг/кг в/в 2 раза в сут
Препарат резерва	Фоскарнет	Фоскарнет 90 мг/кг в/в 2 раза в сут
Препарат резерва	Ганцикловир + фоскарнет	Половинные дозы от указанных выше
Поддерживающая терапия		Отменить при числе лимфоцитов CD4 > 100–150 мкл в течение > 6 мес
Препарат выбора	Валганцикловир	Валганцикловир (Valcyte®) 1 табл. 450 мг 2 раза в сут
Препарат резерва	Фоскарнет	Фоскарнет 120 мг/кг в/в 1 раз в сут 5 дней в неделю
Препарат резерва	Цидофовир	Цидофовир 5 мг/кг в/в 1 раз в сут каждые 14 сут (плюс пробенецид и инфузионная терапия по протоколу, см. раздел «Препараты»)
Первичная профилактика		Не рекомендуется

Литература

1. Berenguer J, Mallolas J, and the Spanish Cidofovir Study Group. Intravenous cidofovir for compassionate use in AIDS Patients with cytomegalovirus retinitis. *Clin Inf Dis* 2000, 30: 182-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=10619750>
2. Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, et al. Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. *AIDS* 1999, 13:1497-1502. <http://amedeo.com/lit.php?id=10465073>
3. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. *AIDS* 2002; 16: 757-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964532>
4. Deayton J, Mocroft A, Wilson P, et al. Loss of cytomegalovirus viraemia following HAART in the absence of specific anti-CMV therapy. *AIDS* 1999, 13:1203-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10416523>
5. Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, et al. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 2004, 363:2116-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=15220032>
6. Drew WL, Stempien MJ, Andrews J, et al. Cytomegalovirus (CMV) resistance in patients with CMV retinitis and AIDS treated with oral or intravenous ganciclovir. *J Infect Dis* 1999, 179:1352-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10228054>
7. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993, 119:924-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=8215005>
8. Goldberg DE, Wang H, Azen SP, Freeman WR. Long term visual outcome of patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:853-5.
9. Jacobson MA, Stanley H, Holtzer C, et al. Natural history and outcome of new AIDS-related cytomegalovirus retinitis in the era of HAART. *Clin Inf Dis* 2000, 30:231-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=10619774>
10. Jacobson MA, Maecker HT, Orr PL, et al. Results of a cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+/interferon- gamma+ cytokine flow cytometry assay correlate with clinical evidence of protective immunity in patients with AIDS with CMV retinitis. *J Infect Dis* 2004, 189:1362-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15073672>
11. Jacobson MA, Wilson S, Stanley H, et al. Phase I study of combination therapy with intravenous cidofovir and oral ganciclovir for CMV retinitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1999, 28:528-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=10194072>
12. Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2001, 15: 23-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11192865>
13. Jutte A, Fätkenheuer G, Hell K, Salzberger B. CMV sinusitis as the initial manifestation of AIDS. *HIV Med* 2000, 1:123-4.
14. Komanduri KV, Viswanathan MH, Wieder ED, et al. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and HAART in individuals infected with HIV-1. *Nature Med* 1998, 8:953-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9701250>
15. Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 30:392-400. <http://amedeo.com/lit.php?id=12138345>
16. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, et al. Lack of reactivation of CMV retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4+ T cells in response to HAART. *J Infect Dis* 1998, 177:1182-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9593001>
17. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1999, 340:1063-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=10194235>
18. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002, 346:1119-26. <http://amedeo.com/lit.php?id=11948271>
19. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis. Studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the ACTG. *Am J Ophthalmol* 1997;124:141-57. <http://amedeo.com/lit.php?id=9262538>
20. Nokta MA, Holland F, De Gruttola V, et al. Cytomegalovirus polymerase chain reaction profiles in individuals with advanced HIV infection: relationship to CMV disease. *J Infect Dis* 2002, 185:1717-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=12085316>
21. O'Sullivan CE, Drew WL, McMullen DJ, et al. Decrease of cytomegalovirus replication in HIV infected-patients after treatment with HAART. *J Infect Dis* 1999, 180:847-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10438377>
22. Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. *Drugs* 1999, 57:375-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10193689>
23. Plosker GL, Noble S. Cidofovir: a review of its use in cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Drugs* 1999, 58:325-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=10473024>
24. Smith CL. Local therapy for cytomegalovirus retinitis. *Ann Pharmacother* 1998, 32:248-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=9496411>
25. Tural C, Romeu J, Sirera G, et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 1998, 177: 1080-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=9534987>
26. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. *Arch Intern Med* 1998, 158:957-69. <http://amedeo.com/lit.php?id=9588429>

Кандидоз

Кандидоз — инфекция, вызываемая дрожжевыми грибами рода *Candida*. Из 150 известных на сегодня видов *Candida* для человека патогенны 20. Большинство случаев кандидоза вызывает *C. albicans*, другие виды, в частности *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, обнаруживаются редко, но вызванные ими инфекции могут хуже поддаваться лечению азолами. Хотя наибольшие опасения вызывает устойчивость к азолам со стороны *C. albicans*, к настоящему времени проблемы она не представляет (Sanglard 2002).

Кандидоз кожи и слизистых всегда свидетельствует об иммунодефиците, и может быть показанием к началу ВААРТ даже при хорошем иммунном статусе. Кандидоз пищевода и полости рта часто предшествует другим ОИ. Особенно должна насторожить лихорадка, которая для кандидоза не типична. Если иммунный статус хороший, у кандидоза полости рта могут быть другие причины, алкоголизм и прием глюкокортикоидов — лишь две из них. Помимо кандидоза ротоглотки и пищевода часто встречается вагинит. Кандидемия у ВИЧ-инфицированных встречается редко, даже при тяжелом иммунодефиците.

Клиническая картина

Обычно поражается ротоглотка, характерны нарушения вкуса и жжение языка. Диагноз подтверждают белые легко снимающиеся налеты на слизистой щек, миндалинах, мягком небе и языке. Изолированное поражение языка встречается редко. Иногда встречается атрофический кандидоз, который проявляется только гиперемией слизистой.

Кандидозный эзофагит обычно сочетается с поражением ротоглотки, однако в трети бывает изолированным. Нередко больные предъявляют жалобы на дисфагию (прием жидкости не вызывает трудностей, но пища застревает в пищеводе), а также на боль за грудиной. Некоторые больные жалуются на тошноту, рвота возникает редко.

Диагностика

Кандидоз полости рта можно диагностировать по клинической картине. Исследование мазков не обязательно. Выделение возбудителя в посеве и определение его чувствительности рекомендуются только при неэффективности итраконазола или флуконазола. Кандидоз полости рта нужно дифференцировать с волосистой лейкоплакией рта, для которой характерны белые «лохматые» бляшки по краям языка, которые не удаляются шпателем. Возбудителем волосистой лейкоплакии рта служат не грибы, а вирус Эпштейна-Барр. Это заболевание безвредно и не требует лечения, но является важным маркером ВИЧ-инфекции.

Предварительный диагноз кандидозного эзофагита тоже можно поставить по клинической картине. Эмпирическое лечение флуконазолом снижает затраты на диагностику и лечение (Wilcox, 1996). Эзофагогастроскопия показана только при сохранении жалоб. Для дифференциальной диагностики устойчивого к флуконазолу кандидозного эзофагита с герпетическим и ЦМВ-эзофагитом проводят биопсию. Серологические реакции на антитела и антигены этих возбудителей не требуются.

Лечение

У больных с относительно хорошим иммунным статусом, у которых кандидоз развился впервые, лечение можно начать с местных препаратов. Однако обычно требуется системная терапия, она более эффективна и вызывает более длительные ремиссии (Pons, 1997). Препарат выбора — флуконазол; обычно достаточно принимать препарат внутрь в течение недели (Sangeorzan, 1994). Если симптомы сохраняются более недели, рекомендуется провести посев и повторный недельный курс флуконазола в дозе 800 мг/сут.

Итраконазол следует назначать только при неэффективности повторного курса флуконазола или выявлении штаммов *Candida*, не относящихся к виду *C. albicans*. Итраконазол эффективен примерно в двух третях случаев (Saag, 1997). Хотя суспензия итраконазола по эффективности равна флуконазолу (Graybill, 1998), мы рекомендуем использовать ее только при неэффективности флуконазола, так как уровень итраконазола в плазме непредсказуем, и существует риск множества лекарственных взаимодействий.

В последние годы появилось несколько новых перспективных противогрибковых препаратов. Эти препараты следует назначать только при доказанной устойчивости возбудителя к флуконазолу. Вориконазол, по-видимому, столь же эффективен как флуконазол, но хуже переносится (Ruhnke, 1997; Ally, 2001). Как и амфотерицин В его можно использовать для лечения микозов, устойчивых сразу к нескольким азолам. Каспофунгин и микафунгин — два противогрибковых средства из нового класса эхинокандинов — также обладают хорошей активностью (Keating, 2001; Villanueva, 2001; Arathoon, 2002; de Wet, 2004). Оба препарата можно вводить только в/в, по эффективности и переносимости в рандомизированных исследованиях у больных с кандидозным эзофагитом они были равны флуконазолу для в/в введения (Villanueva, 2001; de Wet, 2004).

При развитии микозов, особенно вызванных полирезистентными штаммами, следует начинать ВААРТ, так как при достаточном восстановлении иммунитета грибковые инфекции обычно проходят (Ruhnke, 2000).

Профилактика

По имеющимся на сегодня данным, медикаментозная профилактика кандидоза не улучшает выживаемости ВИЧ-инфицированных (McKinsey, 1999; Rex, 2000). Учитывая, что длительный прием противогрибковых препаратов стоит дорого и несет риск лекарственной устойчивости и отбора видов *Candida*, не относящихся к *albicans* (Vasquez, 2001), мы не рекомендуем назначать профилактику кандидоза. Однако при каждом визите больного с иммунодефицитом следует осматривать полость рта.

Таблица 5. Лечение и профилактика кандидоза

Лечение		Длительность: 5-10 сут
Легкие случаи	Местно	Например, амфотерицин В по 1 таблетке 4 раза в сутки или нистатин, суспензия, 1 мл 4 раза в сутки
Препарат выбора	Флуконазол	Флуконазол 1 капсула 100 мг 1 раз в сутки при кандидозе полости рта. Флуконазол 1 капсула 200 мг 1 раз в сутки при кандидозном эзофагите. (В каждом случае в первый день лечения дозу удвоить)
Препарат резерва	Итраконазол	Итраконазол 1-2 капсулы по 100 мг 2 раза в сут или итраконазол суспензия 10-20 мл 2 раза в сутки (1 мл = 10 мг)
Профилактика		Не рекомендуется

Литература

1. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2001, 33:1447-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=11577374>
2. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:451-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796357>
3. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. Clin Infect Dis 2004, 39:842-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472817>
4. Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. Am J Med 1998, 104:33-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9528717>
5. Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. Drugs 2001, 61:1121-9; discussion 1130-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11465873>
6. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. Clin Infect Dis 1999, 28:1049-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=10452633>
7. Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. Clin Infect Dis 1997, 24:1204-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9195083>
8. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000, 30:662-78. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770728>
9. Ruhnke M, Adler A, Muller FM. Clearance of a fluconazole-resistant *Candida albicans* strain after switching antifungal therapy and initiation of triple therapy for HIV infection. Clin Microbiol Infect 2000, 6:220-3.
10. Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with HIV infection. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:575-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9055995>
11. Saag MS, Fessel WJ, Kaufman CA, et al. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. AIDS Res Hum Retroviruses 1999, 15:1413-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10555103>
12. Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. Am J Med 1994, 97:339-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=7942935>
13. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. Lancet Infect Dis 2002, 2:73-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=11901654>
14. Vazquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among *Candida* species isolates recovered from HIV-infected women receiving fluconazole prophylaxis. Clin Infect Dis 2001, 33:1069-75. <http://amedeo.com/lit.php?id=11528582>
15. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. Clin Infect Dis 2001, 33:1529-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=11588698>
16. Walsh TJ, Gonzalez CE, Piscitelli S, et al. Correlation between in vitro and in vivo antifungal activities in experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis. J Clin Microbiol 2000, 38:2369-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10835005>
17. Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, Thompson SE 3rd. Fluconazole compared with endoscopy for HIV-infected patients with esophageal symptoms. Gastroenterology 1996, 110:1803-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=8964406>

Туберкулез

Кристоф Ланге, Кристиане Шиферштайн, Зара Тосси

Во всем мире туберкулез имеет большее значение в заболеваемости и смертности ВИЧ-1-инфицированных, чем все остальные оппортунистические инфекции (ЮНЭЙДС, 2003). Почти треть из 40 млн человек, инфицированных ВИЧ-1, инфицированы также микобактериями туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canettii* или *M. microti*). В странах Африки южнее Сахары микобактериями туберкулеза инфицированы две трети ВИЧ-инфицированных. В действительности, растущая заболеваемость туберкулезом во многих странах тесно связана с эпидемией ВИЧ-инфекции (Corbett, 2003). В некоторых странах Африки более 60% больных туберкулезом инфицированы ВИЧ-1 (Raviglione, 1997). В последнее время сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза все чаще встречается в Восточной Европе и Азии (Field, 2004; Sonnenberg, 2004; Steinbrook, 2004; Surendran, 2004).

Кроме того, все больше опасений возникает в связи с тем, что ВИЧ-инфекция в этих регионах будет способствовать распространению полирезистентного туберкулеза (Kruuner, 2001), поскольку полирезистентный туберкулез в Восточной Европе встречается примерно в 10 раз чаще, чем в Африке (Dye, 2002; Morozova, 2003).

Несмотря на неуклонный рост заболеваемости ВИЧ-1-инфекцией в Западной Европе и Северной Америке, в странах, где доступна антиретровирусная терапия (АРТ), заболеваемость туберкулезом продолжает снижаться (Kirk, 2000; Girardi, 2000). В то же время сочетание АРТ с лечением туберкулеза у ВИЧ-инфицированных столкнулось с рядом проблем, связанных с широким спектром лекарственных взаимодействий и побочных эффектов.

ВИЧ-инфекция и туберкулез

Влияние ВИЧ-инфекции и туберкулеза на иммунную систему организма взаимосвязано. У ВИЧ-инфицированных реактивация туберкулеза и вторичный туберкулез развиваются чаще, чем у ВИЧ-отрицательных (Havlik, 1999; Badri, 2001). Например, у ВИЧ-1-инфицированных заболеваемость вторичным туберкулезом повышена с 5 до 30%. Кроме того, есть основания полагать, что туберкулез усиливает иммунодефицит у больных с развернутой ВИЧ-инфекцией (Toossi, 2003). Даже при правильном лечении туберкулеза частота его осложнений и смертность у ВИЧ-инфицированных выше (Manas, 2004; Whalen, 2000). Хотя большинство оппортунистических инфекций, включая все остальные микобактериальные инфекции, развиваются на поздней стадии ВИЧ-инфекции, туберкулез может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции при любом числе лимфоцитов CD4 в крови (Askah, 1995). Более 50% случаев туберкулеза легких возникают у пациентов с числом лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹ (Badri, 2001). При этом заболеваемость диссеминированным туберкулезом у больных с выраженным иммунодефицитом намного выше (Wood, 2000). Недавно было показано, что риск туберкулеза значительно повышен уже в первый год после сероконверсии к ВИЧ (Sonnenberg, 2005). Факторы, ведущие к реактивации туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, изучены пока недостаточно.

Клиническая картина

Риск туберкулеза у больных с латентной инфекцией, вызванной микобактериями туберкулеза, у ВИЧ-инфицированных составляет примерно 8% в год, а у ВИЧ-отрицательных риск заболеть на протяжении жизни составляет 5–10% (ЮНЭЙДС 2003). Течение туберкулеза зависит от стадии иммунодефицита. Если реактивация латентного туберкулеза происходит на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, клиническая картина напоминает туберкулез у ВИЧ-отрицательных и включает в себя главные симптомы — лихорадку, ночные поты и похудание.

Туберкулез легких

Как и у ВИЧ-отрицательных, туберкулез легких у ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹ обычно проявляется инфильтратами в верхних долях легких с кавернами или без них. При окраске мокроты по Цилю-Нильсену нередко обнаруживаются кислотоустойчивые бактерии. При прогрессировании иммунодефицита чаще встречаются некавернозные атипичные проявления и туберкулезный плеврит. Бронхолегочные симптомы, такие как кашель и кровохарканье нередко отсутствуют, если туберкулез развивается на поздней стадии ВИЧ-инфекции. Окраска на кислотоустойчивые бактерии положительна примерно у 5% больных, у которых на обзорной рентгенограмме грудной клетки инфильтраты в легких не видны (Askah, 1995). При прогрессирующем иммунодефиците чаще встречается гематогенное и лимфогенное распространение микобактерий с развитием милиарного (Elliott, 1993) или очагового внелегочного туберкулеза (Mayanja-Kizza, 2001). Поскольку для формирования гранулем необходимы Т-лимфоциты, при гистологическом исследовании тканей у больных с иммунодефицитом они, как правило, не обнаруживаются.

Внелегочный туберкулез

Как уже сказано, у большинства ВИЧ-инфицированных внелегочный туберкулез развивается, когда число лимфоцитов CD4 становится менее 200 мкл⁻¹. Самое частое проявление внелегочного туберкулеза — увеличение шейных лимфоузлов. Пораженные лимфоузлы плотные, обычно безболезненные при пальпации. Нередко образуются абсцессы, свищи с отделяемым, часто появляются лихорадка и недомогание. Туберкулезный менингит часто проявляется неспецифическими продромальными симптомами, такими как головная боль, тошнота и рвота, после чего повышается температура тела и появляются симптомы раздражения мозговых оболочек. Обычно поражается мягкая мозговая оболочка на основании головного мозга, часто развиваются парезы III и VI черепно-мозговых нервов. Иногда развиваются моно-, геми- и парапарезы. Для уточнения диагноза необходимо незамедлительно выполнить люмбальную пункцию.

У лихорадящих больных с болью в животе и асцитом в дифференциальный диагноз следует включать туберкулез брюшины.

Мелкоузелковые, напоминающие просо, изменения на рентгенограмме грудной клетки характерны для милиарного туберкулеза (от лат. *milium* — просо). По рентгенологической картине отличить милиарный туберкулез от криптококкоза легких невозможно. Милиарную диссеминацию туберкулеза можно также обнаружить при УЗИ селезенки и печени, а в некоторых случаях и надпочечников (с развитием первичной надпочечниковой недостаточности).

Другие формы внелегочного туберкулеза включают перикардит, остеоартрит, туберкулез кожи и мочеполовой системы. Туберкулез может поражать практически любой орган.

Диагностика

Диагностическая тактика при подозрении на туберкулез у ВИЧ-инфицированных такая же, как у лиц с нормальным иммунитетом (Lange 2004). В дифференциальный диагноз входят прежде всего заболевания, вызванные нетуберкулезными микобактериями, а также криптококкоз, гистоплазмоз, саркоидоз, лимфома и солидные злокачественные опухоли.

Диагноз ставится по клиническим, микробиологическим и рентгенологическим данным. Проводят микроскопическое исследование мокроты и других материалов с окраской по Цилю-Нильсену на кислотоустойчивые бактерии. Чувствительность и специфичность микроскопии низкие. Для того, чтобы выявить микобактерии при обычной микроскопии окрашенного по Цилю-Нильсену мазка, их содержание в исследуемом материале должно составлять 5000–10 000 мл⁻¹. Приблизительно у половины больных с положительным посевом мокроты на микобактерии туберкулеза, при микроскопии трех последовательных мазков мокроты кислотоустойчивые бактерии не обнаруживаются. Кроме того, при микроскопии невозможно отличить возбудителя туберкулеза от нетуберкулезных микобактерий.

Если в мокроте, или жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, обнаружены кислотоустойчивые бактерии, больного на время лечения следует изолировать. Однако как долго должна длиться изоляция — не совсем ясно. Отменять изоляцию можно в случае, если при посеве обнаружатся нетуберкулезные микобактерии, и микроскопия трех взятых в разные дни мазков мокроты, окрашенных по Цилю-Нильсену, дала отрицательные результаты. Если будут обнаружены полирезистентные микобактерии туберкулеза, больного держат в изоляции до тех пор, пока посевы мокроты не станут отрицательными.

При подозрении на туберкулез легких, для микроскопии и посева необходимо получить три образца мокроты: их следует брать утром, в разные дни. Если мокрота у больного не откашливается, для стимуляции ее отхождения проводят ингаляцию 3% гипертонического раствора хлорида натрия. Другой способ получить материал для исследования — провести аспирацию желудочного содержимого рано утром. Прежде чем отправлять полученный из желудка материал в лабораторию, в него следует добавить фосфатный буфер. У больных с развернутой стадией ВИЧ-инфекции вероятность обнаружить возбудителя туберкулеза в мазке мокроты снижается. При большом подозрении на туберкулез, если при микроскопии мокроты кислотоустойчивые бактерии не выявлены, обычно проводят бронхоскопию. Хотя у ВИЧ-инфицированных жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже, не увеличивает шансы выявить возбудителя по сравнению с мокротой (Conde, 2000), бронхоскопия бывает очень полезной в дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний (Narayanswami, 2003), особенно потому, что у ВИЧ-инфицированных нередко имеется сразу несколько заболеваний легких. При туберкулезе гистологическое исследование трансбронхиального биоптата позволяет выявить типичную грануому с казеозным некрозом, гигантские клетки и кислотоустойчивые бактерии. На следующий день после бронхоскопии следует снова собрать мокроту для анализа, так как после вмешательства вероятность выявить микобактерии высока даже, если при исследовании жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, они не обнаружены.

Для диагностики внелегочного туберкулеза исследуют биологические жидкости (гепаринизированную венозную кровь, СМЖ, мочу, плевральную, перикардальную и перитонеальную жидкости). Используются также гистологическое исследование биоптатов лимфоузлов, плевры, брюшины, синовиальных оболочек, перикарда и других тканей.

Эталонным методом диагностики туберкулеза служит выделение микобактерий туберкулеза в культуре; при посеве жидкого материала результат бывает готов через 2–4 недели, при посеве твердого материала — через 3–5 недель. Результат посева считается отрицательным, только если возбудитель не обнаружен через 6–8 недель. Нетуберкулезные микобактерии обычно растут гораздо быстрее, чем микобактерии туберкулеза, их нередко можно идентифицировать в специализированных лабораториях в течение

2 недель. Все выделенные штаммы микобактерий туберкулеза необходимо исследовать на лекарственную устойчивость.

Для экспресс-диагностики используют выявление ДНК микобактерий в биологических образцах с помощью ПЦР. Этот метод особенно ценен для уточнения вида выделенных при микроскопии микобактерий. Положительная ПЦР на микобактерии туберкулеза подтверждает диагноз туберкулеза с 95%-ой вероятностью. К сожалению, чувствительность ПЦР на микобактерии туберкулеза в образцах, с которых при микроскопии микобактерии не обнаружены, составляет всего 40-77% (Barnes, 1997). При внелегочном туберкулезе, при котором микроскопия окрашенных на кислотоустойчивые бактерии часто дает отрицательные результаты, или при необходимости быстрого уточнения диагноза (например, при туберкулезном менингите), ПЦР на микобактерии туберкулеза должна быть одним из первых исследований. Для проведения ПЦР биоптат не фиксируют в формалине, а помещают в среду HOPE (буферный раствор органических кислот с защитным эффектом) (Oiert, 2001).

Использование ПЦР в материале, в котором при микроскопии возбудитель не выявлен, может дать ложноположительный результат, поэтому трактовать ее следует с осторожностью.

С помощью туберкулиновой пробы можно выявить иммунологическую память, обусловленную прежними или текущими контактами с антигенами микобактерий туберкулеза. Однако у ВИЧ-1-инфицированных с выраженным иммунодефицитом и числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹, туберкулиновая проба обычно бывает ложноотрицательной (Fisk, 2003). Ложноположительные результаты возможны у привитых вакциной БЦЖ, а также у лиц, контактировавших с нетуберкулезными микобактериями. Проводить следует только внутрикожную пробу, по методу, описанному Менделем и Манту (до недавних пор в некоторых европейских странах ставили скарификационную пробу). По рекомендациям ВОЗ и Международного союза по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями (IUATLD) пробу ставят с двумя туберкулиновыми единицами (0,1 мл) очищенного туберкулина (PPD) RT23/Tween 80. В США и ряде других стран вводят 5 туберкулиновых единиц очищенного туберкулина PPD-S, что считается равным по активности. После внутрикожного введения туберкулина измеряют диаметр папулы по короткой оси предплечья, для этого границы папулы отмечают шариковой ручкой (Sokal, 1975).

По определению Американского общества по борьбе с инфекционными заболеваниями (IDSA) у ВИЧ-инфицированных папула диаметром 5 мм и более считается положительным результатом пробы (Jasmer, 2002). Рекомендации IDSA по интерпретации туберкулиновых проб основаны на результатах клинических испытаний, которые проводились в США с 5 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина PPD-S, поэтому их нельзя безоговорочно переносить на другие страны, в которых используются другие антигены и нередко большая часть населения вакцинирована БЦЖ. Недавно появился новый метод диагностики латентного туберкулеза ELISPOT (Lalvani, 2001; Brock, 2004; Hill, 2004; Mori, 2004; Shams, 2004). Этот метод направлен на выявление секретирующих γ -интерферон мононуклеаров, специфичных к антигенам микобактерий туберкулеза, таким как ESAT-6 и CFP-10. Этот метод более чувствителен и специфичен, чем проба Манту. Этот метод способен выявлять латентный туберкулез у ВИЧ-1-инфицированных (Charman, 2002), однако пока не ясно, превосходит ли он туберкулиновую пробу у ВИЧ-инфицированных с низким числом лимфоцитов CD4.

Рентгенологическая картина при туберкулезе нередко бывает неспецифичной и очень разнообразной. Хотя туберкулез может протекать под видом множества других легочных заболеваний, иногда он протекает без заметных изменений на рентгенограмме грудной клетки. Классические признаки: диффузная инфильтрация нижних долей легких, каверны и сетчато-узелковые инфильтраты. Кальцификаты и рубцевание могут указывать на перенесенный туберкулез легких и возможность реактивации инфекции. При милиарном туберкулезе на рентгенограмме обнаруживаются диссеминированные мелкоузелковые изменения. У больных с низким числом лимфоцитов CD4 нередко обнаруживается плевральный выпот в отсутствие инфильтратов в легочной ткани. В сомнительных случаях желательно сделать КТ грудной клетки. При выявлении внелегочного туберкулеза следует провести рентгенографию или КТ грудной клетки для выявления очагов в легких, а также УЗИ брюшной полости для выявления абсцессов, инфильтратов в кишечнике и асцита.

Лечение

При неосложненном туберкулезе хороший результат может дать 6-месячный стандартный курс терапии. К препаратам первого ряда относятся рифампицин, изониазид, этамбутол, пипразинамид и стрептомицин. Самые активные из них — изониазид и рифампицин. Стрептомицин в форме для приема внутрь не выпускается и доступен только для в/м или в/в введения, поэтому его включают в схему лечения только в тех случаях, когда другие препараты первого ряда противопоказаны (из-за лекарственной устойчивости, токсичности и др.). Во избежание развития лекарственной устойчивости лечение активного туберкулеза

всегда нужно начинать с четырехкомпонентной терапии. Стандартная схема состоит из 2-месячного курса рифампицина, изониазида, этамбутола и пиразинамида, с последующим четырехмесячным курсом рифампицина и изониазида. Изониазид всегда назначают вместе с пиридоксином (витамином В6) для профилактики периферической полинейропатии. Оба препарата выпускаются в комбинированных лекарственных формах.

Продолжительность заразного периода у больного с туберкулезом легких зависит от выраженности инфильтратов и каверн в легких. В течение всего лечения мокроту следует регулярно (поначалу каждую неделю) исследовать под микроскопом на предмет кислотоустойчивых бактерий, и проводить посев для выявления жизнеспособных бактерий. Если в повторных мазках микобактерии не обнаруживаются, больной малозаразен. Однако при посеве мокроты жизнеспособные микобактерии обычно выделяются в течение нескольких недель после того, как результаты микроскопии мазков мокроты станут отрицательными. Неэффективной терапия бывает из-за лекарственной устойчивости, несоблюдения назначений или недостаточной продолжительности лечения (Sonnenberg, 2001; Kogencomp, 2003). Если посевы мокроты положительны спустя 2 месяца лечения, а также в случаях, когда лечение начинают не с четырехкомпонентной схемы, включающей рифампицин и изониазид, лечение продлевают до 9 месяцев и более. У ВИЧ-положительных больных рецидивы туберкулеза несмотря на успешную начальную терапию развиваются чаще, чем у ВИЧ-отрицательных (Sonnenberg, 2001).

Перед назначением этамбутола и во время лечения им следует проверять цветовое зрение. При лечении стрептомицином нужно проводить аудиометрию. У больных с почечной недостаточностью необходима коррекция доз этамбутола и пиразинамида. У пациентов с заболеваниями печени (в том числе с лекарственным гепатитом) круг препаратов первого ряда ограничен, так как рифампицин, изониазид и пиразинамид могут ухудшить состояние печени. Взамен этих препаратов можно использовать комбинацию этамбутола, стрептомицина, циклосерина, моксифлоксацина и/или линезолида. Поскольку такая схема используется для лечения полирезистентного туберкулеза, этих больных следует лечить в специализированных клиниках.

С самого начала противотуберкулезной терапии следует регулярно измерять активность печеночных ферментов и сывороточного креатинина и проводить общий анализ крови (например, раз в две недели в первые 2 месяца, затем раз в четыре недели). При лечении пиразинамидом часто развивается гиперурикемия. Легкую, неподагрическую полиартралгию можно лечить аллопуринолом и нестероидными противовоспалительными средствами. Артралгию могут вызывать также рифампицин и рифабутин.

Побочные эффекты препаратов

Самые частые побочные эффекты противотуберкулезных средств перечислены в таблице 6.

Всех больных с тяжелыми побочными эффектами следует лечить в стационаре. Если при лечении стрептомицином возникли вестибулярные нарушения, препарат отменяют, и больше лечение им не возобновляют. То же самое относится к нарушениям зрения и почечной недостаточности при лечении этамбутолом, и шоку и тромбоцитопении при лечении рифампицином. Лечение проводят другими противотуберкулезными препаратами.

В случае токсического гепатита все препараты отменяют до тех пор, пока сывороточный билирубин и активность аминотрансфераз не вернутся к норме. Во многих случаях препарат, вызвавший гепатит — обычно изониазид, рифампицин или пиразинамид — можно возобновить в постепенно нарастающих дозах без появления печеночных побочных эффектов.

После того, как все препараты, которые могли быть причиной побочного эффекта, были отменены и симптомы прекратились, препараты можно один за другим возобновить, начиная с того, который с наименьшей вероятностью был причиной побочного эффекта. Как уже сказано, все препараты следует начинать с низких доз, и дозы следует повышать постепенно (табл. 7). Если в течение 3 дней побочных эффектов нет, можно добавить второй препарат.

Тот препарат, который с наибольшей вероятностью был причиной побочного эффекта, возобновлять следует только в том случае, когда нет другой альтернативы. Если причиной побочного эффекта был пиразинамид, этамбутол или стрептомицин, лечение продолжают без них. Во всех случаях, когда используются препараты второго ряда, обычно требуется более длительное лечение.

Таблица 6. Противотуберкулезные препараты

Противотуберкулезные препараты	Рекомендуемая суточная доза	Частые побочные эффекты	Лекарственные взаимодействия	Примечания
Рифампицин	10 мг/кг > 50 кг: 600 мг < 50 кг: 450 мг	Повышение активности печеночных ферментов, токсический гепатит, аллергия, лихорадка; желудочно-кишечные нарушения: потеря аппетита, тошнота, рвота, боль в животе; окрашивание мочи и других биологических жидкостей, тромбоцитопения	Множественные лекарственные взаимодействия: препарат активирует цитохром Р450, снижает эффективность пероральных контрацептивов; взаимодействия с АРВ препаратами см. в табл. 3	Регулярно определять биохимические показатели функции печени
Рифабутин	300 - 450 мг/сут	Желудочно-кишечные нарушения, окрашивание мочи и других биологических жидкостей, увеит, повышение активности печеночных ферментов, артралгия	Рифабутин слабее активирует цитохром Р450, чем рифампицин; взаимодействия с АРТ см. в табл. 3	Измерять биохимические показатели функции печени Рифабутин обычно предпочтительнее рифампицина у больных, получающих АРВ препараты (см. табл. 3)
Изониазид	5 мг/кг максимальная суточная доза 300 мг, назначить пиридоксин	Периферическая нейропатия, повышение активности печеночных ферментов, гепатит; побочное действие на ЦНС: психоз, судороги	Не назначать зальцитабин, ставудин, данозин	Избегать приема алкоголя; не рекомендуется при заболеваниях печени
Этамбутол	40-55 кг: 800 мг/сут 56-75 кг: 1,2 г/сут 76-90 кг: 1,6 г/сут	Неврит зрительного нерва, гиперурикемия, периферическая нейропатия (редко)	Антациды могут снижать всасывание	Перед началом лечения проверить остроту зрения и цветовосприятие, повторять обследование раз в месяц; препарат противопоказан больным с поражениями зрительного нерва в анамнезе
Пиразинамид	30 мг/кг/сут	Артралгия, гиперурикемия, гепатит, повышение активности печеночных ферментов, Неприятные ощущения со стороны ЖКТ		Гиперурикемия: назначить урикозурические средства, регулярно определять биохимические показатели функции печени
Стрептомицин только в/м или в/в	0,75 1 г максимальная общая доза 50 г < 50 кг: 0,75 г/сут > 50 кг: 1 г/сут	Повреждение нервов слухового и вестибулярного аппарата, поражение почек, аллергические реакции, сыпь, тошнота, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, гемолитическая анемия		Проводить аудиометрию; нельзя превышать общую дозу; следить за функцией почек; препарат противопоказан беременным
Капреомицин только в/м или в/в	15 30 мг/кг/сут Максимальная суточная доза 1 г Максимальная общая доза 50 г > 50 кг: 1 г < 50 кг: 0,75 г	Повреждение почек, синдром Бартера, повреждение слухового нерва		Аудиометрия, нельзя превышать общую дозу, следить за функцией почек, препарат противопоказан беременным
Протионамид	0,75 г - 1 г/сут	Нарушения со стороны ЦНС, поражение печени, неприятные ощущения со стороны ЖКТ	Медленно наращивать дозу	Регулярно определять биохимические показатели функции печени

Противотуберкулезные препараты	Рекомендуемая суточная доза	Частые побочные эффекты	Лекарственные взаимодействия	Примечания
Моксифлоксацин	400 мг/сут	Неприятные ощущения со стороны ЖКТ, головная боль, головокружение, галлюцинации		По бактерицидной активности сходен с рифампицином, лекарственная устойчивость пока встречается редко
Ципрофлоксацин	2 x 500 или 750 мг/сут	Неприятные ощущения со стороны ЖКТ, нарушения со стороны ЦНС, разрыв сухожилий (редко)		Для детей не одобрен У взрослых предпочтительнее моксифлоксацина
Циклосерин	10–15 мг/кг/сут Максимальная суточная доза 1000 мг	Нарушения со стороны ЦНС: тревожность, спутанность сознания, головокружение, психоз, эпилептические припадки, головная боль	Усиливается побочное действие изониазида и протионамида на ЦНС, нарушения со стороны ЦНС обычно появляются в первые 2 недели	Противопоказан при эпилепсии
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки	Тромбоцитопения, анемия, нарушения со стороны ЦНС		Данные об эффективности ограничены клиническими случаями; препарат дорогой

Таблица 7. Возобновление приема противотуберкулезных препаратов после их отмены в связи с побочными эффектами

Препарат	Сутки 1	Сутки 2	Сутки 3
Изониазид	50 мг	300 мг	5 мг/кг/сут (макс. доза 300 мг/сут)
Рифампицин	75 мг	300 мг	10 мг/кг/сут (макс. доза 600 мг/сут)
Пиразинамид	250 мг	1 г	25 мг/кг/сут (макс. доза 2,5 г/сут)
Этамбутол	100 мг	500 мг	25 мг/кг/сут в течение 2 мес, затем 15 мг/кг/сут
Стрептомицин	125 мг	500 мг	15 мг/кг/сут в/м (или в/в)

АРТ и лечение туберкулеза

У ВИЧ-инфицированных с неосложненным туберкулезом, независимо от того, получают они АРТ или нет, стандартная терапия в течение 6 мес бывает столь же эффективной, как ВИЧ-отрицательных (Burman, 2001; Chaisson, 1996; Hung, 2003). Если терапевтический эффект запаздывает (например, посев мокроты через 2 мес после начала лечения положительный) длительность противотуберкулезной терапии продлевают не менее чем до 9 месяцев. На практике сочетать противотуберкулезную терапию и АРТ нередко оказывается сложно. У больных, получающих АРТ, с началом противотуберкулезной терапии парадоксальные реакции (увеличение лимфоузлов, лихорадка или нарастание легочных инфильтратов) развиваются в пять раз чаще, чем у больных, не получающих АРТ (Narita, 1998). Дело осложняется также необходимостью принимать большое число таблеток, а также лекарственными взаимодействиями. И рифампицин, и ингибиторы протеазы метаболизируются с участием цитохрома P450-3A. Поскольку уровни препаратов непредсказуемы, сочетать ингибиторы протеазы с рифампицином обычно не рекомендуется (исключение составляют ритонавир ± саквинавир и лопинавир, гиперусиленный ритонавиром (Обновленные рекомендации 2004 г.) (табл. 8).

При лечении туберкулеза рифампицином можно использовать комбинацию 2 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) с нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы эфавирензом, или уступающую по эффективности комбинацию из трех НИОТ. Вместо рифампицина можно использовать другой препарат из группы рифамицинов — рифабутин, который слабо активирует цитохром P450-3A и может использоваться вместе с ингибиторами протеазы, однако при этом требуется коррекция доз (табл. 9). Проверенных клинических данных о сочетании рифамицинов с энфувиртидом или тенофовиром пока нет, однако оба эти препарата по-видимому безопасны, так как метаболизируются без участия цитохрома P450-3A.

Таблица 8. Рекомендации по сочетанию антиретровирусной терапии с рифампицином (Обновленные рекомендации 2004 г.)

Коррекция дозы АРВ препарата		Коррекция дозы рифампицина
Ампренавир		Не назначать вместе
Фосампренавир		Не назначать вместе
Атазанавир		Не назначать вместе
Индинавир		Не назначать вместе
Нелфинавир		Не назначать вместе
Ритонавир	Не требуется	Не требуется (600 мг/сут)
Саквинавир		Не назначать вместе
Лопинавир/ритонавир	Лопинавир/ритонавир 3 капсулы + ритонавир 300 мг 2 раза в сутки	Не требуется (600 мг/сут)
Саквинавир/ритонавир	Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки, ритонавир 400 мг 2 раза в сутки	Не требуется (600 мг/сут)
Эфавиренз	↑ 800 мг/сут	Не требуется (600 мг/сут)
Невирапин	200 мг 2 раза в сутки	Не требуется (600 мг/сут)
Делавирдин		Не назначать вместе

Таблица 9. Рекомендации по сочетанию антиретровирусной терапии с рифабутином (Обновленные рекомендации 2004 г.)

Коррекция дозы АРВ препарата		Коррекция дозы рифабутина
Ампренавир	Нет	↓ 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
Фосампренавир	Не требуется	↓ 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
Атазанавир	Не требуется	↓ 150 мг через день или 150 мг 3 раза в неделю
Индинавир	↑ 1000 мг 3 раза в сутки	↓ 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
Нелфинавир	↑ 1000 мг 3 раза в сутки	↓ 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
Ритонавир	Не требуется	↓ 150 мг через день или 150 мг 3 раза в неделю
Саквинавир		Не назначать вместе
Лопинавир/ритонавир	Не требуется	↓ 150 мг через день или 150 мг 3 раза в неделю
Ритонавир с ампренавиром, фосампренавиром, атазанавиром, индинавиром или саквинавиром	Не требуется	↓ 150 мг через день или 150 мг 3 раза в неделю
Эфавиренз	Не требуется	↑ 450 мг/сут или 600 мг 3 раза в неделю
Невирапин	Не требуется	↑ 300 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
Делавирдин		Не назначать вместе

Лечение активного туберкулеза клинически более важно, чем лечение ВИЧ-инфекции.

При туберкулезе у больного с выраженным иммунодефицитом и числом лимфоцитов CD4 менее 100 мкл¹, высок риск смерти и показано лечение обеих инфекций (Dean, 2002). Даже в этой ситуации сначала рекомендуется начать лечение туберкулеза и отложить АРТ хотя бы на 2 недели. Если противотуберкулезные средства хорошо переносятся, можно начинать АРТ. Однако за больными надо тщательно наблюдать, так как риск синдрома восстановления иммунной системы очень велик. У больных туберкулезом с числом лимфоцитов CD4 100-200 мкл¹, начало АРТ можно отложить на 2 и более месяца: к этому времени больной перейдет на поддерживающую терапию и число противотуберкулезных средств снизится вдвое. У больных туберкулезом с числом лимфоцитов CD4 более 200 мкл¹, обычно рекомендуется начинать АРТ после завершения лечения туберкулеза. У больных, у которых туберкулез развился на

фоне АРТ, антивирусную терапию продолжают, но корректируют при необходимости с учетом совместимости антиретровирусных и противотуберкулезных средств (Dean, 2002).

Ключ к успеху противотуберкулезной терапии — соблюдение назначений. У больных, которые не соблюдают назначения, часто развиваются лекарственная устойчивость и рецидивы. Всемирная организация здравоохранения рекомендует лечение всех больных туберкулезом проводить в под медицинском контролем.

Лечение латентного туберкулеза

У ВИЧ-инфицированных людей риск перехода латентного туберкулеза в активный гораздо выше, чем у ВИЧ-отрицательных. В нескольких рандомизированных и контролируемых исследованиях доказана эффективность профилактики изониазидом у ВИЧ-инфицированных с латентным туберкулезом (Bucher, 1999). Показано также, что у пациентов, не получавших АРТ, у которых проба Манту отрицательная, ни первичная профилактика туберкулеза (Bucher, 1999), ни вторичная (Churchyard, 2003) пользы не приносят. Улучшения общей выживаемости этих пациентов при химиопрофилактике изониазидом не отмечено (Woldehanna, 2004). Хотя АРТ значительно улучшает прогноз у больных с активным туберкулезом, получающих лечение, влияние АРТ у больных с латентным туберкулезом не известно. Для лечения латентного туберкулеза обычно рекомендуется изониазид и пиридоксин курсом 9 мес. Последний кокрановский обзор показал, что по сравнению с монотерапией изониазидом многокомпонентные схемы гораздо чаще приходится отменять из-за печеночных побочных эффектов (Woldehanna, 2004). Однако другие авторы недавно показали, что короткий курс рифампицина и пиразинамида у ВИЧ-инфицированных вредного воздействия на печень не оказывал (Gordin, 2004).

Резистентный туберкулез

Несмотря на то, что в последние годы во многих развитых странах заболеваемость туберкулезом снижается, доля полирезистентных случаев туберкулеза (устойчивого по крайней мере к рифампицину и изониазиду) во многих странах растет. В Германии в 2002 г. 12,1% из всех выделенных штаммов микобактерий туберкулеза были устойчивы к одному стандартному препарату, 2% штаммов были полирезистентными (RKI, 2004). Ожидается, что число больных с резистентным туберкулезом, будет расти. В некоторых регионах, например, странах Балтики, частота устойчивых к изониазиду штаммов уже превышает 25% (Morozova, 2003). В этих обстоятельствах выбор подходящего препарата для лечения латентного туберкулеза становится проблемой.

По возможности больных с полирезистентным туберкулезом следует лечить в специализированных клиниках, имеющих опыт по использованию противотуберкулезных препаратов второго ряда. Этих больных нельзя выписывать до получения повторных отрицательных результатов посевов мокроты.

Литература

1. Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet* 1995;345:607-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=7898177>
2. Badri M, Ehrlich R, Wood R, et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:225-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11326821>
3. Barnes PF. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: progress but no gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1497-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15220119>
4. Brock I, Welding K, Lillebaek T, et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15087297>
5. Brock I, Welding K, Leyten EM, et al. Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection. *J Clin Microbiol* 2004;42:2379-87. <http://amedeo.com/lit.php?id=15184408>
6. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aids* 1999;13:501-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10197379>
7. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:7-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=11435233>
8. Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1034-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8887603>
9. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells. *Aids* 2002;16:2285-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12441800>
10. Churchyard GJ, Fielding K, Charalambous S, et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? *Aids* 2003;17:2063-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12824791>
11. Colebunders R, Lambert ML. Management of co-infection with HIV and TB. *Bmj* 2002;324:802-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=11934761>
12. Conde MB, Soares SL, Mello FC, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2238-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11112145>
13. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163:1009-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=12742798>

14. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2002;16:75-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741165>
15. Dye C, Espinal MA, Watt CJ, et al. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2002;185:1197-202. <http://amedeo.com/lit.php?id=11930334>
16. Elliott AM, Halwindi B, Hayes RJ, et al. The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg* 1993;96:1-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=8429569>
17. Field MG. HIV and AIDS in the Former Soviet Bloc. *N Engl J Med* 2004;351:117-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247350>
18. Fisk TL, Hon HM, Lennox JL, et al. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2003;17:1102-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700468>
19. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS*. 2000; 14:1985-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997404>
20. Gordin FM, Cohn DL, Matts JP, et al. Hepatotoxicity of rifampin and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons: is it different than in HIV-uninfected persons? *Clin Infect Dis*. 2004;39:561-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15356822>
21. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999;340:367-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=9929528>
22. Hill PC, Brookes RH, Fox A, et al. Large-scale evaluation of enzyme-linked immunospot assay and skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection against a gradient of exposure in The Gambia. *Clin Infect Dis* 2004;38:966-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15034828>
23. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, et al. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2003;17:2615-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=14685055>
24. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347:1860-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12466511>
25. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, et al. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis* 2003;37:101-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=12830415>
26. Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, et al. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group JD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:865-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=10988097>
27. Kruuner A, Hoffner SE, Sillastu H, et al. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia. *J Clin Microbiol* 2001;39:3339-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=11526173>
28. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:824-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11282752>
29. Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. [HIV and lung]. *Pneumologie* 2004;58:416-27. <http://amedeo.com/lit.php?id=15216435>
30. Manas E, Pulido F, Pena JM, et al. Impact of tuberculosis on the course of HIV-infected patients with a high initial CD4 lymphocyte count. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:451-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15141738>
31. Mayanja-Kizza H, Wajja A, Wu M, et al. Activation of beta-chemokines and CCR5 in persons infected with human immunodeficiency virus type 1 and tuberculosis. *J Infect Dis* 2001;183:1801-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11372034>
32. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:59-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=15059788>
33. Morozova I, Riekstina V, Sture G, et al. Impact of the growing HIV-1 epidemic on multidrug-resistant tuberculosis control in Latvia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:903-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12971677>
34. Nambuya A, Sewankambo N, Mugerwa J, et al. Tuberculous lymphadenitis associated with human immunodeficiency virus (HIV) in Uganda. *J Clin Pathol* 1988;41:93-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=3343383>
35. Narayanswami G, Salzman SH. Bronchoscopy in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Semin Respir Infect* 2003;18:80-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12840788>
36. Narita M, Ashkin D, Hollender ES et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=9655723>
37. Olert J, Wiedorn KH, Goldmann T, et al. HOPE fixation: a novel fixing method and paraffin-embedding technique for human soft tissues. *Pathol Res Pract* 2001;197:823-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11795830>
38. Ravigliione MC, Harries AD, Msiska R, et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *Aids* 1997;11 Suppl B:S115-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=9416373>
39. Robert-Koch-Institut. Jeder Atemzug zählt, stoppt TB jetzt. *Epidemiologisches Bulletin* 2004;12:95-96. http://www.forum.mpg.de/archiv/20040621/docs/rki_epidemiologisches_bulletin.pdf
40. Schaberg T, Hauer B, Haas WH, et al. [Latent tuberculosis infection: recommendations for preventive therapy in adults in Germany]. *Pneumologie* 2004;58:255-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=15098162>
41. Shams H, Klucar P, Weis SE, et al. Characterization of a *Mycobacterium tuberculosis* peptide that is recognized by human CD4+ and CD8+ T cells in the context of multiple HLA alleles. *J Immunol* 2004;173:1966-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=15265931>
42. Sokal JE. Editorial: Measurement of delayed skin-test responses. *N Engl J Med* 1975;293:501-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=1152865>
43. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, et al. HIV and pulmonary tuberculosis: the impact goes beyond those infected with HIV. *Aids* 2004;18:657-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090771>
44. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis*. 2005;191:150-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15609223>
45. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001;358:1687-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=11728545>
46. Steinbrook R. The AIDS epidemic in 2004. *N Engl J Med* 2004;351:115-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247349>
47. Surendran A. AIDS, TB hit Eastern Europe. *Nat Med* 2004;10:323. <http://amedeo.com/lit.php?id=15057215>
48. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2003;188:1146-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=14551885>
49. UNAIDS report for 2003: most deaths and new infections ever; some good news. *AIDS Treat News* 2003;3. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14717110>

50. Updated Guidelines for the Use of Rifamycins for the Treatment of Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: Division of Tuberculosis Elimination, CDC, 2004. http://www.cdc.gov/nchstp/tb/TB_HIV_Drugs/TOC.htm
51. Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, Johnson JL, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS*. 2000;14:1219-28. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894287>
52. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1):CD000171. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14973947>
53. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:75-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10708059>

Инфекции, вызванные атипичными микобактериями

Говоря об атипичных микобактериях, обычно подразумевают *Mycobacterium avium-intracellulare* (другое название — *Mycobacterium avium complex*, MAC), так как по частоте вызываемых инфекций этот вид далеко опережает все другие, включая *M. celatum*, *M. kansasii*, *M. xenopi* и *M. genavense*. Атипичные микобактерии распространены повсеместно, они обнаруживаются у различных животных, в почве, воде и продуктах, поэтому предотвратить заражение ими невозможно. Изолировать больных тоже нет необходимости. Хотя *Mycobacterium avium-intracellulare* можно обнаружить в мокроте и кале у лиц, у которых нет клинических проявлений инфекции (носителей), инфекция развивается только при тяжелом иммунодефиците с числом лимфоцитов CD4 менее 50 мкл¹ (Horsburgh, 1999). До появления ВААРТ инфекции, вызванные атипичными микобактериями, развивались почти у 40% больных СПИДом (Nightingale, 1992).

С появлением ВААРТ инфекции, вызванные атипичными микобактериями, стали редкостью (Karakousis, 2004). Однако изменилось и их течение. Раньше они протекали в основном как хроническая диссеминированная инфекция и нередко сочетались с кахексией. Сегодня они чаще встречаются в очаговых формах и почти всегда связаны с синдромом восстановления иммунитета (см. ниже). Сегодня возможны такие проявления инфекции, которые никогда не встречались раньше (см. ниже).

Клиническая картина

Симптомы *диссеминированной* инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*, обычно неспецифичны. При лихорадке, потере веса и диарее у больных с числом лимфоцитов CD4 менее 100 мкл¹ всегда нужно исключать инфекцию, вызванную атипичными микобактериями. Возможна боль в животе. Как уже сказано, диссеминированная инфекция сегодня встречается редко.

Очаговые инфекции встречаются гораздо чаще, в частности гнойный лимфаденит. Локализация лимфаденита может быть любой, мы наблюдали абсцессы шейных, паховых и брюшных лимфоузлов, в некоторых случаях с образованием свищей. Лимфаденит нередко принимает затяжное течение, иногда даже несмотря на хирургическое лечение. Любой абсцесс на фоне тяжелого иммунодефицита и восстановления иммунитета с высокой вероятностью указывает на инфекцию, вызванную атипичными микобактериями. В число распространенных очаговых инфекций входят также поражения кожи, остеомиелит (особенно позвонков) и гнойный артрит (описаны случаи артрита коленного сустава, суставов кисти).

Диагностика

Диссеминированную инфекцию нередко бывает трудно диагностировать. В центральную лабораторию нужно направить гепаринизированную кровь для посева. Хотя *Mycobacterium avium-intracellulare* обычно растут быстрее, чем *Mycobacterium tuberculosis*, получение результатов посева и исключение туберкулеза может занять несколько недель. При анемии в диагностике часто помогает пункция костного мозга. Если *Mycobacterium avium-intracellulare* обнаруживается в кале, мокроте или жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, инфекцию, требующую лечения, бывает трудно отличить от простой колонизации слизистых. В этих случаях, если общих симптомов нет, лечение начинать не следует. Такая же тактика относится и к *Mycobacterium kansasii* (Kerbirou, 2003).

В крови обычно обнаруживается повышение активности ЩФ; этот симптом у больных с тяжелым иммунодефицитом с высокой вероятностью указывает на инфекцию, вызванную *Mycobacterium avium-intracellulare*. Эту инфекцию следует исключать и при появлении анемии или общих симптомов. Цитопения, особенно анемия, нередко указывает на поражение костного мозга. При УЗИ обнаруживается увеличение печени и селезенки. Лимфоузлы часто увеличены, однако в первую очередь обращают на себя внимание не их размеры, а количество (Gordin, 1997). Дифференциальный диагноз должен включать туберкулез и лимфому.

Из всех очагов инфекции нужно брать материал для исследования; в материале, полученном из абсцессов, возбудитель обнаруживается почти всегда.

Лечение

Лечение инфекции, подтвержденной посевом, должно быть комплексным. Как и при туберкулезе, монотерапии обычно недостаточно. С 1996 г. многие специалисты рекомендуют назначать макролиды (кларитромицин или азитромицин) в сочетании с этамбутолом и рифабутином (Shafran, 1996). Раньше лечение было пожизненным, сегодня считается, что оно должно продолжаться не менее 6 мес, и если число лимфоцитов CD4 на фоне ВААРТ становится выше 100 мкл¹, его можно отменить.

Опубликованы данные о том, что рифабутин можно исключить из комплексной терапии (Dunne, 2000). Однако последующее кооперированное рандомизированное исследование ACTG 223 показало, что при лечении трехкомпонентной схемой (кларитромицин + рифабутин + этамбутол) смертность была вдвое ниже, чем при лечении двухкомпонентными схемами (кларитромицин + этамбутол или кларитромицин + рифабутин) (Benson, 2003).

Однако из-за высокого риска лекарственных взаимодействий рифабутин нужно отменять через несколько недель, как только будет получено клиническое улучшение. Доза кларитромицина не должна превышать 500 мг 2 раза в сутки. Не менее 2 рандомизированных исследований показали, что при более высоких дозах кларитромицина смертность была значительно выше; причины этого не ясны (Chaisson, 1994; Cohn, 1999). Взамен кларитромицина можно назначать азитромицин, который стоит дешевле (более чем на 50 евро в месяц) и меньше влияет на цитохром P450. В комбинации с этамбутолом эффективность азитромицина и кларитромицина примерно одинакова (Ward, 1998).

В любом случае лечение инфекций, вызванных атипичными микобактериями, сопряжено с высоким риском лекарственных взаимодействий. Необходимо внимательно проанализировать все сопутствующие препараты, включая антиретровирусные, нередко требуется коррекция доз или отмена препарата из-за противопоказаний (см. раздел «Препараты»).

Препараты резерва, такие как амикацин, фторхинолоны и клофазимин, сегодня требуются редко. У всех штаммов атипичных микобактерий кроме *Mycobacterium avium-intracellulare* нужно определить чувствительность к препаратам *in vitro*.

Обычно мы отменяем лечение очаговых инфекций, когда наступит заживление абсцесса; как правило это занимает несколько месяцев. В некоторых случаях пользу приносит курс глюкокортикоидов. Однако четкие рекомендации по лечению очаговых инфекций, вызванных *Mycobacterium avium-intracellulare*, не разработаны.

Профилактика

Крупные плацебо-контролируемые исследования в США показали, что первичная профилактика инфекций, вызванных атипичными микобактериями, макролидами, кларитромицином, азитромицином или рифабутином существенно снижает заболеваемость и смертность больных с тяжелым иммунодефицитом (Havlir, 1996; Nightingale, 1992; Pierce, 1996; Oldfield, 1998). Профилактика также существенно снижает затраты на лечение (Sendi, 1999). В Европе инфекции, вызванные *Mycobacterium avium-intracellulare*, встречаются реже, чем в Америке. Учитывая также риск несоблюдения назначений и развития устойчивости, первичную профилактику инфекций, вызванных *Mycobacterium avium-intracellulare*, в Европе назначают редко (Lundgren, 1997).

Тем больным, у которых ВААРТ потерпела неудачу и ее возможности исчерпаны, при низком числе лимфоцитов CD4 (менее 50 мкл¹) можно назначить профилактику макролидами. Прием азитромицина 1 раз в неделю удобнее ежедневного приема рифабутина, а по эффективности ему не уступает (Havlir, 1996).

Когда число лимфоцитов CD4 становится выше 100 мкл¹, первичную профилактику и поддерживающую терапию можно прекратить без какого-либо риска (Currier, 2000; El Sadr, 2000; Shafran, 2002; Aberg, 2003). Не исключено, что даже частичное подавление вирусной нагрузки достаточно для восстановления специфического иммунного ответа против *Mycobacterium avium-intracellulare* (Havlir, 2000). В результате восстановления иммунитета возможно даже полное выздоровление (Aberg, 1998).

Таблица 10. Лечение и профилактика инфекций, вызванных атипичными микобактериями

Лечение		
Схема выбора	Кларитромицин + этамбутол + рифабутин	Кларитромицин 1 табл. 500 мг 2 раза в сут плюс этамбутол 3 табл. по 400 мг 1 раз в сут плюс рифабутин 2 табл. по 150 мг 1 раз в сут
Резервная схема	Азитромицин + этамбутол + рифабутин	Азитромицин 1 табл. 600 мг 1 раз в сут плюс этамбутол 3 табл. по 400 мг 1 раз в сут плюс рифабутин 2 табл. по 150 мг 1 раз в сут
Поддерживающая терапия		Как для основного лечения, но без рифабутина. Отменить, если число лимфоцитов CD4 > 100 мкл ¹ в течение > 6 мес
Первичная профилактика		Назначается при числе лимфоцитов CD4 < 50 мкл ¹ . Отменить, если число лимфоцитов CD4 > 100 мкл ¹ в течение > 3 мес
Препарат выбора	Азитромицин	Азитромицин 2 табл. по 600 мг/нед
Препарат резерва	Кларитромицин	Кларитромицин 1 табл. 500 мг 2 раза в сут

Литература

1. Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated *Mycobacterium avium* complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. *J Infect Dis* 2003; 187: 1046-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=12660918>
2. Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated *mycobacterium avium* complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with HAART. *J Infect Dis* 1998; 178:1446-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9780266>
3. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1234-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=14557969>
4. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994; 121:905-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=7978715>
5. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. *Clin Infect Dis* 1999; 29:125-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=10433575>
6. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. *Ann Intern Med* 2000; 133:493-503. <http://amedeo.com/lit.php?id=11015162>
7. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with HIV. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1245-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=11073759>
8. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to ART. *N Engl J Med* 2000; 342:1085-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=10766581>
9. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR Jr. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis* 1997; 176:126-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=9207358>
10. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med* 1996; 335:392-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8676932>
11. Havlir DV, Schrier RD, Torriani FJ, et al. Effect of potent antiretroviral therapy on immune responses to *Mycobacterium avium* in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2000; 182: 1658-63. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11069237>
12. Horsburgh CR Jr. The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS. *J Infect Dis* 1999; Suppl 3:S461-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10099120>
13. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:557-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=15336223>
14. Kerbiriou L, Ustianowski A, Johnson MA, Gillespie SH, Miller RF, Lipman MC. HIV type 1-related pulmonary *Mycobacterium xenopi* infection: a need to treat? *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1250-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=14557971>
15. Lundgren JD, Phillips AN, Vella S, et al. Regional differences in use of antiretroviral agents and primary prophylaxis in 3122 European HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 16:153-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=9390566>
16. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex bacteremia in HIV-positive patients. *J Infect Dis* 1992; 165:1082-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=1349906>
17. Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1998; 26:611-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9524832>
18. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced AIDS. *N Engl J Med* 1996; 335:384-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=8663871>
19. Sendi PP, Craig BA, Meier G, et al. Cost-effectiveness of azithromycin for preventing *Mycobacterium avium* complex infection in HIV-positive patients in the era of HAART. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:811-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10590283>
20. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *N Engl J Med* 1996; 335:377-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=8676931>
21. Shafran SD, Mashinter LD, Phillips P, et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after effective antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002;137:734-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12416943>
22. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1278-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=9827282>

Герпес

Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ), у ВИЧ-инфицированных встречаются часто (Chang, 1995). Существует два типа ВПГ: ВПГ-1 передается при прямом контакте слизистых, а также при поцелуях, и вызывает типичное герпетическое поражение околоротовой области, губ, языка, десен и слизистой щек. ВПГ-2 передается половым путем и вызывает герпес половых органов и периаанальной области. По мере усиления иммунодефицита герпетические высыпания становятся все более распространенными. Часто встречается хроническое течение, особенно у больных с тяжелым иммунодефицитом (число лимфоцитов $CD4 < 100 \text{ мкл}^{-1}$). При тяжелом иммунодефиците возможна диссеминация инфекции с поражением внутренних органов: язвенный эзофагит, энцефалит, кератит, кератоконъюнктивит, увеит, пневмония, бронхит. Эти формы герпеса, а также герпес с сохранением высыпаний более 4 недель относятся к критериям СПИДа.

Клиническая картина

Характерны везикулы, зуд и жжение. При герпесе полости рта затрудняется прием пищи. При герпесе половых органов и периаанальной области (проктит) мочеиспускание и дефекация крайне болезненны. При тяжелом иммунодефиците возможны обширные высыпания. Часто выявляются увеличенные регионарные лимфоузлы. Проявления диссеминированной инфекции зависят от локализации поражений.

Диагностика

Диагноз герпеса полости рта, половых органов и периаанальной области обычно можно поставить по клинической картине. В сомнительных случаях берут материал из язв и быстро отправляют в лабораторию для выделения вируса в культуре. Диагностика поражений внутренних органов обычно требует биопсии с гистологическим исследованием. Особенно трудно диагностировать герпетический энцефалит, так как исследование СМЖ зачастую оказывается не информативным. Серологические реакции помогают в диагностике только в случае отрицательного результата, который делает диагноз герпеса маловероятным.

Лечение

Больным с хорошим иммунным статусом и единичными высыпаниями достаточно назначить местное лечение кремом или мазью с ацикловиром. Крем с пенцикловиром может быть менее эффективен, чем ацикловир (Chen, 2000). Любое лечение — местное, пероральное или парентеральное — эффективнее, когда оно начато в ранние сроки заболевания.

Аналог нуклеозидов ацикловир остается препаратом выбора для системной терапии. Ацикловир ингибирует ДНК-полимеразу вируса простого герпеса. Несмотря на использование ацикловира с 1977 г. и появление большого числа непатентованных препаратов случаи устойчивости к ацикловиру остаются редкостью (Levin, 2004). Обычно ацикловир хорошо переносится и активен как против ВПГ-1, так и ВПГ-2. При тяжелом поражении кожи и слизистых или диссеминации инфекции следует немедленно начать в/в введение препарата. Поскольку в СМЖ уровень препарата ниже, чем в плазме, при энцефалите дозы препарата должны быть выше.

Валацикловир и фамцикловир по эффективности не уступают ацикловиру (Ormrod, 2000; Conant, 2002), но стоят значительно дороже (более 120 евро в неделю) и пока не лицензированы для лечения больных с иммунодефицитом. Основное преимущество новых противовирусных средств — повышенная биодоступность при приеме внутрь. Хорошей альтернативой ацикловиру при инфекциях, вызванных ВПГ-1 и вирусом varicella-zoster, служит бривудин. Фоскарнет из-за высокой токсичности следует назначать только в крайнем случае. Новые препараты, которые в отличие от ацикловира ингибируют не ДНК-полимеразу, а другой вирусный фермент — геликазу, в исследованиях на животных были эффективнее ацикловира, однако их клинические испытания пока не завершены (Kleymann, 2002, 2003).

Профилактика

Первичная профилактика герпеса не рекомендуется. Однако метаанализ, включавший почти 2000 больных в 8 рандомизированных испытаниях, показал, что ацикловир может снизить риск герпеса и инфекций, вызванных вирусом varicella-zoster, на 70% и более, а смертность — на 22% (Ioannidis, 1998). Однако эти данные можно считать устаревшими, так как с появлением ВААРТ ситуация во многом изменилась. Однако у больных с частыми рецидивами герпеса длительная профилактика низкими дозами ацикловира или валацикловира по-прежнему оправдана (DeJesus, 2003; Warren, 2004).

Таблица 11. Лечение и профилактика герпеса

Лечение		Длительность: 7-14 сут
Препарат выбора	Ацикловир	Ацикловир 1 табл. 400 мг 5 раз в сут
Тяжелые формы		Ацикловир ½-1 ампл. 500 мг 3 раза в сут (5-10 мг/кг 3 раза в сут) в/в
Препарат резерва	Валацикловир	Валацикловир 2 табл. по 500 мг 3 раза в сут
Препарат резерва	Бривудин	Бривудин 1 табл. 250 мг 3 раза в сут
Препарат резерва	Бривудин	Бривудин 1 табл. 125 мг 1 раз в сут
Профилактика		Не рекомендуется

Литература

1. Chang E, Absar N, Beall G. Prevention of recurrent herpes simplex virus infections in HIV-infected persons. *AIDS Patient Care* 1995, 9:252-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11361407>
2. Chen XS, Han GZ, Guo ZP, et al. A comparison of topical application of penciclovir 1% cream with acyclovir 3% cream for treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, multicentre trial. *Int J STD AIDS* 2000, 11:568-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997497>
3. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002, 13:12-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11802924>
4. DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2003, 188: 1009-16. <http://amedeo.com/lit.php?id=14513421>
5. Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *J Infect Dis* 1998, 178:349-59. <http://amedeo.com/lit.php?id=9697714>
6. Kleymann G, Fischer R, Betz UA, et al. New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease. *Nat Med* 2002;8:392-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11927946>
7. Kleymann G. New antiviral drugs that target herpesvirus helicase primase enzymes. *Herpes* 2003, 10:46-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=14577954>
8. Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004, 39 Suppl 5:S248-57. <http://amedeo.com/lit.php?id=15494896>
9. Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valaciclovir: a review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. *Drugs* 2000, 59:839-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=10804039>
10. Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992, Suppl 1:S29-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=1602361>
11. Warren T, Harris J, Brennan CA. Efficacy and safety of valacyclovir for the suppression and episodic treatment of herpes simplex virus in patients with HIV. *Clin Infect Dis* 2004, 39 Suppl 5:S258-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=15494897>

Опоясывающий лишай

Опоясывающий лишай развивается в результате реактивации латентной инфекции, вызванной вирусом varicella-zoster. После первичной инфекции (ветряной оспы) вирус может пожизненно оставаться в спинномозговых ганглиях. У ВИЧ-инфицированных рецидивы опоясывающего лишая возможны даже при относительно хорошем иммунном статусе, а также при восстановлении иммунитета (Martinez, 1998). С усилением иммунодефицита опоясывающий лишай обычно вызывает более обширные поражения. Помимо поражения одного-двух дерматомов возможны опасное поражение глаз (поражение глазной ветви тройничного нерва — глазная форма опоясывающего лишая с поражением роговицы) и уха (синдром Ханта). Самая опасная форма инфекции — некротический ретинит. Неврологические осложнения включают менингоэнцефалит, миелит, а также поражение других черепных нервов (Brown, 2001).

Клиническая картина

В продромальном периоде нередко головная боль, недомогание, светобоязнь; лихорадка отмечается редко. В пораженной области сначала появляется гиперчувствительность, потом зуд и через несколько часов и дней — боль и высыпания. Иногда высыпания появляются через несколько дней после боли. Высыпания всегда появляются на одной стороне туловища, ограничены пределами одного-двух дерматомов; характерны эритема и герпетическо-формные везикулы. Высыпания изъязвляются, нередко кровоточат, постепенно подсыхают. Пораженную область следует держать в чистоте и сухости во избежание бактериальной суперинфекции.

Поражение нескольких дерматомов часто оставляет после себя постгерпетическую невралгию. Диагноз постгерпетической невралгии ставится, если боль сохраняется более месяца (Gnapp, 2002).

Диагностика

При поражении туловища диагноз обычно можно поставить по клинической картине. Однако в осложненных случаях, а также при поражении конечностей, возможны трудности. При типичной картине дополнительного обследования не требуется. В сомнительных случаях содержимое везикул направляют в лабораторию для выделения вируса в культуре. Наиболее надежным методом диагностики считается иммунофлюоресцентное окрашивание. Энцефалит, вызванный вирусом *varicella-zoster*, можно диагностировать только при исследовании СМЖ с помощью ПЦР. Опоясывающий лишай с поражением уха следует заподозрить при одностороннем подостром снижении слуха (высыпаний на ушной раковине может не быть). Нужно провести осмотр среднего уха или направить больного к ЛОРу. При нарушениях зрения тактика такая же, как при ЦМВ-ретините — как можно скорее направить больного к офтальмологу.

Лечение

Опоясывающий лишай с поражением одного дерматомы можно лечить амбулаторно ацикловиром внутрь. Важно начать лечение как можно раньше. Во всех случаях нужна системная терапия, дозы должны быть выше, чем при герпесе. Местное лечение каламиновым лосьоном ускоряет заживление и уменьшает боль. Для обезболивания назначают анальгетики внутрь. При контактах с больным необходимы перчатки. В начале заболевания инфекция высоко заразна, поэтому невакцинированные лица, которые не болели ветряной оспой, не должны контактировать с больным опоясывающим лишаем.

Во всех осложненных случаях, при поражении нескольких дерматомов, а также глазной форме опоясывающего лишая ацикловир назначают в/в. При наличии опытных медсестер лечение можно проводить амбулаторно.

Как и при герпесе альтернативой ацикловиру могут быть валацикловир, фамцикловир и бривудин. У ВИЧ-отрицательных больных при лечении этими препаратами постгерпетическая невралгия развивается значительно реже, чем при лечении ацикловиром (Gnann, 2002).

Однако у ВИЧ-инфицированных эти препараты использовались мало и при иммунодефиците не лицензированы. По сравнению с ацикловиром они стоят дороже (до 120 евро в неделю). При мутациях гена тимидинкиназы может возникнуть устойчивость к ацикловиру, однако происходит это редко (Gershon, 2001; Saint-Leger, 2001). При устойчивости к ацикловиру можно назначить фоскарнет.

Лечить постгерпетическую невралгию трудно. Карбамазепин и габапентин помогают лишь отчасти. Исследования у лиц с нормальным иммунитетом показали, что при лечении валацикловиром постгерпетическая невралгия развивается реже и проходит быстрее, чем при лечении ацикловиром. Глюкокортикоиды не рекомендуются (Gnann, 2002).

Таблица 12. Лечение и профилактика инфекций, вызванных вирусом *varicella-zoster*

Лечение		Длительность: не менее 7 сут
Препарат выбора	Ацикловир	Ацикловир 1 табл. 800 мг 5 раз в сут
Тяжелая форма		Ацикловир 1-2 ампулы по 500 мг 3 раза в сут (10 мг/кг 3 раза в сут) в/в
Препарат резерва	Валацикловир	Валацикловир 2 табл. по 500 мг 3 раза в сут
Препарат резерва	Фамцикловир	Фамцикловир 2 табл. по 250 мг 3 раза в сут
Препарат резерва	Бривудин	Бривудин 1 табл. 125 мг 1 раз в сут
Профилактика		Не рекомендуется

Профилактика

Раньше ВИЧ-инфекция была противопоказанием к вакцинации против вируса *varicella-zoster*, однако контролируемое исследование с плацебо показало, что эта вакцина при числе лимфоцитов CD4 > 400 мкл¹ безопасна и эффективна (Gershon, 2001). Поэтому у ВИЧ-инфицированных, у которых нет антител к вирусу *varicella-zoster*, можно проводить вакцинацию.

Для постконтактной профилактики у ВИЧ-инфицированных, у которых нет антител к вирусу *varicella-zoster*, можно использовать иммуноглобулин против вируса *varicella-zoster* (2 мг/кг в/в). Длительная первичная профилактика не рекомендуется. При частых рецидивах опоясывающего лишая неко-

торые дерматологи рекомендуют назначать длительную профилактику низкими дозами противовирусных средств.

Литература

1. Brown M, Scarborough M, Brink N, Manji H, Miller R. Varicella zoster virus-associated neurological disease in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2001, 12:79-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=11236108>
2. Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes* 2001, 8:32-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11867015>
3. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002, 347:340-6.
4. Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998, 27:1510-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=9868668>
5. Saint-Leger E, Caumes E, Breton G, et al. Clinical and virologic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2001, 33:2061-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11702291>

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — это тяжелое демиелинизирующее заболевание ЦНС. Возбудитель — вирус JC из группы ДНК-содержащих полиомавирусов. Свое название вирус получил по инициалам больного, у которого был впервые выделен в 1971 г. (Major, 1992). Вопреки распространенному заблуждению вирус JC никак не связан с синдромом Крейтцфельда-Якоба. Доля серопозитивных среди населения достигает 80%, предполагается возможность латентной персистирующей инфекции. Реактивация вируса и клинически выраженное заболевание развиваются только при нарушении клеточного иммунитета. Полагают, что вирус достигает ЦНС посредством лейкоцитов и поражает в основном олигодендроциты, образующие миелиновую оболочку. Разрушение миелиновых оболочек макроскопически проявляется мультифокальной демиелинизацией. В наибольшей степени страдает белое вещество полушарий головного мозга, но возможно также поражение мозжечка и серого вещества. Нередко наблюдается тяжелый иммунодефицит, однако для развития ПМЛ он не обязателен. В отличие от ЦМВ-инфекции и инфекции, вызванной атипичными микобактериями, ПМЛ не всегда указывает на терминальную стадию ВИЧ-инфекции. Хотя обычно ПМЛ развивается при числе лимфоцитов менее 100 мкл^{-1} , она возможна и при числе лимфоцитов более 200 мкл^{-1} . Снижение заболеваемости ПМЛ не столь заметно, как заболеваемости другими ОИ. После церебрального токсоплазмоза ПМЛ сегодня занимает второе место среди ОИ по частоте поражения нервной системы (Antinori, 2001).

Пока не было ВААРТ прогноз при ПМЛ был плохим. После появления симптомов продолжительность жизни обычно составляла 3–6 мес. Обычно смерть наступала от вторичных осложнений, типичных для лежачих больных. У больных с числом лимфоцитов более 200 мкл^{-1} прогноз немного лучше (Berger, 1998). На фоне ВААРТ болезнь прогрессирует гораздо медленнее, иногда даже наступает полная ремиссия (Albrecht, 1998). Однако положительное влияние ВААРТ не столь значительно как при других ОИ: в испанском исследовании, в которое вошли 118 больных с ПМЛ, получающих ВААРТ, 64% больных были живы спустя 2,2 года после постановки диагноза (Berenguer, 2003). Даже при эффективной ВААРТ полная ремиссия достигается не всегда. Большинство случаев полной ремиссии достигается при воспалительной ПМЛ, развивающейся на фоне синдрома восстановления иммунитета (Du Pasquier, 2003; Hoffmann, 2003).

Клиническая картина

Несмотря на разнообразие симптомов ПМЛ, обусловленное различной локализацией очагов демиелинизации, можно выделить ряд общих черт клинической картины. Помимо когнитивных нарушений (от легких нарушений концентрации внимания до деменции) для ПМЛ очень характерны очаговые неврологические симптомы. Чаще наблюдаются моно- и гемипарез, а также нарушения речи и зрения. Мы наблюдали нескольких больных, у которых ПМЛ привела к слепоте. Поражение ЦНС поначалу иногда проявляется отдельными нарушениями координации движений, но при этом может быстро привести к тяжелой инвалидности. У некоторых больных развиваются эпилептические припадки. Выпадение чувствительности, лихорадка и головная боль встречаются редко и более характерны для церебрального токсоплазмоза.

Диагностика

При подозрении на ПМЛ необходимо в кратчайшие сроки подтвердить диагноз лучевыми методами диагностики. Следует иметь в виду, что КТ головы плохо выявляет очаги пониженной плотности. МРТ намного более чувствительна по числу и размерам образований, чем КТ. При МРТ обычно выявляются

очаги повышенной интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях и последовательности FLAIR; эти очаги имеют сниженную интенсивность на T1-взвешенных изображениях, как правило без усиления гадолинием и эффекта объемного образования. Восстановление иммунитета на фоне ВААРТ может привести к выраженному воспалительному компоненту с существенным усилением контрастирования (см. «Синдром восстановления иммунитета»). Поражения серого вещества не типичны. Следует отметить также, что очаги почти всегда асимметричны.

Во многих случаях МРТ позволяет дифференцировать ПМЛ с токсоплазмозом и лимфомой. Однако классические поражения, которые обычно приводятся в учебниках, — обширные, затрагивающие все полушарие — обнаруживаются не всегда. ПМЛ всегда начинается с маленького очага, поэтому маленькие и единичные очаги не исключают диагноза. ПМЛ может развиваться в любой части головного мозга, типичной локализации нет. Очаги нередко обнаруживаются в теменной и затылочной областях или перивентрикулярно, однако может страдать и мозжечок. Важно, чтобы заключение по результатам МРТ давал специалист по лучевой диагностике или врач, имеющий опыт по ПМЛ. Но даже в этом случае ПМЛ бывает трудно отличить от инфекции, вызванной вирусом герпеса человека типа 6 (Caserta, 2004) и ВИЧ-лейкоэнцефалопатии (Langford, 2002).

Таким образом диагноз, поставленный по клинической картине и данным МРТ, не является бесспорным. Важное значение имеет исследование СМЖ. Как правило, если нет сопутствующих инфекций, то признаков неспецифического воспаления в СМЖ не бывает, а общий уровень белка немного повышен. Цитоз обнаруживается редко, если он достигает 100 мкл¹, диагноз ПМЛ маловероятен. У всех больных нужно исследовать СМЖ на вирус JC. Чувствительность новых исследований на основе ПЦР составляет около 80%, специфичность — более 90%. Образец СМЖ для исследования нужно направить в лабораторию, имеющую опыт выявления вируса JC.

При характерных клинической картине и данных МРТ в сочетании с положительным результатом ПЦР на вирус JC диагноз ПМЛ можно поставить с достаточной степенью вероятности. В этих случаях выполнять биопсию головного мозга сегодня не рекомендуется. Тем не менее отрицательный результат ПЦР не исключает ПМЛ. Количество вируса в крови может колебаться в значительной степени и не коррелировать с размером поражений (Eggers, 1999; Garcia, 2002). К сожалению, после появления ВААРТ ПЦР на вирус JC стала менее информативной, так как на фоне ВААРТ его концентрация в крови зачастую падает (Di Giambenedetto, 2003). У некоторых больных может потребоваться стереотаксическая биопсия головного мозга.

Лечение

Специфического лечения ПМЛ не существует. Фоскарнет, интерферон, иммуностимуляторы и глюкокортикоиды дают лишь небольшой эффект и не применяются. Цитарабин в рандомизированном испытании показал плохие результаты и больше не рекомендуется (Hall, 1998). Сегодня надежды возлагаются на два новых препарата — цидофовир и камптотecin. Однако есть опасения, что этих препаратов постигнет та же судьба. Камптотecin — алкалоидный цитостатик, который ингибирует топоизомеразу I — ядерный фермент, который необходим для синтеза ДНК и, следовательно, для репликации вируса JC (O'Reilly, 1997). Пока данных о применении этого препарата недостаточно (Vollmer-Haase, 1997; Royal, 2003). В небольших, в основном неконтролируемых испытаниях, имеющихся на сегодня, в ряде случаев цидофовир оказывал положительный эффект (De Luca, 2001; Gasnault, 2001; Herrero-Romero, 2001; Maga, 2002; Wuen, 2004). Наш собственный опыт применения этого препарата в целом был неудачным, при ретроспективном анализе 35 случаев при лечении цидофовиром прогноз оказался даже хуже. Однако это может объясняться тем, что цидофовир применялся у более тяжелых больных (Wuen, 2004). В целом, цидофовир следует применять только в крайнем случае — когда оптимизация ВААРТ не возможна или когда состояние больного ухудшается несмотря на эффективную ВААРТ.

Мы считаем, что абсолютный приоритет в лечении ПМЛ имеет оптимизация АРТ. В 1998 г. нами было показано, что ВААРТ значительно улучшает прогноз (Albrecht, 1998). Данные других исследователей подтвердили это наблюдение (Clifford, 1999; Dworkin, 1999; Gasnault, 1999; Tantisiriwat, 1999). In vitro продемонстрирован синергизм между ВИЧ и вирусом JC, поэтому нужно добиваться максимального подавления вирусной нагрузки. Хотя описаны случаи прогрессирования ПМЛ на фоне правильной антиретровирусной терапии, сегодня ВААРТ нередко остается единственным шансом для больных.

Профилактика

Профилактики не существует. Предотвратить заражение вирусом также не возможно.

Таблица 13. Лечение и профилактика прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии

Лечение		
Предпочтительное	БААРТ	Главная цель — максимальное подавление вирусной нагрузки и восстановление иммунитета
Экспериментальное	Цидофовир	Цидофовир 5 мг/кг в/в каждые 7–14 сут (плюс пробенецид и инфузионная терапия по протоколу, см. раздел «Препараты»)
Профилактика		Отсутствует

Литература

- Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. HAART significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998, 12:1149-1154. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677163>
- Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol* 2001, 7:323-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11517411>
- Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 1047-52. <http://amedeo.com/p2.php?id=12684918>
- Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, et al. Predictive factors for prolonged survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 1998, 44:341-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9749600>
- Caserta MT. Human Herpesvirus 6 Infection of the Central Nervous System. *Curr Infect Dis Rep* 2004, 6: 316-321.
- Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999, 52:623-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10025799>
- De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, et al. Potent anti-retroviral therapy with or without cidofovir for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: extended follow-up of an observational study. *J Neurovirol* 2001, 7:364-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11517418>
- Di Giambenedetto S, Gionolani A, Marzocchetti A, et al. Profound reduction of the diagnostic sensitivity of JCV DNA in CSF for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in the HAART era. Abstract 12/2, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.
- Du Pasquier RA, Koralnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003; 9 Suppl 1:25-31.
- Dworkin MS, Wan PC, Hanson DL, Jones JL. Progressive multifocal leukoencephalopathy: improved survival of HIV-infected patients in the protease inhibitor era. *J Infect Dis* 1999, 180:621-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10438348>
- Eggers C, Stellbrink HJ, Buhk T, Dorries K. Quantification of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy - a longitudinal study. *J Infect Dis* 1999, 180:1690-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10515834>
- Garcia De Viedma D, Diaz Infantes M, Miralles P, et al. JC virus load in progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of the correlation between the viral burden in cerebrospinal fluid, patient survival, and the volume of neurological lesions. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1568-75. <http://amedeo.com/lit.php?id=12032891>
- Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, et al. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. *J Neurovirol* 2001, 7:375-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=11517420>
- Gasnault J, Taoufik Y, Goujard C, et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related PML on potent combined antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 1999, 5:421-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10463864>
- Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1998, 338:1345-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=9571254>
- Herrero-Romero M, Cordero E, Lopez-Cortes LF, de Alarcon A, Pachon J. Cidofovir added to HAART in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 2001, 15:809.
- Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1142-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12876257>
- Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, et al. Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, 16:1019-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=11953468>
- Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, Houff SA, Berger JR. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 1992, 5:49-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=1310438>
- Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002, 16:1791-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12218391>
- O'Reilly S. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1997, 350:291.
- Royal W 3rd, Dupont B, McGuire D, et al. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2003; 9:411-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12775425>
- Tantisiriwat W, Tebas P, Clifford DB, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving HAART. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1152-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10452651>
- Vollmer-Haase J, Young P, Ringelstein EB. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1997, 349:1366.
- Wyen C., Hoffmann C., Schmeier N. et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy: Survival and Risk Factors of Death. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 37:1263-1268. <http://amedeo.com/lit.php?id=15385733>

Бактериальная пневмония

Бактериальная пневмония развивается даже при относительно хорошем иммунном статусе (числе лимфоцитов CD4 более 200 мкл¹). Заболеваемость бактериальной пневмонией не так тесно зависит от степени иммунодефицита как заболеваемость другими ОИ, поэтому с появлением ВААРТ снизилась не столь значительно. Критерием СПИДа считается только рецидивирующая (2 и более эпизодов за последние 12 мес) бактериальная пневмония, подтвержденная рентгенологически и микробиологически (возбудитель выделен при посеве мокроты). Как и у ВИЧ-отрицательных больных следует отличать больничную пневмонию от внебольничной. Важное значение имеют путешествия в анамнезе, особенно при внебольничной пневмонии.

Самые частые возбудители внебольничной пневмонии у ВИЧ-инфицированных — пневмококки и *Haemophilus influenzae*. Важно иметь в виду также *Mycoplasma* spp., особенно у молодых больных, а также *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. В редких случаях возбудителем пневмонии бывает *Legionella* spp. Инъекционные наркоманы внебольничной пневмонией болеют гораздо чаще, чем другие группы населения.

Больничную пневмонию часто вызывают больничные штаммы микроорганизмов (*Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*). В этих случаях лечение зависит от местных особенностей лекарственной устойчивости и опыта ведения таких больных (Gant, 2000; Vogel, 2000).

Клиническая картина и диагностика

Характерно острое начало с высокой лихорадки и кашля с мокротой. При сопутствующем плеврите возможна боль при дыхании, одышка бывает редко. Данные аускультации легких почти всегда позволяют отличить бактериальную пневмонию от пневмоцистной. Если прослушиваются какие-либо аномальные дыхательные шумы, пневмоцистная пневмония маловероятна.

Диагноз подтверждают с помощью рентгенографии грудной клетки. Белки острой фазы воспаления обычно повышены, активность ЛДГ, как правило, в норме. При температуре тела более 38,5 °С до начала лечения нужно взять несколько проб крови для посева. Посев мокроты — простой способ уточнения этиологии пневмонии, информативный почти в половине случаев (Cordero, 2002).

Лечение

Тактика

Лечение бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных такое же, как у ВИЧ-отрицательных. Всегда начинают с эмпирической терапии, не дожидаясь результатов посева мокроты и крови. Большинство больных можно лечить амбулаторно. Больных с иммунодефицитом, высокой лихорадкой (более 39,5 °С), признаками органной недостаточности, нарушениями со стороны ЦНС (спутанность сознания) и изменениями жизненно важных показателей (тахипноэ, тахикардия, артериальная гипотония), а также больных, плохо соблюдающих назначения, и пожилых (старше 65 лет) нужно сразу госпитализировать.

Большое значение имеет введение жидкости. Если больной находится на амбулаторном лечении, он должен выпивать не менее 2 л жидкости в сутки. Польза отхаркивающих средств, муколитиков (ацетилцистеина) и средств от кашля не доказана.

Препараты

Для амбулаторного лечения можно использовать различные препараты. В зависимости от местных особенностей устойчивости пневмококков и *Haemophilus influenzae* можно использовать даже пенициллин. У ВИЧ-инфицированных часто развивается аллергия.

Аминопенициллины эффективны против *Haemophilus influenzae* и ряда грамотрицательных микроорганизмов. Однако в комбинации с клавулановой кислотой (ингибитором бета-лактамаз) они нередко вызывают более выраженные желудочно-кишечные нарушения.

Новые цефалоспорины имеют расширенный спектр действия, включая грамотрицательные бактерии, и в то же время активны против пневмококков и *Haemophilus influenzae*. Однако они относительно дороги.

Макролиды активны против атипичных бактерий, включая микоплазмы, хламидии и легионеллы, однако доля устойчивых к ним пневмококков растет (14% в Германии).

В отношении фторхинолонов следует отметить, что ципрофлоксацин не активен или слабо активен против многих важных возбудителей пневмонии, поэтому назначать следует только новые фторхинолоны.

У госпитализированных больных лечение начинают с в/в введения антибиотиков. Рекомендуется назначать комбинированную терапию по крайней мере двумя препаратами.

После получения результатов посева выбор антибиотика корректируют. При больничной пневмонии особенно важно учесть характер местной устойчивости и рекомендации больничного микробиолога.

Профилактика

Вакцина PneumovaxTM обеспечивает эффективную защиту от пневмококковой пневмонии. Этой вакциной нужно иммунизировать всех ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4 более 200 мкл¹.

Таблица 14. Эмпирическое лечение и профилактика внебольничной бактериальной пневмонии (стоимость препаратов может существенно различаться)

Амбулаторное лечение		Длительность: 7-10 сут
Легкая форма	Амоксициллин +клавулановая кислота	1 табл. 875/125 мг 3 раза в сут
Легкая форма	Кларитромицин	1 табл. 500 мг 2 раза в сут
Легкая форма	Рокситромицин	1 табл. 300 мг 1 раз в сут
Легкая форма	Цефуроксим	1 табл. 500 мг 2 раза в сут
Легкая форма	Цефподоксим	1 табл. 200 мг 2 раза в сут
Легкая форма	Моксифлоксацин	1 табл. 400 мг 1 раз в сут
Стационарное лечение		
Тяжелая форма	Пиперациллин (+ тазобактам) + макролид	Tazobac [®] 1 флакон 4,5 г в/в 3 раза в сут плюс рокситромицин 1 табл. 300 мг 1 раз в сут или кларитромицин 1 табл. 500 мг 2 раза в сут
Тяжелая форма	Цефтриаксон + макролид	Цефтриаксон 1 инфузия 2 г 1 раз в сут в/в плюс рокситромицин 1 табл. 300 мг 1 раз в сут или кларитромицин 1 табл. 500 мг 2 раза в сут
Тяжелая форма	Цефуроксим + макролид	Цефуроксим 1 инфузия 1,5 г 3 раза в сут в/в плюс рокситромицин 1 табл. 300 мг 1 раз в сут или кларитромицин 1 табл. 500 мг 2 раза в сут
Профилактика	Пневмококковая вакцина (полисахаридная)	Pneumovax 23 [®] готовые шприцы, в/м

Литература

1. Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002, 21:362-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12072920>
2. Gant V, Parton S. Community-acquired pneumonia. Curr Opin Pulm Med 2000, 6:226-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=10782708>
3. Rimland D, Navin TR, Lennox JL, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. AIDS 2002, 16:85-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741166>
4. Vogel F, Worth H, Adam D, et al. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.v. und der Deutschen Atemwegsliga. Chemotherapie Journal 2000, 1:3-23

Криптоспоридиоз

Криптоспоридиоз — паразитарное кишечное заболевание с фекально-оральным путем передачи. Основной возбудитель — простейшее *Cryptosporidium parvum*. Криптоспоридиоз может развиваться как при иммунодефиците, так и при нормальном иммунитете (хороший обзор: Chen, 2002). Впервые криптоспоридии были описаны в 1976 г., сегодня известно, что они являются одними из самых важных и самых частых возбудителей диареи во всем мире. Основные источники инфекции — животные, зараженная вода и пища. Инкубационный период составляет около 10 сут. У лиц с нормальным иммунитетом и ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4 более 200 мкл¹ диарея проходит через несколько дней, а у больных СПИДом нередко становится хронической. При тяжелом иммунодефиците (число лимфоцитов CD4 менее 50 мкл¹) диарея может угрожать жизни вследствие потери воды и электролитов (Colford, 1996). Критерием СПИДа является только хронический криптоспоридиоз.

Клиническая картина

Характерная водянистая диарея может быть столь тяжелой, что вызвать смертельные обезвоживание и потерю электролитов. Нередко частота стула достигает 20 раз в сутки. Часто бывают тенезмы, тошнота и рвота. Лихорадки обычно нет. В некоторых случаях развивается инфекция желчных путей и повышается активность печеночных ферментов.

Диагностика

Направляя для исследования образец кала, нужно предупредить лабораторию о предполагаемом диагнозе, так как иначе криптоспоридии нередко остаются незамеченными. Для опытной лаборатории обычно бывает достаточно одного образца кала. Исследования на антитела и другие методы редко бывают полезными. Дифференциальный диагноз включает все остальные кишечные инфекции.

Лечение

Специфического лечения пока нет. При хорошем иммунитете диарея проходит самостоятельно, поэтому при иммунодефиците показана ВААРТ — нередко на ее фоне криптоспоридиоз излечивается (Carr, 1998; Miao, 2000). Для улучшения всасывания антиретровирусных средств рекомендуется симптоматическое лечение лоперамидом и/или настойкой опия. При их неэффективности можно назначить другие антидиарейные средства, в частности октреотид. Большое значение имеет возмещение потерь жидкости, при необходимости проводят инфузионную терапию.

У ряда больных мы получили хорошие результаты при использовании антигельминтного средства нитазоксанид, эффективность которого была подтверждена в небольшом рандомизированном исследовании. Возможно, нитазоксанид — это первый препарат, эффективный при криптоспоридиозе (Rossignol, 2001). Однако африканское исследование у детей с криптоспоридиозом показало, что нитазоксанид был эффективен только у ВИЧ-отрицательных, но не у ВИЧ-положительных детей (Amadi, 2002). В США FDA, сочтя имеющиеся данные недостаточными, одобрило применение нитазоксанида только у детей 11 лет и старше, у которых нет иммунодефицита. Ни в США, ни в Германии нитазоксанид для больных СПИДом не одобрен и в ближайшее время ситуация вряд ли изменится. Поэтому лечение этим препаратом страховые компании не оплачивают. Однако нитазоксанид можно получить через программы расширенного доступа, обратившись к непосредственно изготовителю — фирме Romark (<http://romark.com>).

Если восстановления иммунитета не происходит и оплачивать нитазоксанид страховая компания отказывается, выбор ограничивается паромомицином. Этот не всасывающийся в ЖКТ антибиотик из группы аминогликозидов выпускается в виде порошка и таблеток и широко применяется, поскольку небольшое неконтролируемое исследование подтвердило его эффективность (White, 2001). Однако в двойном слепом контролируемом исследовании паромомицин не имел преимуществ по сравнению с плацебо (Hewitt, 2000). Возможно, препарат будет эффективен в комбинации с азитромицином (Smith, 1998).

Таблица 15. Лечение и профилактика криптоспоридиоза

Лечение		
Симптоматическое	Лоперамид +	Лоперамид 1 капсула 2 мг 2-6 раз в сут или раствор лоперамида 10 мл (10 мл = 2 мг) 2-6 раз в сутки и/или
	настойка опия	настойка опия 1% = 5-15 капель 4 раза в сутки
Симптоматическое	Октреотид	Раствор для инъекций 1 ампула 50 мкг п/к 2-3 раза в сут (медленно повышать дозу)
Этиотропное	Нитазоксанид	Нитазоксанид 1 табл. 500 мг 2 раза в сут
Этиотропное	Паромомицин + азитромицин	Паромомицин 1 пакет 1 г 3 раза в сут плюс
		азитромицин 1 табл. 600 мг 1 раз в сут
Профилактика		Не пить сырую воду

Профилактика

Общепринятой профилактики нет, однако ретроспективный анализ показал защитный эффект рифабутина и кларитромицина (Holmberg, 1998). Мы считаем более важной мерой профилактики (по крайней мере в странах с санитарными проблемами), чтобы ВИЧ-инфицированные не пили некипяченую воду. Следует избегать контакта с фекалиями человека и животных. Часто мы наблюдали случаи заражения в летние

месяцы, нередко после купания в реке. Криптоспоридии устойчивы ко многим дезинфицирующим средствам. В больницах обычно бывает достаточно обычных мер (перчатки). Больных не нужно изолировать, однако нельзя размещать их в палаты, в которых находятся пациенты с выраженным иммунодефицитом.

Литература

1. Amadi B, Mwiya M, Musuku J, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, 360:1375-1380. <http://amedeo.com/lit.php?id=12423984>
2. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998, 351:256-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=9457096>
3. Chen XM, Keithly JS, Paya CV, LaRusso NF. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 346: 1723-31.
4. Colford JM Jr, Tager IB, Hirozawa AM, et al. Cryptosporidiosis among patients infected with HIV. Factors related to symptomatic infection and survival. *Am J Epidemiol* 1996, 144:807-16. <http://amedeo.com/lit.php?id=8890659>
5. Griffiths JK. Treatment for AIDS-associated cryptosporidiosis. *J Infect Dis* 1998, 178:915-6.
6. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: No more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced HIV infection. *Clin Inf Dis* 2000, 31:1084-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=11049793>
7. Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. *JAMA* 1998, 279:384-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9459473>
8. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25: 124-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11103042>
9. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001, 184:103-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11398117>
10. Smith NH, Cron S, Valdez LM, Chappell CL, White AC Jr. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *J Infect Dis* 1998, 178:900-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=9728569>
11. White AC, Cron SG, Chappell CL. Paromomycin in cryptosporidiosis. *Clin Inf Dis* 2001, 32: 1516-7.

Криптококкоз

Криптококкоз (возбудитель — гриб *Cryptococcus neoformans*) — тяжелое заболевание, которое относится к критериям СПИДа. В Европе криптококкоз встречается редко, в США и Юго-Восточной Азии — гораздо чаще. Полагают, что заражение происходит при вдыхании возбудителя. Криптококки содержатся в помете птиц, который служит важным резервуаром инфекции. У лиц с нормальным иммунитетом инфекция может протекать бессимптомно, а у ВИЧ-инфицированных почти всегда становится диссеминированной. Помимо легких после гематогенного распространения инфекции чаще всего страдает ЦНС, поэтому неврологическое исследование нужно проводить у каждого больного с подозрением на криптококкоз. В некоторых случаях развиваются изолированные поражения кожи и лимфаденит. Поражение мочеполовой системы, ЖКТ и других внутренних органов встречается редко.

Криптококкоз почти всегда развивается у больных с тяжелым иммунодефицитом. Из 114 случаев 87% развились при числе лимфоцитов CD4 менее 100 мкл⁻¹ (медиана 30 мкл⁻¹) (Weitzel, 1999). Без лечения криптококкоз приводит к смерти. Лечение занимает много времени, сопряжено с трудностями, в начале всегда требует госпитализации больного. До появления ВААРТ рецидивы развивались в 15% случаев и чаще.

Клиническая картина

Чаще всего инфекция проявляется поражением ЦНС — энцефалитом (около 80% случаев). Основные жалобы — головная боль и лихорадка. В течение нескольких дней быстро развивается спутанность сознания. Возможны нарушения походки, слуха или зрения, а также парезы (особенно черепных нервов); в этих случаях почти всегда бывает повышено внутричерепное давление. Менингеальные симптомы обычно отсутствуют. При синдроме восстановления иммунитета клиническая картина обычно бывает атипичной, нередко развиваются обширные абсцессы (Manfredi, 1999).

Поражение легких проявляется атипичной пневмонией с сухим кашлем и болью в груди. Поражения кожи поначалу могут напоминать контагиозный моллюск, позднее сливаются в большие изъязвленные образования.

Диагностика

Криптококкоз — угрожающее жизни заболевание, в крупных исследованиях смертность составляет 62,5% (Saag, 2000), поэтому терять время нельзя. При подозрении на криптококкоз (например, при выявлении криптококкового антигена) нужно быстро провести обследование легких и ЦНС. Рентгенография легких обычно малоинформативна, поэтому важно сделать КТ с высоким разрешением. Картина в легких бывает различной: от диффузных мелких очагов наподобие туберкулеза до четко отграниченных ин-

фильтратов, напоминающих бронхопневмонию. Возможны каверны и бронхоэктазы. Необходимо провести бронхоальвеолярный лаваж, чтобы выделить возбудителя.

При наличии неврологической симптоматики нужно сделать МРТ головы. В отличие от токсоплазмоза и лимфомы ЦНС патология может быть не явной; изолированные или множественные объемные образования (криптококкомы) выявляются очень редко. Однако внутричерепное давление часто бывает повышенным (необходимо провести осмотр глазного дна на предмет отека диска зрительного нерва)

Наибольшее значение при криптококкозе имеет исследование СМЖ (пункцию проводят только после осмотра глазного дна и МРТ). Почти всегда криптококки обнаруживаются в мазке СМЖ при контрастировании тушью. Для исключения поражения ЦНС исследование СМЖ нужно проводить у всех больных криптококкозом, даже если у них нет неврологических симптомов. У всех больных нужно проводить исследование крови на криптококковый антиген; титр $> 1:8$ является хорошим диагностическим показателем. Часто бывает положительным посев крови. При поражении кожи диагноз обычно ставится с помощью биопсии.

Лечение

Менингит требует незамедлительного назначения комбинации противогрибковых средств, с последующей поддерживающей терапией флуконазолом (Saag, 2000).

Назначение сразу нескольких противогрибковых препаратов позволяет избежать устойчивости и сократить лечение до 4–6 недель. В Германии при менингите обычно назначают три препарата: амфотерицин В, фторцитозин и флуконазол. Эта схема считается предпочтительной, она приводит к полной ремиссии менингита почти в 80% случаев (Weitzel, 1999), что немного выше, чем в США, где применяют два препарата — амфотерицин В и фторцитозин (van der Horst, 1997).

Однако последние данные ставят под сомнение преимущества трехкомпонентной схемы. В небольшом рандомизированном исследовании, в которое вошли 64 больных из Таиланда, при использовании амфотерицина В и фторцитозина результаты были лучше (криптококки исчезли из СМЖ у большего числа больных) (Brouwer, 2004), чем при лечении трехкомпонентной схемой или амфотерицином В с флуконазолом.

Однако, учитывая токсичность фторцитозина (препарат доступен только для в/в введения), в настоящее время мы отдаем предпочтение амфотерицину В и флуконазолу. У больных, которые не получали АРВ препаратов, почти всегда параллельно с лечением криптококкоза мы начинаем ВААРТ.

Липосомный амфотерицин В не только менее токсичен, чем обычный амфотерицин В, но и немного эффективнее (Leenders, 1997; Hamill, 1999). Однако даже липосомный препарат токсичен, поэтому ежедневно нужно определять показатели функции почек и печени, уровни электролитов и форменных элементов крови. Флуконазол вводят в/в, особенно у больных со спутанностью сознания.

При изолированном поражении легких (отрицательном результате исследования СМЖ) или других органов мы назначаем только амфотерицин В и флуконазол и продолжаем лечение 2 недели вместо 4-х. При выявлении криптококкового антигена без симптомов поражения ЦНС, легких или других органов, мы назначаем только флуконазол.

Эффективность лечения оценивают по клинической картине и результатам повторных исследований СМЖ. Через 2 недели лечения возбудитель исчезает из СМЖ примерно у 60% больных (Saag, 2000). В этих случаях можно переходить на поддерживающую терапию, но не раньше чем через 4 недели лечения. При повышении внутричерепного давления некоторым больным требуется дренирование СМЖ. Глюкокортикоиды бесполезны (Saag, 2000).

Профилактика

Для поддерживающей терапии и вторичной профилактики используют флуконазол. Он значительно эффективнее итраконазола: в крупном рандомизированном исследовании частота рецидивов у получавших флуконазол была всего 4%, а у получавших итраконазол — 23%, из-за такой очевидной разницы исследование пришлось прекратить раньше времени (Saag, 1999). При достаточном восстановлении иммунитета (число лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹ и неопределяемая вирусная нагрузка в течение 3–6 мес) флуконазол можно отменить (Aberg, 2002; Kirk, 2002; Vibhagool, 2003; Mussini, 2004) — при условии, что длительность поддерживающей терапии составила не менее 6 мес. Перед отменой препарата рекомендуется провести исследование на криптококковый антиген (Mussini, 2004). Если результат окажется положительным, профилактику следует продолжить.

Первичная медикаментозная профилактика криптококкоза не рекомендуется, так как продолжительность жизни она не увеличивает даже в эндемичных странах, например в Таиланде (McKinsey, 1999; Chariyalertsak, 2002). Предотвратить заражение криптококками очень трудно.

Таблица 16. Лечение и профилактика криптококкоза (подробнее см. раздел «Препараты»)

Лечение		Длительность: не менее 6 недель
Схема выбора	Амфотерицин В	Амфотерицин В 0,5 0,75 мг/кг 1 раз в сут или липосомный амфотерицин В 3 мг/кг 1 раз в сут (изготавливается в аптеке)
	+ флуконазол	плюс флуконазол 1 ампула 200 мг в/в 2 раза в сут или флуконазол 1 капсула 200 мг 2 раза в сутки
	+ фторцитозин *	плюс фторцитозин 1 ампула 250 мл (2,5 г) в/в 4 раза в сут (= 100-150 мг/кг в 4 приема)
Поддерживающая терапия		Можно отменить, если число лимфоцитов CD4 > 200 мкл ¹ > 3 6 мес
Препарат выбора	Флуконазол	Флуконазол 1-2 капсулы по 200 мг 1 раз в сут
Препарат резерва	Итраконазол	Итраконазол 2 капсулы по 100 мг 2 раза в сут
Первичная профилактика		Не рекомендуется

*Примечание: Мы получили хорошие результаты использования комбинации амфотерицина В и флуконазола, и как правило, фторцитозин мы к ним не добавляем. Вместо этого, мы параллельно с лечением криптококкоза начинаем ВА-АРТ (большинство случаев криптококкоза развивается у больных, которые не получали до этого АРВ препаратов).

Литература

1. Aberg JA, Price RW, Heeren DM, Bredt B. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with AIDS, following immunologic response to antiretroviral therapy. J Infect Dis 2002, 185:1179-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=11930330>
2. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. Lancet 2004, 363:1764-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15172774>
3. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. Clin Infect Dis 2002, 34:277-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740718>
4. Hamill RJ, Sobel J, El-Sadr W, et al. Randomized double blind trial of Ambisome and amphotericin B in acute cryptococcal meningitis in AIDS patients. 39th ICAAC 1999, San Francisco; Abstract 1161
5. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002, 137:239-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=12186514>
6. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. AIDS 1997, 11:1463-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=9342068>
7. Manfredi R, Pieri F, Pileri SA, Chiodo F. The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the HAART era. Case reports and Literature review. Mycopathologia 1999, 148:73-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11189746>
8. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. Clin Infect Dis 1999, 28:1049-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=10452633>
9. Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. Clin Infect Dis 2004, 38:565-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=14765351>
10. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 1999, 28:291-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10064246>
11. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000, 30:710-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770733>
12. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the AIDS. N Engl J Med 1997, 337:15-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=9203426>
13. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C, Ingsathit A. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. Clin Infect Dis 2003, 36:1329-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=12746781>
14. Weitzel A, Arasteh K, Mertenskötter T, et al. Kryptokokken bei HIV-positiven Patienten in Deutschland eine Auswertung 24 deutscher Zentren. In: Brockmeyer NH et al. HIV-Infekt, Springer-Verlag; 1999.

Сальмонеллезная септицемия

Сальмонеллез, возбудителями которого служат различные виды сальмонелл кроме *Salmonella typhi* и *paratyphi*, у лиц с нормальным иммунитетом обычно протекает в виде гастроэнтерита, а у больных с иммунодефицитом — в виде тяжелой септицемии (Jacobs, 1985). В Центральной Европе сальмонеллезная септицемия у ВИЧ-инфицированных встречается редко (менее чем у 1% больных СПИДом). В швейцарской когорте, включавшей 9000 больных СПИДом, за 9 лет рецидивирующий сальмонеллез развился только у 22 больных (Burkhardt, 1999). В Южной Европе и Африке сальмонеллез встречается чаще. Основной источник инфекции — инфицированная пища, особенно птица. Рецидивы возникают часто. Помимо септицемии возможны также сальмонеллезный остеомиелит, эмпиема плевры, абсцессы легких, пиелонефрит и менингит (Albrecht, 1992; Nadelman, 1985). Рецидивирующая сальмонеллезная септицемия относится к критериям СПИДа.

Клиническая картина и диагностика

Состояние больных обычно тяжелое. Характерны озноб и высокая лихорадка. Если лечение откладывается, возникает угроза септического шока. Диареи может не быть.

При посеве крови обычно выделяют *Salmonella enteritidis* и *Salmonella typhimurium*, в редких случаях — *Salmonella typhi* и *paratyphi* (возбудителей брюшного тифа и паратифа соответственно).

Лечение

Препарат выбора — ципрофлоксацин (Jacobson, 1989). Несмотря на хорошую биодоступность препарата, мы предпочитаем вводить препарат в/в. Эффективны также цефалоспорины, такие как цефотаксим и цефтриаксон. ТМП/СМК и ампициллин, напротив, все чаще оказываются не эффективными из-за устойчивости к ним. Обычно достаточно недельного курса ципрофлоксацина или цефтриаксона. Поддерживающую терапию нужно продолжать 6–8 мес и не прекращать слишком рано (Hung, 2001). Раньше вторичную профилактику рекомендовали проводить пожизненно (Nelson, 1992), сегодня в этом нет необходимости.

Таблица 17. Лечение и профилактика сальмонеллезной септицемии

Лечение		Длительность: 7–14 сут
Препарат выбора	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин 1 флакон 200 мг в/в 2 раза в сут
Препарат резерва	Цефтриаксон	Цефтриаксон 1 флакон 2 г в/в 1 раз в сут
Профилактика		
	Профилактика рецидивов	Ципрофлоксацин 1 табл. 500 мг 2 раза в сут (6–8 мес)

Профилактика

Первичная медикаментозная профилактика не рекомендуется. Следует предупреждать ВИЧ-инфицированных о необходимости тщательной гигиены питания.

Литература

1. Albrecht H, Stellbrink HJ, Fenske S, Steiner P, Greten H. *Salmonella typhimurium* lung abscesses in an HIV-infected patient: successful treatment with oral ciprofloxacin. *AIDS* 1992, 6:1400–1.
2. Burkhardt B, Sendi P, Pfluger D, et al. Rare AIDS-defining diseases in the Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999, 18:399–402. <http://amedeo.com/lit.php?id=10442416>
3. Hung CC, Hsieh SM, Hsiao CF, Chen MY, Sheng WH. Risk of recurrent non-typhoid *Salmonella* bacteraemia after early discontinuation of ciprofloxacin as secondary prophylaxis in AIDS patients in the era of HAART. *AIDS* 2001, 15:645–7.
4. Jacobs JL, Gold JW, Murray HW, Roberts RB, Armstrong D. *Salmonella* infections in patients with the AIDS. *Ann Intern Med* 1985, 102:186–8. <http://amedeo.com/lit.php?id=3881072>
5. Jacobson MA, Hahn SM, Gerberding JL, et al. Ciprofloxacin for *Salmonella* bacteremia in the AIDS. *Ann Intern Med* 1989, 110:1027–1029.
6. Nadelman RB, Mathur-Wagh U, Yancovitz SR, Mildvan D. *Salmonella* bacteremia associated with the AIDS. *Arch Intern Med* 1985, 145:1968–71. <http://amedeo.com/lit.php?id=3904653>
7. Nelson MR, Shanson DC, Hawkins DA, Gazzard BG. *Salmonella*, *Campylobacter* and *Shigella* in HIV-seropositive patients. *AIDS* 1992, 6:1495–8. <http://amedeo.com/lit.php?id=1362879>

Воспалительный синдром восстановления иммунитета

В середине 1997 — начале 1998 гг. у ВИЧ-инфицированных, несколько недель принимавших ВААРТ, впервые были описаны случаи атипичного течения цитомегаловирусного ретинита (Jacobsen, 1997) и абсцедирующей инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare* (Race, 1998). Несмотря на различия возбудителей, патогенеза и локализации инфекции, во всех этих случаях имелся выраженный воспалительный компонент и значительное восстановление иммунитета у больных. В связи с этим возникло подозрение, что эти проявления могут составлять синдром, в основе которого лежит восстановление активного иммунного ответа на существовавшую до начала АРТ латентную инфекцию (DeSimone, 2000).

Со временем установился термин «воспалительный синдром восстановления иммунитета» (ВСВИ), который стали использовать применительно к проявлениям множества болезней. По большей части эти проявления существенно отличались от наблюдавшихся до появления ВААРТ. Атипичность клинических или рентгенологических симптомов перестала удивлять: общее правило для ВСВИ — возможно все.

Как часто развивается ВСВИ? По нашим данным, у больных с числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл¹ его частота составляет около 5–10%. По-видимому, наиболее важным прогностическим фактором является высокая вирусная нагрузка перед началом лечения (Hoffmann, 1999). Некоторые авторы приводят частоту ВСВИ в 25% (French, 2000), однако нам она кажется завышенной.

Микобактериальные инфекции и ВСВИ. Необычных случаев свищевых лимфаденитов, абсцессов кожи и мышц, остеомиелита, нефрита и менингита, вызванных атипичными микобактериями, описано так много, что здесь невозможно их даже просто перечислить. Из 83 больных, начавших ВААРТ при числе лимфоцитов CD4 менее 200 мкл¹, микобактериальные инфекции в первые недели терапии развились у 6 больных, у 4 из них они были вызваны *Mycobacterium avium-intracellulare* (Hoffmann, 1998/1999). Гнойный лимфаденит обычно развивается в первые недели ВААРТ. Возбудителем может быть не только *Mycobacterium avium-intracellulare*: недавно был описан случай, вызванный *Mycobacterium xenopi* (Chen, 2004).

Описано немало случаев туберкулеза (John, 1998; Chien, 1998), протекавшего по типу «парадоксальной реакции» на противотуберкулезное лечение, известной с 50-х гг. Во всех этих случаях в начале правильной противотуберкулезной терапии у больных с восстановлением иммунитета на фоне ВААРТ возникало резкое ухудшение состояния. Описаны менингит и выраженная лимфаденопатия с неспецифической гистологической картиной, которые быстро и хорошо поддавались лечению глюкокортикоидами. В одном исследовании у 4 из 5 больных, у которых при повышении числа лимфоцитов CD4 на фоне ВААРТ возникли клинически выраженные инфекции, вызванные атипичными микобактериями, *in vitro* обнаружено существенное усиление специфического клеточного иммунного ответа против *Mycobacterium avium-intracellulare*. Это говорит о том, что в этих случаях произошла активация ответа на бессимптомную инфекцию (Foudraine, 1999).

ЦМВ-инфекция и ВСВИ. Описано немало случаев атипичного течения ЦМВ-инфекций на фоне ВААРТ. Воспалительный ЦМВ-ретинит с эндофтальмитом, который может привести к потере зрения, папиллит и отек желтого пятна сегодня считаются отдельными синдромами, которые существенно отличаются от типичного ЦМВ-ретинита, описанного до появления ВААРТ (Jacobsen, 1997; Whitcup, 2000). Неоваскуляризация угрожает зрению даже после подавления инфекции (Wright, 2003). В проспективном исследовании, в которое вошли 30 больных с ЦМВ-ретинитом, у которых за 2 мес ВААРТ число лимфоцитов CD4 выросло более чем до 60 мкл¹, у 63% больных развился клинически выраженный эндофтальмит, в ряде случаев с существенным ухудшением зрения (Karavellas, 1999). В небольшой проспективной когорте доля больных с эндофтальмитом составила 12 из 14 (Whitcup, 1999). Как и при микобактериальных инфекциях исследования *in vitro* показали, что у больных с эндофтальмитом произошло существенное усиление специфического клеточного иммунного ответа (Mutimer, 2002; Stone, 2002). Воспалительные проявления ЦМВ-инфекции не ограничивались сетчаткой и затрагивали другие органы (Gilquin, 1997).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и ВСВИ. Прогноз при воспалительном варианте ПМЛ, который развивается при ВСВИ, лучше, чем прогноз ПМЛ до появления ВААРТ (Cinque, 2001; Collazos, 1999; Kotecha, 1998; Miralles, 2001). Нередко первые клинические проявления бывают более яркими, а при МРТ выявляется нетипичное для ПМЛ усиление контраста, которое может со временем исчезнуть. Прогноз при этом лучше, иногда ПМЛ полностью проходит (Hoffmann, 2003; Du Pasquier, 2003). Мы наблюдаем 4 больных с воспалительным ПМЛ, у которых уже несколько лет нет никаких симптомов, а у некоторых нет даже остаточных явлений. Однако летальные случаи воспалительного

ПМЛ сегодня также встречаются (Safdar, 2002). Исходя из собственного опыта, мы считаем глюкокортикоиды неэффективными, однако в литературе есть и положительные отзывы (Nuttall, 2004).

Криптококкоз и ВСВИ. Описано множество случаев воспалительного варианта криптококкоза (Manfredi, 1999; Woods, 1998; Cinti, 2001; Breton, 2002; Jenny-Avital, 2002; King, 2002; Boelaert, 2004). Больных, которые начали ВААРТ после лечения криптококкоза, в течение нескольких недель нужно внимательно наблюдать. При ВСВИ на МРТ обычно выявляется хориоменингит с существенным накоплением контраста в сосудистых сплетениях головного мозга. В СМЖ выявляется криптококковый антиген, но посеы СМЖ отрицательны (Boelaert, 2004).

Другие инфекции. Среди опубликованных клинических наблюдений есть случаи лейшманиоза (Jiménez-Expósito, 1999), пневмоцистоза (Barry, 2002; Koval, 2002), церебрального токсоплазмоза (Tsambiras, 2001; Stout, 2002; Ghosn, 2003) и герпеса (Fox, 1999). На фоне ВААРТ, особенно в первые недели, возможны обострения опоясывающего лишая и гепатитов В и С (Behrens, 2000; Chung, 2002; Manegold, 2001; Martinez, 1998; Domingo, 2001). Описаны также случаи обострений кожных болезней, в том числе фолликулита (Handa, 2001). Описаны случаи парвовирусной инфекции и проказы (Nolan, 2003; Coupprie, 2004).

Выводы

Больные, начинающие ВААРТ с числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл¹ (в особенности, с высокой вирусной нагрузкой) нуждаются в тщательном клиническом наблюдении в течение первых недель. Особого внимания требуют больные с глубоким иммунодефицитом, которые ранее отказывались от АРТ, но в последнее время почувствовали себя хуже (субфебрильная температура?) и решили начать ВААРТ «после долгих размышлений». В таких случаях нередко имеются латентные инфекции, которые могут быстро проявиться по мере восстановления иммунитета. Чем хуже иммунный статус и давнее иммунодефицит, тем выше риск ВСВИ.

Перед началом лечения обследование таких больных должно включать рентгенографию грудной клетки, УЗИ живота и осмотр глазного дна. Осмотр и физикальное исследование, важность которых сегодня нередко недооценивается, должны проводиться самым подробным образом. Некоторые специалисты у больных с тяжелым иммунодефицитом предлагают начинать профилактику инфекций, вызванных *Mycobacterium avium-intracellulare*, еще до начала ВААРТ, однако такая тактика спорна. Последние данные показывают, что профилактика азитромицином не предотвращает микобактериальные инфекции на фоне ВСВИ (Phillips, 2002).

При микобактериальных инфекциях следует назначать глюкокортикоиды. Нужно быть готовым к атипичным проявлениям, локализации и течению оппортунистических инфекций. Картина может быть совсем не такой, какой она была до появления ВААРТ. Прогноз обычно благоприятный, и ВСВИ не служит критерием неэффективности ВААРТ.

Литература

1. Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan A, et al. Localized osteomyelitis due to *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV receiving HAART. Clin Infect Dis 2002, 35:E8-E13. <http://amedeo.com/lit.php?id=12060894>
2. Barry SM, Lipman MC, Deery AR, Johnson MA, Janossy G. Immune reconstitution pneumonitis following *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected subjects. HIV Med 2002, 3:207-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=12139660>
3. Behrens G, Knuth C, Schedel I, Mendila M, Schmidt RE. Flare of SLE following HAART. Lancet 1998, 351:1057-8.
4. Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in HIV infection following effective antiretroviral therapy. Immunobiology 2000, 202:186-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=10993293>
5. Bevilacqua S, Hermans P, Van Laethem Y, Demaubeuge J, Clumeck N. Sweet's syndrome in an HIV-infected patient. AIDS 1999, 13: 728-9.
6. Boelaert JR, Goddeeris KH, Vanopdenbosch LJ, Casselman JW. Relapsing meningitis caused by persistent cryptococcal antigens and immune reconstitution after the initiation of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2004, 18:1223-4.
7. Breton G, Seilhean D, Cherin P, Herson S, Benveniste O. Paradoxical intracranial cryptococcoma in an HIV-infected man being treated with combination antiretroviral therapy. Am J Med 2002, 113: 155-
8. Chen F, Sethi G, Goldin R, Wright AR, Lacey CJ. Concurrent granulomatous *Pneumocystis carinii* and *Mycobacterium xenopi* pneumonia: an unusual manifestation of HIV immune reconstitution disease. Thorax 2004, 59:997-999. <http://amedeo.com/lit.php?id=15516479>
9. Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. Chest 1998, 114: 933-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9743188>
10. Chung RT, Evans SR, Yang Y, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in HCV RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by HCV in co-infected subjects. AIDS 2002, 16:1915-1923. <http://amedeo.com/lit.php?id=12351951>
11. Cinque P, Pierotti C, Viganò MG, et al. The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. J Neurovirol 2001, 7:358-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11517417>
12. Cinti SK, Armstrong WS, Kauffman CA. Recurrence of increased intracranial pressure with antiretroviral therapy in an AIDS patient with cryptococcal meningitis. Mycoses 2001, 44:497-501.
13. Collazos J, Mayo J, Martinez E, Blanco MS. Contrast-enhancing progressive multifocal leukoencephalopathy as an immune reconstitution event in AIDS patients. AIDS 1999, 13: 1426-1428.

14. Couppie P, Abel S, Voichet H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Arch Dermatol* 2004, 140:997-1000. <http://amedeo.com/lit.php?id=15313818>
15. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of HAART. *Ann Intern Med* 2000, 133:447-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975963>
16. Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with HIV-1 infection. *Am J Med* 2001, 110:605-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11382367>
17. Du Pasquier RA, Koralnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003, 9 Suppl 1:25-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=12709868>
18. Foudraine NA, Hovenkamp E, Notermans DW, et al. Immunopathology as a result of HAART in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1999, 13:177-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202823>
19. Fox PA, Barton SE, Francis N, et al. Chronic erosive herpes simplex virus infection of the penis, a possible immune reconstitution disease. *HIV Med* 1999, 1:10-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11737324>
20. Fox PA, Boag FC, Hawkins DA, Francis N. Acute porphyria following commencement of indinavir. *AIDS* 1999, 13: 622-3.
21. French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with HAART. *HIV Med* 2000, 1:107-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=11737333>
22. Ghosn J, Paris L, Aizenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. *Clin Infect Dis* 2003; 37: E112-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=13130422>
23. Gilquin J, Piketty C, Thomas V et al. Acute CMV infection in AIDS patients receiving combination therapy including protease inhibitors. Abstract 629, 4th CROI 1997, Washington, USA.
24. Gilquin J, Viard JP, Jubault V, Sert C, Kazatchkine MD. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. *Lancet* 1998, 352:1907-8.
25. Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001, 15:430-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11763384>
26. Hoffmann C, Degen O, Horst HA, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Immune reconstitution in severely immunocompromised patients initiating HAART the critical first months. 7. Deutscher AIDS-Kongress 1999, Essen, F1088.
27. Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74:1142-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12876257>
28. Hoffmann C, Horst HA, Degen O, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Manifestation of Mycobacterial Lymphadenitis after Initiating of HAART. Abstract 22172, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva, Suisse.
29. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of HAART. *Lancet* 1997, 349:1443-5.
30. Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: E128-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12471589>
31. Jiménez-Expósito MJ, Alonso-Villaverde C, Sardà P, Masana L. Visceral leishmaniasis in HIV-infected patients with non-detectable HIV-1 viral load after HAART. *AIDS* 1999, 13:152-3.
32. John M, French MA. Exacerbation of the inflammatory response to mycobacterium tuberculosis after antiretroviral therapy. *Med J Aust* 1998, 169: 473-4.
33. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful HAART. *J Infect Dis* 1999, 179: 697-700. <http://amedeo.com/lit.php?id=9952380>
34. King MD, Perlino CA, Cinnamon J, Jernigan JA. Paradoxical recurrent meningitis following therapy of cryptococcal meningitis: an immune reconstitution syndrome after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD and AIDS* 2002, 13: 724-726.
35. Kotecha N, George MJ, Smith TW, Corvi F, Litofsky NS. Enhancing progressive multifocal leukoencephalopathy: an indicator of improved immune status? *Am J Med* 1998, 105:541-3.
36. Koval CE, Gigliotti F, Nevins D, Demeter LM. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2002, 35:491-3.
37. Makela P, Howe L, Glover S, Ferguson I, Pinto A, Gompels M. Recurrent Guillain-Barre Syndrome as a complication of immune reconstitution in HIV. *J Infect* 2002, 44:47-9.
38. Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving HAART. *Clin Infect Dis* 2001, 32: 144-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11118394>
39. Manfredi R, Pieri F, Pileri SA, Chiodo F. The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the HAART era. Case reports and literature review. *Mycopathologia* 1999, 148:73-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11189746>
40. Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998, 27:1510-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=9868668>
41. Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after HAART. *AIDS* 2001, 15:1900-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579261>
42. Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, et al. Sarcoidosis in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41:285-6.
43. Mutimer HP, Akatsuka Y, Manley T, et al. association between immune recovery uveitis and a diverse intraocular cytomegalovirus-specific cytotoxic T cell response. *J Infect Dis* 2002, 186: 701-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12195359>
44. Neumann S, Kreth F, Schubert S, Mossner J, Caca K. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an hiv-infected patient: successful treatment with doxycycline. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1628-9.
45. Nolan RC, Chidlow G, French MA. Parvovirus b19 encephalitis presenting as immune restoration disease after highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1191-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12715316>
46. Nuttall JJ, Wilmsmurst JM, Ndong AP, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced HIV infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23:683-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247614>
47. Phillips P, Chan K, Hogg R, et al. Azithromycin prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex during the era of HAART: evaluation of a provincial program. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 371-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11774085>
48. Piliero PJ, Fish DG, Preston S, et al. Guillain-Barre syndrome associated with immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2003; 36:e111-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12715328>
49. Price P, Mathiot N, Krueger R, Stone S, Keane NM, French MA. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given HAART. *J Clin Virol* 2001, 22:279-87. <http://amedeo.com/lit.php?id=11564593>

50. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:252-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=9457095>
51. Rogers GD, French MA. Peyronie's disease in men with HIV responding to highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2004, 5:185-6.
52. Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, et al. Fatal immune restoration disease in HIV type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1250-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12410486>
53. Stone SF, Price P, Tay-Kearney ML, French MA. Cytomegalovirus (CMV) retinitis immune restoration disease occurs during HAART-induced restoration of CMV-specific immune responses within a predominant Th2 cytokine environment. *J Infect Dis* 2002, 185:1813-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12085331>
54. Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:E37-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12145740>
55. Tsambiras PE, Larkin JA, Houston SH. Toxoplasma encephalitis after initiation of HAART. *AIDS Read* 2001, 11:608-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=11806173>
56. Whitcup SM. Cytomegalovirus retinitis in the era of HAART. *JAMA* 2000, 283:653-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10665706>
57. Woods ML, MacGinley R, Eisen DP, Allworth AM. HIV combination therapy: partial immune restitution unmasking latent cryptococcal infection. *AIDS* 1998, 12: 1491-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=9727570>
58. Wright ME, Suzman DL, Csaky KG. Extensive retinal neovascularization as a late finding in human immunodeficiency virus-infected patients with immune recovery uveitis. *Clin Infect Dis* 2003;36:1063-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12684920>

Кахексия

Классическим определением ВИЧ-кахексии служит непроизвольное снижение веса на 10% от исходного и более в сочетании с хронической диареей (стул не реже 2 раз в сутки на протяжении более 30 сут), сильной слабостью или лихорадкой неизвестной этиологии. Таким образом, диагноз ВИЧ-кахексии ставится методом исключения, и является скорее эпидемиологическим понятием, нежели конкретной болезнью — при тщательном и правильном поиске причина кахексии обычно находится. Раньше ВИЧ-кахексия встречалась очень часто, после появления ВААРТ она стала редкостью. Тем не менее, в большом исследовании от 2000 г. потеря веса более 10% отмечалась у 14% больных (Wanke, 2000). Потеря веса остается независимым фактором риска смерти даже при существовании ВААРТ, поэтому каждый больной должен регулярно взвешиваться. В одном крупном исследовании риск смерти у больных с потерей веса более 10% был в 4-6 раз выше, чем у больных со стабильным весом (Tang, 2002). Нередко больные с кахексией жалуются на выраженную слабость. У них существенно повышен риск оппортунистических инфекций (Dworkin, 2003), и возможны когнитивные нарушения (Dolan, 2003).

Диагностика

Причин у кахексии несколько. В первую очередь нужно исключить и лечить оппортунистические инфекции (туберкулез, криптоспоридиоз, микроспоридиоз, инфекции, вызванные атипичными микобактериями). Если ОИ не обнаружены, причинами кахексии могут быть метаболические нарушения, гипогонадизм, плохое питание, нарушения всасывания (обзор: Grinspoon, 2003).

Обследование нужно начинать со сбора анамнеза. Правильно ли больной питается? В какие часы он принимает пищу и в каком объеме? Не страдает ли он от депрессии? Какие препараты, в том числе антиретровирусные, он принимает? Нередко кахексию бывает трудно отличить от антиретровирусного липодистрофического синдрома, особенно его липоатрофического варианта. Большая потеря веса типична также для больных, получающих интерферон для лечения гепатита С (Garcia-Benayas, 2002), однако после отмены интерферона вес быстро восстанавливается. Следует исключить гипогонадизм (определить уровень тестостерона в крови). Существует несколько методов выявления нарушений всасывания. В начале обследования целесообразно определить уровни альбумина, ТТГ и холестерина.

Дополнительные исследования, в частности проба с D-ксилозой и биопсия тонкой кишки, должны проводиться только после консультации у гастроэнтеролога. Исследования для определения состава тела (двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия, денситометрия, биоэлектрическая импедансометрия) должны проводиться только в клиниках, специализирующихся на лечении больных с ВИЧ-кахексией.

Лечение

Всем больным с ВИЧ-кахексией нужна консультация грамотного диетолога. По возможности рекомендуют физические упражнения. Разумеется, обе эти меры дают ограниченный эффект. Дополнительное парентеральное питание помогает только при нарушениях всасывания (Kotler, 1990; Melchior, 1996). Большое значение имеет эффективная ВААРТ, желательно, чтобы она не включала препараты, вызывающие липоатрофию, такие как ставудин и диданозин. При тяжелой липоатрофии может потребоваться полная отмена аналогов нуклеозидов (см. раздел «Схемы без НИОТ»).

Помимо этих мер используются различные медикаментозные методы. Однако польза от них ограничена, нередко лечение ими сопряжено с трудностями.

Мегестрол, синтетический гестагеновый гормональный препарат, в двойном слепом рандомизированном исследовании был эффективен при ВИЧ-кахексии как стимулятор аппетита (Von Roenn, 1994). Основные побочные эффекты, типичные для стероидов, включают гипогонадизм (который крайне нежелателен при кахексии). Поэтому мегестрол мы в настоящее время не рекомендуем.

Дронабинол, главный ингредиент марихуаны, лицензирован в США в 1985 г. (MarinolTM) и продается по рецепту в каплях или твердых желатиновых капсулах. Многие больные хотят получить этот препарат и порой активно его добиваются. Выписывать этот препарат следует осмотрительно, отчасти из-за его высокой стоимости (около 600 евро в мес при стандартной дозе 5 мг 3 раза в сутки). Эффект при кахексии в лучшем случае умеренный, в некоторых случаях вообще не заметный (Beal, 1995). Не исключено, что он даже слабее, чем у мегестрола (Timprone, 1997).

Гипогонадизм — распространенная проблема у больных с кахексией, поэтому имеет смысл определить уровни тестостерона. Если они низкие (с учетом возрастных норм), заместительная терапия может обеспечить прибавку в весе и улучшить качество жизни (Grinspoon, 1998). Эффект устойчивый даже при длительной терапии (Grinspoon, 1999). Если уровни тестостерона в норме, препараты тестостерона не показаны. У женщин гормоны с андрогенным действием следует назначать с большой осторожностью. Помимо тестостерона анаболическое действие оказывают оксандролон и нандролон. Однако они вызывают больше побочных эффектов и гепатотоксичны (Corgogan, 1999). В небольшом двойном слепом рандомизированном исследовании показан положительный эффект анаболического стероида оксиметолона (Hengge, 2003). Однако применение этого препарата ограничено из-за частого повышения активности аминотрансфераз.

Применение гормона роста ограничено побочными эффектами, а также высокой стоимостью, при этом отдаленные результаты его применения пока не получены (Mulligan, 1993; Schambelan, 1996).

Мы считаем, что заместительная терапия тестостероном у больных с подтвержденным гипогонадизмом сегодня является единственным обоснованным средством при кахексии. Тестостерон (доступны различные непатентованные препараты) назначают в дозе 250 мг в/м 1 раз в 3–4 недели.

Литература

1. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:89-97. <http://amedeo.com/lit.php?id=7730690>
2. Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340:1740-50.
3. Dolan S, Montagno A, Wilkie S, et al. Neurocognitive Function in HIV-Infected Patients With Low Weight and Weight Loss. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 155-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=14526204>
4. Dworkin MS, Williamson JM. AIDS wasting syndrome: trends, influence on opportunistic infections, and survival. *J AIDS* 2003; 33: 267-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=12794565>
5. Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; 347: 1287-8.
6. Grinspoon S, Corcoran C, Anderson E, Hubbard J, Basgoz N, Klibanski A. Sustained anabolic effects of long-term androgen administration in men with AIDS wasting. *Clin Infect Dis* 1999; 28:634-636.
7. Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129:18-26. <http://amedeo.com/lit.php?id=9652995>
8. Grinspoon S, Mulligan K. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: S69-78. <http://amedeo.com/lit.php?id=12652374>
9. Hengge UR, Stocks K, Faulkner S, et al. Oxymetholone for the treatment of HIV-wasting: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial in eugonadal men and women. *HIV Clin Trials* 2003; 4:150-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12815555>
10. Kotler DP, Tierney AR, Culpepper-Morgan JA, Wang J, Pierson RN Jr. Effect of home total parenteral nutrition on body composition in patients with AIDS. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:454-458. <http://amedeo.com/lit.php?id=2122017>
11. Melchior J, Chastang C, Gelas P, et al. Efficacy of 2-month total parenteral nutrition in AIDS patients: a controlled randomized prospective trial. *AIDS* 1996;10:379-384. <http://amedeo.com/lit.php?id=8728041>
12. Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MK, et al. Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with HIV infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:956-962. <http://amedeo.com/lit.php?id=8408471>
13. Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C, et al. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:873-882. <http://amedeo.com/lit.php?id=8967667>
14. Tang AM, Forrester J, Spiegelman D, et al. Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2002; 31: 230-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12394802>
15. Timprone JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13:305-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=9071430>
16. Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP, et al. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Intern Med* 1994; 121:393-399. <http://amedeo.com/lit.php?id=7794302>
17. Wanke CA, Silva M, Knox TA, et al. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 31:803-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11017833>

Редкие оппортунистические инфекции

Кристиан Хоффман, Герд Фэткенхайер

Далее описаны оппортунистические инфекции, которые редко встречаются в Центральной Европе или стали редкостью после появления ВААРТ. К ним относятся аспергиллез, бактериальный ангиоматоз, гистоплазмоз, изоспориаз, кокцидиоз, висцеральный лейшманиоз, микроспоридиоз, а также инфекции, вызванные *Penicillium marneffei* и *Rhodococcus*. У ВИЧ-инфицированных эти инфекции встречаются чаще, протекают тяжелее и чаще рецидивируют, чем у ВИЧ-отрицательных. Несмотря на это только три из этих ОИ — гистоплазмоз, изоспориаз и кокцидиоз — относятся к критериям СПИДа по существующей классификации CDC и ВОЗ.

Аспергиллез

Аспергиллез развивается почти исключительно у больных с тяжелым иммунодефицитом, однако к критериям СПИДа не относится. В самом крупном на сегодняшний день исследовании, в которое вошли 342 больных с инвазивным аспергиллезом, почти у всех больных число лимфоцитов CD4 было меньше 50 мкл⁻¹ (Mylonakis, 1998). Единственный надежный метод диагностики — биопсия. Очагом первичной инфекции нередко бывают легкие (пневмония, трахеобронхит). Состояние больных обычно тяжелое, характерны лихорадка, кашель, одышка, боль в груди. Часто возникает кровохарканье. Помимо легких поражение может захватывать практически любой орган, чаще страдает ЦНС (Mylonakis, 2000). Первыми проявлениями могут быть риносинусит, абсцесс почек и печени (Hunt, 2000).

Аспергиллез нередко развивается у ВИЧ-инфицированных, которые длительное время принимали глюкокортикоиды в связи с другой ОИ. Еще один фактор риска — тяжелая нейтропения (< 1000 мкл⁻¹). Самый частый возбудитель — *Aspergillus fumigatus*, он обнаруживается более чем в 90% случаев инвазивного аспергиллеза. Препарат выбора — амфотерицин В, кроме того часто используется итраконазол (Keating, 1994; Denning, 1990). Несмотря на появление новых противогрибковых средств, таких как каспофунгин и вориконазол (Herbrecht, 2002; Hoang, 2001), прогноз при аспергиллезе остается неблагоприятным. Смертность превышает 80%. Первостепенное значение имеет ранняя диагностика — КТ, посев, биопсия.

Литература

1. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Stevens DA. Itraconazole in opportunistic mycoses: cryptococcosis and aspergillosis. J Am Acad Dermatol 1990, 23:602-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=1994248>
2. Herbrecht R; Denning DW; Patterson TF; et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002, 347:408-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167683>
3. Hoang A. Caspofungin acetate: an antifungal agent. Am J Health Syst Pharm 2001, 58:1206-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=11449878>
4. Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the AIDS. Otolaryngol Clin North Am 2000, 33:335-47. <http://amedeo.com/lit.php?id=10736408>
5. Keating JJ, Rogers T, Petrou M, et al. Management of pulmonary aspergillosis in AIDS: an emerging clinical problem. J Clin Pathol 1994, 47:805-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7962648>
6. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. Chest 1998, 114:251-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=9674477>
7. Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PR, Baron MJ, Rich JD. Central nervous system aspergillosis in patients with HIV infection. Report of 6 cases and review. Medicine (Baltimore) 2000, 79:269-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10941356>

Бактериальный ангиоматоз

Бактериальный ангиоматоз у ВИЧ-инфицированных впервые был описан в 80-х гг. (обзор с бесплатным доступом: Maguina, 2000, <http://hiv.net/link.php?id=11>). Возбудители — бактерии *Bartonella henselae* и *Bartonella quintana*, напоминающие риккетсий (до 90-х гг. их относили к роду *Rochalimaea*).

Bartonella spp. в Европе встречаются значительно реже, чем в Северной и Южной Америке. В исследовании в Сан-Франциско этот микроорганизм был выделен у 18% из 382 лихорадящих ВИЧ-инфицированных больных (Koehler, 2003). Бактериальный ангиоматоз остается важным компонентом дифференциальной диагностики всех кожных заболеваний неясной этиологии. Опухолеподобные сосудистые образования на коже очень часто клинически и гистологически напоминают саркому Капоши или гемангиому. Основным источником *Bartonella henselae* — кошки, переносчиком инфекции служат блохи. *Bartonella quintana* часто вызывает инфекции у представителей низших слоев общества, особенно бездомных; предполагают существование нескольких резервуаров этого возбудителя (Gasquet, 1998).

Сосудистые узлы и опухоли могут быть единичными, но обычно множественные, имеют вишневый или пурпурный цвет и напоминают саркому Капоши. В четверти случаев возникают болезненные остеолитические очаги в костях (повышается активность кислой фосфатазы). Иногда поражения кожи напоминают сухой гиперкератоз, наблюдающийся при псориазе. Возможно поражение других органов. В одной горте, включавшей 21 больного, у 19 больных были поражения кожи, у 5 — костей и у 4 — печени (Plettenberg, 2000).

По-видимому, заболеваемость даже выше, чем считается. Грамположительные бактерии можно выявить в биоптатах только при серебрении по Уортину-Старри. Без серебрения обнаружить бактериальный ангиоматоз невозможно. Поэтому направляя биоптаты в лабораторию, необходимо указывать о предполагаемом диагнозе. Существуют тесты на основе ПЦР. Дополнительную информацию можно получить в центральной лаборатории.

Бактериальный ангиоматоз лечат эритромицином (500 мг 4 раза в сутки, не менее 4 недель). Часто развиваются рецидивы. Поскольку существует риск заражения от кошек, американские специалисты рекомендуют ВИЧ-инфицированным не держать дома кошек. В любом случае, кошка должна быть здорова, быть старше года. Следует остерегаться кошачьих царапин.

Литература

1. Cockerell C.J., LeBoit P.E. Bacillary angiomatosis: a newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22:501-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=2179301>
2. Gasquet S., Maurin M., Brouqui P., Lepidi H., Raoult D. Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. *AIDS* 1998, 12:1793-803. <http://amedeo.com/lit.php?id=9792380>
3. Koehler J.E., Sanchez M.A., Garrido C.S. et al. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med* 1997, 337:1876-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=9407154>
4. Koehler J.E., Sanchez M.A., Tye S. et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis* 2003, 37:559-66.
5. LeBoit P.E., Berger T.G., Egbert B.M., Beckstead J.H., Yen TSB, Stoler M.H. Bacillary angiomatosis: the histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with HIV disease. *Am J Surg Pathol* 1989, 13:909-920. <http://amedeo.com/lit.php?id=2802010>
6. Maguina C., Gotuzzo E. Bartonellosis. New and old. *Infect Dis Clin North Am* 2000, 14:1-22.
7. Plettenberg A., Lorenzen T., Burtche B.T. et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients—an epidemiological and clinical study. *Dermatology* 2000, 201:326-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11146343>
8. Stoler M.H., Bonfiglio T.A., Steigbigel R.B. et al. An atypical subcutaneous infection associated with AIDS. *Am J Clin Pathol* 1983, 80:714-718. <http://amedeo.com/lit.php?id=6637883>

Гистоплазмоз

Histoplasma capsulatum — диморфный грибок, который обнаруживается в основном во влажной почве; вопреки своему названию, он не имеет капсулы. Заболевание эндемично для Юга и Среднего Запада США, а также Центральной Америки и Африки. Вдыхание конидий (спор гриба) может привести к гранулематозному заболеванию у лиц с нормальным иммунитетом. У ВИЧ-инфицированных с иммунодефицитом (у 85% заболевших число лимфоцитов CD4 менее 100 мкл⁻¹) развивается острое угрожающее жизни заболевание с сухим кашлем, лихорадкой, одышкой и слабостью (McKinsey, 1998). В дифференциальной диагностике важное место занимают милиарный туберкулез и пневмоцистная пневмония. Возможна диссеминация инфекции, в этих случаях грибок можно обнаружить в костном мозге и печени (Albrecht, 1994). Описаны случаи язвенного поражения кожи (Calza, 2003; Scheinfeld, 2003).

Гистоплазмоз относится к критериям СПИДа. Чувствительный метод диагностики — выявление антигена в крови. Нередко бывает повышенной активность ЛДГ и ЩФ, а также аминотрансфераз. Начинать лечение следует с амфотерицина В. Липосомный амфотерицин В (3 мг/кг/сут) не только менее токсичен, но и, по некоторым данным, более эффективен (Johnson, 2002). В легких случаях эффективен итраконазол (200 мг 2 или 3 раза в сутки), его можно использовать и для вторичной профилактики. Он существенно эффективнее флуконазола (Wheat, 2002), но вступает в множественные лекарственные взаимодействия, в особенности с ритонавиром (Crommentuyn, 2004). При достаточном восстановлении иммунитета вторичную профилактику гистоплазмоза можно прекратить (Goldman, 2004).

Литература

1. Albrecht H., Stellbrink H.J., Petersen J., Patzak A., Jager H., Greten H.. Disseminated histoplasmosis in AIDS. *Dtsch Med Wochenschr* 1994, 119:657-62.
2. Calza L., Manfredi R., Donzelli C., Marinacci G., Colangeli V., Chiodo F. Disseminated histoplasmosis with atypical cutaneous lesions in an Italian HIV-infected patient: another autochthonous case. *HIV Med* 2003, 4:145-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12702136>

- Crommentuyn K.M., Mulder J.W., Sparidans R.W., Huitema A.D., Schellens J.H., Beijnen J.H. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-1-infected patient with disseminated histoplasmosis. Clin Infect Dis. 2004 Apr 15;38(8):e73-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095234>
- Goldman M., Zackin R., Fichtenbaum C.J. et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004, 38:1485-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15156489>
- Johnson P.C., Wheat L.J., Cloud G.A. et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med 2002, 137: 105-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12118965>
- McKinsey D.S. Histoplasmosis in AIDS: advances in management. AIDS Patient Care STDS 1998, 12:775-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=11362022>
- Scheinfeld N. Diffuse ulcerations due to disseminated histoplasmosis in a patient with HIV. J Drugs Dermatol 2003, 2:189-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=12852372>
- Wheat L.J., Connolly P., Haddad N. et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:248-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11751146>

Изоспориаз

Isospora belli — повсеместно распространенный кишечный паразит. В Европе изоспориаз встречается редко, но является большой проблемой в развивающихся странах, особенно в тропиках и субтропиках. Как и криптоспоридии, у лиц с нормальным иммунитетом изоспора может вызывать эндемические вспышки инфекции. Болезнь протекает по типу умеренного энтерита, иногда возникают очень тяжелая водянистая диарея, боль в животе и тошнота. У больных с иммунодефицитом возможны хроническая диарея и истощение (обзор: Goodgame, 1996). Хронический изоспориаз с диареей длительностью более 4 недель считается критерием СПИДа. Крупные ооцисты возбудителя можно обнаружить в мазках кала, в частности окрашенных на кислотоустойчивые бактерии. В крови обычно выявляется эозинофилия (Cerratad, 2003). Для лечения используют ТМП/СМК в дозе 160/800 мг/сут в течение недели. Немного уступает в эффективности ципрофлоксацин (Verdier, 2000).

Литература

- Cerratad G., Arenas-Pinto A., Pocaterra L. et al. Isosporiasis in Venezuelan adults infected with human immunodeficiency virus: clinical characterization. Am J Trop Med Hyg 2003, 69:217-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=13677379>
- Goodgame R.W. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, and cyclospora. Ann Intern Med 1996, 124:429-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=8554253>
- Verdier R.I., Fitzgerald D.W., Johnson W.D. Jr, Pape J.W. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayentanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000, 132:885-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10836915>

Кокцидиоидоз

Кокцидиоидоз (возбудитель — *Coccidioides immitis*) эндемичен для Юго-Запада США (Jones, 1995). Его включают в дифференциальную диагностику у больных, которые посещали эти районы. В связи с высоким риском инфекции о каждом подозрительном случае нужно информировать персонал лаборатории. После вдыхания спор развивается первичная инфекция в легких (Pappagianis, 1993). Характерные симптомы — лихорадка, кашель, боль в груди и недомогание. При нормальном иммунитете инфекция обычно проходит без осложнений, в редких случаях остаются каверны. Диссеминированный кокцидиоидоз, распространяющийся за пределы легких и прикорневых лимфоузлов (например, хронический менингоэнцефалит) встречается у лиц с иммунодефицитом, у которых число лимфоцитов CD4 составляет менее 250 мкл⁻¹ (Ampel, 2001), и считается критерием СПИДа. В группе из 602 больных диссеминированным кокцидиоидозом смертность в течение года составила 63% (Jones, 1995). С появлением ВААРТ прогноз улучшился.

Амфотерицин и азолы дают хорошие результаты (Hernandez, 1997). В качестве поддерживающей терапии необходим пожизненный прием флуконазола в высокой дозе (400 мг). В последние годы складывается впечатление, что благодаря ВААРТ кокцидиоидоз стал встречаться реже, и что поддерживающую терапию можно отменять. Однако данных на сегодняшний день пока недостаточно (Woods, 2000; лучший обзор: Ampel, 2001).

Литература

- Ampel N.M. Coccidioidomycosis among persons with HIV infection in the era of HAART. Sem Respir Infect 2001, 16:257-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740827>
- Hernandez J.L., Echevarria S., Garcia-Valtuille A., Mazon F., Salesa R. Atypical coccidioidomycosis in an AIDS patient successfully treated with fluconazole. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997, 16:592-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=9323471>
- Jones J.L., Fleming P.L., Ciesielski C.A., Hu D.J., Kaplan J.E., Ward J.W. Coccidioidomycosis among persons with AIDS in the United States. J Infect Dis 1995, 171:961-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=7706825>
- Pappagianis D. Coccidioidomycosis. Semin Dermatol 1993, 12:301-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=8312146>
- Woods C.W., McRill C., Plikaytis B.D. et al. Coccidioidomycosis in HIV-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. J Infect Dis 2000, 181:1428-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=10753734>

Лейшманиоз (висцеральный)

Leishmania donovani — простейшее, переносчиком которого служат москиты. По данным ВОЗ, в мире лейшманиозом инфицированы 12 млн. человек. 350 млн человек проживают в эндемичных областях. Ежегодно заболевают до 2 млн человек, почти в двух третях случаев развивается кожная форма лейшманиоза. На юге Европы у ВИЧ-инфицированных часто встречается висцеральный лейшманиоз (кала-азар). В Испании большинство больных висцеральным лейшманиозом составляют ВИЧ-инфицированные (Pintado, 2001). Однако лейшманиоз не отнесен к критериям СПИДа, хотя причин для этого достаточно.

У ВИЧ-инфицированных лейшманиоз развивается при тяжелом иммунодефиците (обычно число лимфоцитов CD4 менее 100 мкл¹). Известны случаи, когда лейшманиоз развивался после нескольких лет проживания вдали от эндемичных областей (Albrecht, 1998). При поражении костного мозга выявляется почти полная панцитопения, которая у ВИЧ-инфицированных может быть особенно тяжелой (Pintado, 2001). Другие симптомы — лихорадка, гепатоспленомегалия и поражения кожи и слизистых. Диагноз обычно ставится с помощью биопсии костного мозга.

Лечение сталкивается с рядом проблем. Препараты сурьмы, применявшиеся на протяжении 60 лет (в частности PentostamTM и GlucantimeTM, 20 мг/кг в/в или в/м в течение 28 сут) очень токсичны. В рандомизированном исследовании амфотерицин В и меглума антимоноат по эффективности были примерно равны, каждый привел к ремиссии примерно в двух третях случаев, однако и тот и другой препарат вызвал тяжелые побочные эффекты почти у половины больных (нефротоксичность у принимавших амфотерицин В и кардиотоксичность и панкреатит у принимавших меглума антимоноат (Laguna, 1999). Немецкая ассоциация по тропической медицине рекомендует в качестве препарата первого ряда использовать липосомный амфотерицин В в дозе 2,5 мг/кг/сут). Рецидивы бывают часто — почти в половине случаев. С появлением ВААРТ ситуация меняется — это еще один довод включить лейшманиоз в критерии СПИДа (de La Rosa, 2002; Fernandez-Cotarelo, 2003). Перспективный новый препарат милтефозин — аналог алкилфосфохолина, который разрабатывался для лечения онкологических заболеваний, но оказался эффективным при лейшманиозе. У него хорошая переносимость и биодоступность при приеме внутрь. Механизм действия милтефозина при лейшманиозе пока не ясен, однако III фаза клинических испытаний в Индии показала его высокую эффективность (Sundar, 2002). Суточная доза составляет 100 мг. На сегодняшний день мы получили хорошие результаты лечения милтефозином у двух больных.

Литература

1. Albrecht H, Sobottka I, Emminger C, et al. Visceral leishmaniasis emerging as an important opportunistic infection in HIV-infected persons living in areas nonendemic for *Leishmania donovani*. Arch Pathol Lab Med 1996, 120:189-98. <http://amedeo.com/lit.php?id=8712898>
2. Albrecht H. Leishmaniasis - new perspectives on an underappreciated opportunistic infection. AIDS 1998, 12:2225-6.
3. de La Rosa R, Pineda JA, Delgado J, et al. Incidence of and risk factors for symptomatic visceral leishmaniasis among HIV type 1-infected patients from Spain in the era of HAART. J Clin Microbiol 2002, 40:762-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11880390>
4. Fernandez-Cotarelo MJ, Abellan Martinez J, Guerra Vales JM, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence and clinical manifestations of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 2003, 37: 973-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=13130410>
5. Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. AIDS 1999, 13:1063-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397536>
6. Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in HIV-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. Medicine (Baltimore) 2001, 80:54-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=11204503>
7. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 2002, 347:1739-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12456849>

Микроспоридиоз

Микроспоридиоз — частая причина диареи у ВИЧ-инфицированных. Микроспоридии — облигатные внутриклеточные паразиты. Описано 4 вида этих микроорганизмов, патогенных для человека. Наибольшее значение имеет *Enterocytozoon bienersi*.

Даже в Европе микроспоридии входят в число самых частых возбудителей диареи, и обнаруживаются почти у трети больных диареей и у двух третей ВИЧ-инфицированных с хронической диареей (Sobottka, 1998). Микроспоридиоз не относится к критериям СПИДа, хотя хронический микроспоридиоз встречается почти исключительно у больных с тяжелым иммунодефицитом с числом лимфоцитов CD4 менее 50 мкл¹. Диарея может быть очень тяжелой, обычно стул водянистый, без примеси крови. Характерны боль в животе, тошнота и рвота. Лихорадка бывает крайне редко. Описаны редкие случаи миозита, кератоконъюнктивита и синусита. Чаще встречаются инфекции желчных путей.

Опытность лаборатории в диагностике микроспоридиоза имеет даже большее значение, чем в диагностике криптоспоридиоза. Микроспоридии очень мелкие, и те, кто их никогда не видел и не предупреж-

ден о их вероятном наличии, может их не заметить. Посев используется редко. Наилучшие результаты дает непосредственное выявление возбудителя в кале с помощью специальных методов окрашивания. Специальные меры для транспортировки или подготовки материала не требуются. Для лечения с успехом используют альбендазол (1–2 таблетки по 400 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель), но в некоторых случаях он не эффективен. Возможна устойчивость к альбендазолу, особенно у *Enterocytozoon bieneusi*. Есть данные (большая часть из Франции), что в этих случаях хорошие результаты дает фумагиллин (необходимо наблюдать больного на предмет тромбоцитопении), однако этот препарат применялся пока у небольшого числа больных (Molina, 2002). Опубликованы также положительные результаты симптоматического лечения талидомидом. Однако наилучшие результаты, по-видимому, дает восстановление иммунитета на фоне ВААРТ (Carr, 1998+2002; Maggi, 2000). Благодаря ВААРТ заболеваемость микроsporидиозом существенно сократилась.

Литература

1. Carr A., Cooper D.A. Fumagillin for intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 347:1381.
2. Carr A., Marriott D., Field A., Vasak E., Cooper D.A. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998, 351:256–61. <http://amedeo.com/lit.php?id=9457096>
3. Leder K., Ryan N., Spelman D., Crowe S.M. Microsporidial disease in HIV-infected patients: a report of 42 patients and review of the Literature. *Scand J Infect Dis* 1998, 30:331–8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9817510>
4. Maggi P., Larocca A.M., Quarto M. et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with HIV virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19:213–7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10795595>
5. Molina J.M., Tournier M., Sarfati C. et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 346:1963–9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12075057>
6. Sobottka I., Schwartz D.A., Schottelius J. et al. Prevalence and clinical significance of intestinal microsporidiosis in HIV-infected patients with and without diarrhea in Germany: a prospective coprodiagnostic study. *Clin Infect Dis* 1998, 26:475–80. <http://amedeo.com/lit.php?id=9502473>

Нокардиоз

Нокардии — аэробные бактерии из группы актиномицетов, которые встречаются повсеместно. Существует несколько видов нокардий, они вызывают в основном пневмонию, а также системную инфекцию. В 21 из 30 случаев нокардиоза у ВИЧ-инфицированных заболевание началось с поражения легких (Uttamchandani, 1994). Легочный нокардиоз нередко ошибочно принимают за туберкулез. Внелегочные поражения возможны на коже, в головном мозге, нервах, мышцах и костях. Защиту от нокардий обеспечивает клеточный иммунитет, поэтому у больных с иммунодефицитом риск легочного и системного нокардиоза повышен. Однако у ВИЧ-инфицированных оппортунистический нокардиоз встречается редко, в основном у больных с тяжелым иммунодефицитом (Javaly, 1992; Uttamchandani, 1994). Даже у ВИЧ-инфицированных нокардиоз хорошо поддается лечению сульфаниламидами, в частности сульфадиазином (Pintado, 2003). При подозрении на нокардиоз следует проконсультироваться в опытной лаборатории.

Литература

1. Javaly K., Horowitz H.W., Wormser G.P. Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1992, 71:128–38.
2. Pintado V., Gomez-Mampaso E., Cobo J. et al. Nocardial infection in patients infected with the HIV. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9:716–20. <http://amedeo.com/lit.php?id=12925115>
3. Uttamchandani R.B., Daikos G.L., Reyes R.R. et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced HIV infection: clinical features and outcome. *Clin Infect Dis*. 1994, 18:348–53. <http://amedeo.com/lit.php?id=94281413>

Инфекции, вызванные *Penicillium marneffe*

Большинство грибов рода *Penicillium* для человека не патогенны. Исключение составляет *Penicillium marneffe*, который вызывает инфекции у ВИЧ-инфицированных в Юго-Восточной Азии, Китае, Гонконге и Тайване (Cooper, 2000). В данных странах у больных СПИДом эти инфекции являются самыми частыми грибковыми инфекциями после криптококкоза, и многими специалистами рассматриваются как критерии СПИДа (однако в классификацию CDC и ВОЗ они не включены). Клиническая картина включает длительную высокую лихорадку, увеличение лимфоузлов, потерю веса, недомогание, кашель и кровохарканье, различные поражения кожи и слизистых (по типу контактного моллюска) и изменение активности ферментов печени. Часто выявляется гепатоспленомегалия. В лечении хорошие результаты дают амфотерицин В и итраконазол (Sirisanthana, 1998). Первичная профилактика не рекомендуется даже при длительном проживании в эндемичных областях (Chariyalertsak, 2002). Для профилактики рецидивов рекомендуется постоянная вторичная профилактика итраконазолом (Supparatpinu, 1998). Единственный больной, которого мы наблюдали, заболел после нескольких месяцев проживания в Таиланде (Sobottka,

1996). У ВИЧ-инфицированных, которые совершали поездки в Юго-Восточную Азию, инфекции, вызванные *Penicillium marneffe*, нужно включать в дифференциальный диагноз ОИ.

Литература

1. Chariyalertsak S., Supparatpinyo K., Sirisanthana T. et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. Clin Infect Dis 2002, 34:277-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740718>
2. Cooper C.R. Jr, Haycocks N.G.. *Penicillium marneffe*: an insurgent species among the penicillia. J Eukaryot Microbiol 2000, 47:24-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9831676>
3. Sirisanthana T., Supparatpinyo K.. Epidemiology and management of penicilliosis in HIV-infected patients. Int J Infect Dis 1998, 3:48-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=9831676>
4. Sobottka I., Albrecht H., Mack D. et al. Systemic *Penicillium marneffe* infection in a German AIDS patient. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996, 15:256-9.
5. Supparatpinyo K., Perriens J., Nelson K.E., Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffe* infection in patients infected with the HIV. N Engl J Med 1998, 339:1739-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=9845708>

Инфекции, вызванные *Rhodococcus equi*

Rhodococcus equi (прежнее название — *Corynebacterium equi*) — не образующая спор грамположительная бактерия, внутриклеточный паразит, распространенный повсеместно в воздухе, почве и воде. Сначала этот микроорганизм был известен как возбудитель заболеваний у молодых лошадей, поэтому представлял интерес только в ветеринарии, однако в последние 20 лет он все чаще и чаще обнаруживался у людей, в основном у больных с тяжелым иммунодефицитом. У таких больных он вызывал тяжелый гранулематоз или абсцедирующую пневмонию, в некоторых случаях — диссеминированную инфекцию. В посевах мокроты эти коринеформные бактерии нередко принимают за представителей нормальной микрофлоры ротовой полости, поэтому инфекция не диагностируется.

Первый случай был описан в 1986 г. у больного СПИДом (Samies, 1986). С тех пор было описано еще 78 случаев, основную часть заболевших составляли больные СПИДом с числом лимфоцитов CD4 менее 50 мкл¹. Основные симптомы — лихорадка, одышка и сухой кашель (Capdevila, 1997). Частый симптом — образование каверн, в основном в верхних долях легких. Лучший способ выявления родококков — посев мокроты и крови (Torres-Tortosa, 2003).

Эритромицин, цiproфлоксацин, рифампицин и ванкомицин дают неплохие результаты, некоторые из этих препаратов можно комбинировать. Однако заболевание плохо поддается лечению, и полным выздоровление бывает редко (Plum, 1997), поэтому при больших кавернах может потребоваться операция.

Прогноз неблагоприятный. Изменится ли ситуация благодаря ВААРТ — пока не ясно (Sanz-Moreno, 2002; Torres-Tortosa, 2003).

Литература

1. Capdevila J.A., Bujan S., Gavalda J., Ferrer A., Pahissa A. *Rhodococcus equi* pneumonia in patients infected with the HIV. Report of 2 cases and review of the Literature. Scand J Infect Dis 1997, 9:535-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=9571730>
2. Plum G., Fätkenheuer G., Hartmann P. et al. Secondary prophylaxis of *Rhodococcus equi* pneumonia in HIV infection: breakthrough despite rifampicin/erythromycin suppressive therapy. Clin Microbiol Infect 1997, 3:141-143.
3. Samies J.H., Hathaway B.N., Echols R.M. et al. Lung abscess due to *Corynebacterium equi*: report of the first case in a patient with AIDS. Am J Med 1986, 80:685-688. <http://amedeo.com/lit.php?id=3963045>
4. Sanz-Moreno J., Flores-Segovia J., Olmedilla-Arregui G. et al. *Rhodococcus equi* pneumonia: HAART helps but does not cure lung infection. AIDS 2002, 16:509-11.
5. Torres-Tortosa M., Arrizabalaga J., Villanueva J.L. et al. Prognosis and clinical evaluation of infection caused by *Rhodococcus equi* in HIV-infected patients: a multicenter study of 67 cases. Chest 2003, 123:1970-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12796176>

Болезнь Чагаса

Возбудитель болезни Чагаса — простейшее *Trypanosoma cruzi*, переносчиком которого служат триатомовые клопы, обитающие почти исключительно в Америке. Человек заражается при попадании экскрементов клопов в поврежденную кожу и слизистые. Болезнь Чагаса — самая частая причина кардиомиопатии в Южной Америке.

ВИЧ-инфицированные болеют чаще, у них отмечается более высокий уровень паразитемии (Sartori, 2002). По-видимому, это обусловлено тем, что в специфическом иммунном ответе на трипаносом основную роль играет клеточный иммунитет. У ВИЧ-инфицированных также чаще развивается менингоэнцефалит, который обычно протекает тяжело и рентгенологически не отличим от церебрального токсоплазмоза и первичной лимфомы ЦНС. У ВИЧ-инфицированных из Южной Америки болезнь Чагаса нужно включать в дифференциальный диагноз (Silva, 1999). Лечение (в частности бензидиназолом) редко бывает успешным.

Литература

1. Silva N., O'Bryan L., Medeiros E. et al. Trypanosoma cruzi meningoencephalitis in HIV-infected patients. J AIDS Hum Retrovirol 1999, 20:342-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10096578>
2. Sartori A.M., Neto J.E., Nunes E.V. et al. Trypanosoma cruzi parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between HIV-positive and HIV-negative patients. J Infect Dis 2002, 186:872-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=1219862>

13. Путешествия и ВИЧ-инфекция

Томас Вейцель

ВИЧ-инфицированные пациенты много путешествуют. Исследование, проведенное в США в 1995 г., показало, что за два предшествующих года поездки совершали 20% ВИЧ-инфицированных, причем 60% из них побывали в развивающихся странах (Kempner, 1995). По данным исследования, проведенного в Нидерландах в 1996 г., поездки за границу в предшествующем году тоже были в анамнезе у 20% ВИЧ-инфицированных (Simons, 1999). С тех пор продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных возросла, качество ее повысилось, и пациенты стали еще больше путешествовать.

Подготовка к путешествиям

Нарушение функции иммунной системы у ВИЧ-инфицированных повышает риск осложнений, связанных с путешествиями. Так, при количестве лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹ существенно возрастает опасность тяжелых желудочно-кишечных и других оппортунистических инфекций. Кроме того, эффективность вакцинации у данной категории больных снижена.

Эти особенности диктуют необходимость тщательной подготовки ВИЧ-инфицированных к путешествиям. Следует ознакомиться с последними рекомендациями с учетом места планируемой поездки и ее характера. Рекомендации можно найти на различных сайтах в Интернете (Frädrich, 2000). При отправлении в тропические и субтропические страны особенно важно получить дополнительную информацию от специалиста. Лица, отправляющиеся в длительное путешествие, должны заранее ознакомиться с возможностями лечения ВИЧ-инфекции и ее осложнений в месте пребывания.

Аптечка ВИЧ-инфицированного, отправляющегося в путешествие, наряду с обычными препаратами (антигистаминные средства для местного применения, антисептики, солнцезащитные, обезболивающие, жаропонижающие, противорвотные и антидиарейные средства) должна содержать также антибиотики для эмпирической терапии острой диареи (см. ниже).

Антиретровирусная терапия

ВИЧ-инфицированным, которым впервые назначена антиретровирусная терапия (АРТ) или внесены коррективы в ранее назначенную схему лечения, разрешается отправляться в длительные путешествия не ранее чем через три месяца. Этот период необходим для того, чтобы убедиться в эффективности лечения и хорошей переносимости антиретровирусных препаратов. В зависимости от того, куда собирается пациент и чем он будет заниматься, может встать вопрос о приостановке лечения. Если решено продолжать АРТ во время поездки, нужно учесть следующие факторы.

- Пациент должен взять с собой достаточное количество антиретровирусных препаратов. Перевозить их лучше в ручной клади, так как багаж может потеряться.
- Нужно заранее выяснить, как обстоит ситуация с АРТ в месте назначения. При необходимости пациента следует снабдить эпикризом на английском языке и рецептами.
- При поездке в некоторые страны желательно, чтобы антиретровирусные препараты были в нейтральной упаковке. Это связано с существующими там въездными правилами.
- Необходимо заранее ознакомиться с требованиями к хранению препаратов (например, в холодном месте). Это особенно важно при поездке на дальние расстояния.
- Перед отправлением пациента следует обсудить с ним действия, которые он должен будет предпринять в случае непредвиденного прекращения АРТ.

Общие меры предосторожности

Повышенный риск желудочно-кишечных инфекций у ВИЧ-инфицированных требует от них неукоснительного соблюдения правил гигиены питания (см. ссылки в конце главы). Следует избегать употребления следующих пищевых продуктов и напитков:

- неочищенных сырых фруктов и овощей;
- блюд из сырого или недостаточно обработанного мяса и рыбы;

- водопроводной воды;
- льда, приготовленного из водопроводной воды;
- непастеризованного молока и молочных продуктов;
- пищи, приготовленной в сомнительных гигиенических условиях или купленной в ненадежном месте (например, у уличных торговцев).

Даже чистка зубов и купание таят в себе опасность заглатывания небольших количеств зараженной воды. В отсутствие готовых напитков следует пользоваться кипяченой водой. На высоте до 2000 м над уровнем моря кипячение сырой воды в течение одной минуты уничтожает всех патогенных микроорганизмов; на большей высоте время кипячения следует увеличить до трех минут. Химические методы обеззараживания воды и фильтрование менее надежны.

Некоторые трансмиссивные инфекции, например лейшманиоз, для ВИЧ-инфицированных представляют особую опасность (см. ниже). Уменьшить угрозу заражения помогают репелленты. Международное признание получили средства, содержащие не менее 24% диэтилтолуамида (ДЭТА). Солнцезащитные средства наносят на кожу перед применением репеллента. В спальном помещении не должно быть комаров и москитов (лучшей защитой от этих насекомых является противомоскитная сетка!). Пропитывание одежды и противомоскитной сетки перметрином делает защиту более надежной. Выходить на улицу следует в светлой одежде — длинных юбках, брюках, рубашках с длинными рукавами. Находиться на воздухе после захода солнца и ночью нежелательно (см. ссылки в конце главы).

В связи с тем что качество презервативов и увлажняющих средств за границей не всегда высокое, отправляясь в поездку, следует запастись этими изделиями для безопасного секса.

Во избежание заражения гельминтами *Strongyloides stercoralis* (см. ниже) следует избегать контактов с почвой, загрязненной фекалиями. Желательно носить закрытую обувь, а ложась на землю, стелить под себя полотенце.

В качестве меры профилактики сальмонеллеза, криптоспориоза и других зоонозных инфекций рекомендуется тщательное мытье рук после контактов с животными.

Вакцинация

Консультация со специалистом дает возможность проверить соблюдение календаря прививок (против столбняка, дифтерии, пневмококковой инфекции, гриппа, гепатита В) и при необходимости завершить начатую вакцинацию. Следует помнить, что в южном полушарии эпидемии гриппа наблюдаются с апреля по сентябрь, а в тропиках гриппом можно заболеть в любое время года. В зависимости от характера поездки, ее длительности и места пребывания может возникнуть необходимость в дополнительных прививках. Если в отношении иммунизации остаются неясные вопросы, следует обратиться за консультацией в специализированное учреждение (см. ссылки в конце главы). Дальнейшее обсуждение этой темы идет в главе, посвященной вакцинации.

Профилактика малярии

Взаимодействие между антиретровирусными и противомалярийными препаратами — хлорохином, мефлохином, доксициклином и Малароном® (атоваквон/прогуанил) — изучено недостаточно.

У здоровых добровольцев прием мефлохина (Лариам®) в сочетании с ритонавиром приводил к снижению стационарной сывороточной концентрации ритонавира на 30%; однако при однократном приеме ритонавира мефлохин на его сывороточную концентрацию не влиял (Khaliq, 2001). По-видимому, это объясняется подавлением образования желчи под действием мефлохина. На фармакокинетику нелфинавира и индинавира мефлохин не влияет (Schippers, 2000).

Хлорохин частично разрушается изоферментом IID6 цитохрома P450 и частично выводится почками. Точных сведений о взаимодействии хлорохина с антиретровирусными препаратами нет. In vitro хлорохин подавляет репликацию ВИЧ и проявляет синергизм в отношении ингибиторов протеазы (Savarino, 2001; Savarino, 2004). Сказывается ли этот его эффект, а также иммуносупрессивное действие хлорохина на лечении ВИЧ-инфекции, пока неясно.

Клинические данные о взаимодействии атоваквона и прогуанила с антиретровирусными препаратами отсутствуют. Исследования in vitro показали, что ритонавир снижает уровень атоваквона и повышает уровень прогуанила. Атоваквон снижает сывороточную концентрацию индинавира на 20% и повышает сывороточную концентрацию ацикловира на 30%.

Доксициклин не метаболизируется изоферментами цитохрома P450. Поэтому маловероятно, что он будет взаимодействовать с антиретровирусными препаратами.

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что мефлохин наряду с доксициклином и хлорохином может с успехом применяться у больных, получающих АРТ. То же самое можно сказать о Малароне[®], хотя клиническое изучение этого вопроса не проводилось. Таким образом, проведение АРТ не препятствует медикаментозной профилактике малярии.

Для лечения малярии обычно применяют хлорохин, мефлохин, Маларон[®] и Риамет[®] (артемизинин/лумефантрин). Оба компонента Риамета[®] являются субстратами изофермента 3A4 цитохрома P450; поэтому в связи с непредсказуемым повышением концентрации артемизинина и лумефантринина в крови применение Риамета[®] одновременно с ингибиторами протеазы противопоказано (см. описание препарата Риамет[®]). За этим исключением, рекомендации по лечению малярии для ВИЧ-инфицированных совпадают с рекомендациями для здоровых путешественников. Тем не менее, из-за неврологических нарушений, нередко сопутствующих ВИЧ-инфекции, назначение мефлохина часто бывает нежелательным.

Въездные правила и медицинское страхование

ВИЧ-инфицированным запрещен въезд более чем в 150 стран мира, в том числе и в США, несмотря на то что целесообразность такой меры не доказана и она не одобрена ВОЗ. Запрет в первую очередь касается длительного пребывания в стране, связанного, например, с учебой или работой. Во избежание сложностей следует заранее выяснить въездные правила той страны, куда планируется поездка. Исчерпывающие сведения, касающиеся въездных правил в различных странах, можно найти в карманном справочнике («Schnellfinder»), написанном Петером Висснером и Карлом Лемменом. При участии Дейвида Херри из Швейцарского информационного центра по вопросам СПИДа эта информация появилась и в Интернете, где регулярно обновляется (см. ссылки в конце главы).

Министерство иностранных дел США также публикует перечень стран с ограничениями на въезд ВИЧ-инфицированных (см. ссылки в конце главы). В некоторых случаях ВИЧ-инфицированным разрешается въезд на территорию США, например для участия в конференции, свидания с членами семьи или решения деловых вопросов, но для этого надо запросить специальное разрешение. Однако ожидание ответа занимает много времени, а проставленный в паспорте штамп может усложнить дальнейшие поездки в США и другие страны.

В договоры медицинского страхования обычно не включают уже имеющиеся у путешественника заболевания, и ВИЧ-инфицированным зачастую открыто отказывают в выдаче страховки. Поэтому в Великобритании и США появились специальные страховые пакеты для ВИЧ-инфицированных путешественников (см. ссылки в конце главы).

Отдельные инфекции

Кишечные инфекции

Угнетение иммунитета и уменьшение секреции соляной кислоты в желудке повышают риск желудочно-кишечных инфекций у ВИЧ-инфицированных. Кроме того, бактериальные кишечные инфекции, в частности сальмонеллез, дизентерия и кампилобактериоз, сопряжены у них с высоким риском сепсиса и рецидивов, а инфекции, вызываемые *Cryptosporidium spp.*, *Isospora belli* и *Microsporidia spp.*, часто переходят в хроническую форму. Поэтому ВИЧ-инфицированные пациенты должны строго придерживаться правил гигиены питания (Hayes, 2003).

Хотя профилактический прием антибиотиков и уменьшает частоту развития диареи, он обычно ВИЧ-инфицированным не рекомендуется. В отдельных случаях, например при глубоком иммунодефиците и неблагоприятных гигиенических условиях, ВИЧ-инфицированным путешественникам можно назначить в профилактических целях ципрофлоксацин в дозе 500 мг/сут. В Юго-Восточной Азии, где распространена устойчивость бактерий к фторхинолонам, лучше использовать азитромицин. Котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) и доксициклин недостаточно эффективны ввиду широкого распространения резистентных бактерий.

Острые кишечные инфекции, возникающие во время путешествия, могут быть излечены самостоятельно с помощью ципрофлоксацина (500 мг/сут) или азитромицина (400 мг/сут) в течение 5-7 суток. В случае диареи, не сопровождающейся повышением температуры тела и появлением кровавого стула, целесооб-

разен непродолжительный прием лоперамида. Для профилактики обезвоживания следует принимать достаточное количество жидкости.

Малярия

Малярия по своему течению отличается от оппортунистических инфекций. О влиянии малярии и ВИЧ-инфекции друг на друга пока мало что известно. Малярия, по-видимому, усиливает репликацию ВИЧ вследствие повышенного образования провоспалительных цитокинов. Риск заболеть малярией у беременных, инфицированных ВИЧ, повышен. У беременных, страдающих одновременно малярией и ВИЧ-инфекцией, паразитемия выражена сильнее, а рождение недоношенных и маловесных детей наблюдается чаще (Ayisi, 2003; ter Kuile, 2004). До недавнего времени влияние ВИЧ-инфекции на течение малярии считалось незначительным, за исключением упомянутых выше особенностей смешанной инфекции у беременных. Но согласно последним данным, ВИЧ-инфекция ухудшает течение малярии (Grimwade, 2004). ВИЧ-инфекция не влияет на эффективность профилактики и лечения малярии. Обычные рекомендации по лечению малярии применимы и к ВИЧ-инфицированным. Как уже говорилось, взаимодействие противомаларийных и антиретровирусных препаратов изучено недостаточно. Лечить осложнения малярии особенно трудно, поскольку все рекомендуемые препараты (хинин, хинидин и производные артемизинина) метаболизируются изоферментом $\text{CYP}2\text{D}6$ цитохрома P450. Сочетанное назначение этих средств с ингибиторами изофермента $\text{CYP}2\text{D}6$ цитохрома P450, в том числе с эфавирензом, делавирдином и ингибиторами протеазы, требует тщательного наблюдения за состоянием больного вплоть до измерения сывороточных концентраций лекарственных средств.

Корь

Корь распространена довольно широко. В 2002 г. в мире было зарегистрировано более 200 млн случаев кори, из которых 600 тысяч закончились смертью (ВОЗ, 2004). У ВИЧ-инфицированных корь часто отличается особенно тяжелым течением. По американским данным, летальность кори среди ВИЧ-инфицированных составляет 40%; причиной смерти чаще всего служит коревая гигантоклеточная интерстициальная пневмония (Kaplan, 1996). Поэтому неиммунным ВИЧ-инфицированным перед поездками в страны с высокой заболеваемостью корью необходима пассивная или активная иммунизация против кори.

Лейшманиоз

Висцеральный лейшманиоз (кала-азар), возбудителем которого является *Leishmania donovani*, относится к угрожающим жизни оппортунистическим инфекциям, трудно поддающимся лечению. Анализ привозных случаев висцерального лейшманиоза в Германии показал, что большинство больных заразились в европейских странах Средиземноморья, что заражение чаще происходит при длительных путешествиях и что риск заболеть лейшманиозом у ВИЧ-инфицированных выше, чем у здоровых путешественников (Weitzel, 2004). Чаще всего заболевают те пациенты, у которых количество лимфоцитов CD4 в крови не превышает 200 мкл^{-1} (Kaplan, 1996). В связи с длинным латентным периодом симптомы лейшманиоза могут появиться спустя долгое время после возвращения из эндемического очага. Диагностика затруднена и обычно возникает необходимость консультации в специализированном центре. Частота кожного лейшманиоза у ВИЧ-инфицированных, по-видимому, такая же, как у здоровых лиц. ВИЧ-инфицированных с глубоким иммунодефицитом, собирающихся посетить Средиземноморье, следует предупредить о повышенном риске лейшманиоза и необходимости защищаться от укусов moskitov (см. выше). В связи с малыми размерами этих насекомых следует пользоваться противомоскитной сеткой с мелкими ячейками, пропитанной репеллентом.

Туберкулез

Туберкулез в целом является наиболее частой оппортунистической инфекцией у ВИЧ-инфицированных. Во многих странах риск заболеть туберкулезом выше, чем в Германии. Перед отправлением в длительное путешествие в страны, неблагополучные по туберкулезу, и после возвращения оттуда следует выполнить туберкулиновые пробы. В случае положительной пробы и при очень высоком риске заражения туберкулезом целесообразно провести курс профилактического лечения (см. главу, посвященную туберкулезу). ВИЧ-инфицированным опасно находиться в больницах, тюрьмах и приютах для бездомных; им следует пользоваться маской.

Глубокие микозы

Глубокие микозы — редкие инфекционные заболевания. Тем не менее, они могут проявиться клинически спустя годы после посещения эндемического очага и протекать в виде угрожающей жизни оппортунистической инфекции. Полагают, что большинство возбудителей глубоких микозов проникает в дыхательные пути при вдыхании спор. В районах, эндемичных по *Penicillium marneffe* (Юго-Восточная Азия, юг Китая) и *Coccidioides immitis* (Юго-Запад США, Центральная и Южная Америка), следует избегать контактов с почвой и пылью (не посещать строительные площадки, места садовых, сельскохозяйственных и земляных работ, прятаться от песчаных бурь). *Histoplasma capsulatum* широко распространена в местностях, где почва загрязнена пометом птиц или летучих мышей. Заражение этим возбудителем может произойти во время туристических походов, в связи с чем ВИЧ-инфицированным рекомендуется их избегать. В отдельных случаях, когда вероятность заражения глубокими микозами высока, ВИЧ-инфицированным с глубоким иммунодефицитом проводят первичную профилактику. В зависимости от предполагаемого возбудителя назначают флуконазол или итраконазол.

Еще один грибок, вызывающий у ВИЧ-инфицированных тяжелую инфекцию, — *Sporothrix schenckii*. Этот широко распространенный возбудитель проникает в организм человека через поврежденную кожу. Пользование перчатками при садовых работах, заготовке сена и контактах с торфяным мхом уменьшить риск заражения споротрихозом.

Заболевания, передающиеся половым путем

Недавно проведенное исследование показало, что молодые британцы, совершающие туристические поездки, ведут активную половую жизнь, практикуя незащищенный секс (Bellis, 2004). В Германии примерно в 5-10% случаев инфицирование ВИЧ происходит во время каникул и отпусков. ВИЧ-инфицированные путешественники должны быть осведомлены об особом риске, который представляют для них передающиеся половым путем заболевания, и об опасности заражения еще одним штаммом ВИЧ.

Паразитарные болезни

В связи с неблагоприятными гигиеническими условиями и особенностями климата в развивающихся странах выше заболеваемость многими паразитарными болезнями, которые у ВИЧ-инфицированных протекают особенно тяжело. Заслуживают внимания следующие паразиты.

- *Strongyloides stercoralis* широко распространен в тропиках и субтропиках. Личинки паразита проникают в человеческий организм при контакте кожи с почвой. У ВИЧ-инфицированных повышен риск развития гиперинвазии — синдрома, сопровождающегося высокой летальностью (Gompels, 1991). Развитию гиперинвазии способствует также лечение глюкокортикоидами. Эти препараты, по-видимому, ускоряют созревание личинок и запускают процесс аутоинвазии.
- *Trypanosoma cruzi* широко распространена в странах Латинской Америки. Этот паразит является возбудителем болезни Чагаса и передается триатомовыми клопами. Болезнь Чагаса может многие годы протекать бессимптомно, но у ВИЧ-инфицированных с выраженным иммунодефицитом она часто обостряется. В таких случаях при рентгенологическом исследовании в ЦНС нередко выявляют изменения, напоминающие токсоплазменный энцефалит (Rocha, 1994).
- *Babesia spp.*, широко распространенные по всему миру, поражают многие виды позвоночных и переносятся иксодовыми клещами. Бабезиоз с тяжелым течением, напоминающий по клинической картине малярию или проявляющийся как лихорадка неизвестного происхождения, наблюдается главным образом у лиц, перенесших спленэктомию. Однако такая форма заболевания описана и у ВИЧ-инфицированных с глубоким иммунодефицитом (Falagas & Klempner, 1996).
- Свободноживущие амёбы (*Acanthamoeba spp.* и *Balamuthia mandrillaris*) обитают в почве и воде и распространены повсюду. При ВИЧ-инфекции и других иммунодефицитах эти возбудители могут стать причиной тяжелого поражения ЦНС (гранулематозный амёбный энцефалит), кожи и роговицы (Sison, 1995).

Медицинские проблемы после путешествия

Угроза, которую представляют рассмотренные в этой главе заболевания, требует внимательного и серьезного отношения к любому симптому, появляющемуся после возвращения из путешествия. В связи с тем что большинство тропических болезней является редкостью в странах с умеренным климатом, диаг-

ностика их часто оказывается запоздалой. Анализ привозных случаев висцерального лейшманиоза показал, что у половины больных диагноз был установлен спустя 85 суток и более (Weitzel, 2004). Кроме того, у ВИЧ-инфицированных тропические болезни часто протекают атипично (Karp & Neva, 1999). Круг заболеваний, включаемых в дифференциальный диагноз при лихорадке у ВИЧ-инфицированных пациентов, и без того очень широк, а после поездок за границу диагностика усложняется настолько, что требует совместных усилий специалистов по ВИЧ-инфекции и тропической медицине.

Литература

1. Ayisi JG, van Eijk AM, ter Kuile FO, et al. The effect of dual infection with HIV and malaria on pregnancy outcome in western Kenya. *AIDS* 2003; 17: 585-94.
2. Bellis MA, Hughes K, Thomson R, Bennett A. Sexual behaviour of young people in international tourist resorts. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 43-7.
3. Falagas ME, Klempner MS. Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 809-12.
4. Frädrieh A. Reisemedizinische Informationen im Internet: Cook it, peel it or leave it. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97 (Supplement: Praxis Computer): 26-8. (Accessed November 11, 2004, at <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=23275>)
5. Gompels MM, Todd J, Peters BS, Main J, Pinching AJ. Disseminated strongyloidiasis in AIDS: uncommon but important. *AIDS* 1991; 5: 329-32.
6. Grimwade K, French N, Mbatha DD, Zungu DD, Dedicoat M, Gilks CF. HIV infection as a cofactor for severe falciparum malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *AIDS* 2004; 18: 547-54.
7. Hayes C, Elliot E, Kroles E, Downer G. Food and water safety for persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (Suppl 2): S106-9.
8. Kaplan JE, Hu DJ, Holmes KK, Jaffe HW, Masur H, De Cock KM. Preventing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected persons: implications for the developing world. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 1-11.
9. Karp CL, Neva FA. Tropical infectious diseases in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 947-63.
10. Khaliq Y, Gallicano K, Tisdale C, Carignan G, Cooper C, McCarthy A. Pharmacokinetic interaction between mefloquine and ritonavir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 591-600.
11. Kemper CA, Linett A, Kane C, Deresinski SC. Frequency of Travel of Adults Infected with HIV. *J Travel Med* 1995; 2: 85-8.
12. Rocha A, de Meneses AC, da Silva AM, et al. Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50: 261-8.
13. Savarino A, Gennero L, Chen HC, et al. Anti-HIV effects of chloroquine: mechanisms of inhibition and spectrum of activity. *AIDS* 2001; 15: 2221-9.
14. Savarino A, Lucia MB, Rastrelli E, et al. Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 223-32.
15. Schippers EF, Hugen PW, den Hartigh J, et al. No drug-drug interaction between nelfinavir or indinavir and mefloquine in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2000; 14: 2794-5.
16. Simons FM, Cobelens FG, Danner SA. Common health problems in HIV-infected travelers to the (sub)tropics. *J Travel Med* 1999; 6: 71-5.
17. Sison JP, Kemper CA, Loveless M, McShane D, Visvesvara GS, Deresinski SC. Disseminated acanthamoeba infection in patients with AIDS: case reports and review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1207-16.
18. ter Kuile FO, Parise ME, Verhoeff FH, et al. The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 41-54.
19. Weitzel T, Mühlberger N, Jelinek T, et al. Imported Leishmaniasis in Germany 2001-2004. Data of the SIMPID sentinel network. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (submitted for publication).
20. The world health report 2004 - changing history. Geneva: World Health Organisation, 2004. (Accessed November 11, 2004, at <http://whqlibdoc.who.int/whr/2004/924156265X.pdf>)

Полезные ссылки

Медицина для путешественников:

<http://www.cdc.gov/travel/>
<http://www.who.int/ith/>
<http://www.tropenmedicus.de/>
<http://www.fitfortravel.de>
<http://www.crm.de/>
<http://www.travelmed.de/>

Клиники тропической медицины в Германии:

<http://www.dtg.mwn.de/institut.htm>

Рекомендации по профилактике и лечению малярии, принятые в Германии:

<http://www.develop-typo.de/malaria/index.php?id=1>
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/042-0011.htm>

Въездные правила и ограничения, связанные с ВИЧ-инфекцией:

<http://www.aidsnet.ch/modules.php?name=Sections&sop=listarticles&secid=13&newlang=german>

<http://travel.state.gov/travel/HIVtestingreqs.html>

Страхование путешественников и ВИЧ-инфекция:

<http://www.nat.org.uk/>

<http://www.gay.com/travel/article.html?sernum=8580>

Питьевая вода и защита от комаров и москитов:

<http://www.cdc.gov/travel/food-drink-risks.htm>

<http://www.cdc.gov/travel/bugs.htm>

14. Саркома Капоши

Г. Шефер, Д. Сакс

Саркома Капоши — это многоочаговая злокачественная опухоль, которая поражает весь организм, происходит из эндотелия сосудов и обладает различным клиническим течением. Чаще всего болезнь проявляется поражением кожи, но способна затрагивать и слизистые оболочки, и лимфатическую систему, и внутренние органы (прежде всего легкие и ЖКТ). Описано четыре клинические формы саркомы Капоши: классическая (европейская), иммуносупрессивная, эндемическая (африканская) и эпидемическая (ассоциированная со СПИДом).

Все формы саркомы Капоши обусловлены инфекцией, вызываемой герпесвирусом человека типа 8, который передается половым путем, с кровью или слюной. За несколько месяцев до появления очагов саркомы Капоши в результате присутствия герпесвируса человека типа 8 в крови образуются специфические антитела. Недавно описаны случаи возникновения кожных очагов, по времени совпадающие с сероконверсией (Andreoni et al. 2002).

Саркома Капоши у ВИЧ-инфицированных является СПИД-индикаторным заболеванием. Бурное и тяжелое течение болезни со смертельным исходом наблюдали у ВИЧ-инфицированных с глубоким нелеченным иммунодефицитом. В подобных случаях средняя продолжительность жизни после постановки диагноза не достигает и года. С появлением в 1996 году ВААРТ частота саркомы Капоши среди ВИЧ-инфицированных резко сократилась (по данным дерматовенерологического отделения Госпиталя Франкфуртского университета — на 90%) и протекать заболевание стало гораздо легче. Зачастую с восстановлением иммунной системы и снижением вирусной нагрузки очаги саркомы Капоши перестают развиваться или полностью исчезают. Таким образом, из всех возможных методов лечения эпидемической саркомы Капоши главным является ВААРТ. Ее можно сочетать с местным лечением — криодеструкцией, ретиноидами и лучевой терапией. Необходимость применять интерферон α , паклитаксел или химиотерапию липосомальными антрациклинами возникает только в случаях, когда несмотря на ВААРТ, процесс распространяется на внутренние органы.

Клиническая картина и диагностика

В отличие от классической формы саркомы Капоши, наблюдаемой у пожилых мужчин и протекающей с поражением кожи голеней и стоп, эпидемическая саркома Капоши не имеет излюбленной локализации. Первый очаг может возникнуть на любом участке кожи или — реже — на слизистой рта, половых органов или глаз. Как правило, вначале появляется безболезненный одиночный багровый или фиолетовый узел, либо пятно. Иногда очагов изначально несколько. Распространяться им свойственно вдоль линий Лангера (линий максимальной растяжимости кожи, соответствующих расположению пучков коллагеновых волокон). Дальнейшее развитие заболевания может быть разным. В одних случаях узлы и пятна не меняются годами, в других — стремительно, за несколько недель, разрастаются и распространяются. При быстром росте нередко возникает боль, а окружающая кожа в результате кровоизлияний становится желто-зеленой. В центре разросшейся опухоли часто формируется очаг некроза и изъязвление. Обычно опухоль легко кровоточит. Бляшки и узлы часто сливаются, вокруг возникает сильнейший отек. В полости рта очаги часто локализуются на твердом небе. Вначале появляется фиолетовая эритема, затем на ее месте образуются склонные к изъязвлению бляшки или узлы. Очаги саркомы Капоши можно встретить и на наружных половых органах, в том числе на крайней плоти и головке полового члена.

При поражении кожи или слизистых поставить диагноз саркомы Капоши обычно позволяют перечисленные ниже клинические признаки.

13. Фиолетовые пятна, бляшки или узлы.
14. Распространение очагов вдоль линий Лангера.
15. Желто-зеленое окрашивание кожи вокруг очага вследствие кровоизлияний.
16. Отек окружающих тканей.
17. Появление новых очагов: иногда и на коже, и на слизистых.

Поставить диагноз по клинической картине особенно просто, когда известно, что у пациента имеется ВИЧ-инфекция или другой иммунодефицит. Если сомнения остаются, необходимо провести биопсию

очага и подтвердить диагноз гистологически. Особенно сложно поставить диагноз по клинической картине, когда очаги представлены телеангиэктазиями, экхимозами, келоидами или очагами гиперкератоза.

Ниже перечислены наиболее важные патоморфологические признаки саркомы Капоши, выявляемые при обычном гистологическом исследовании.

1. Эпидермис обычно не затронут.
2. Щелевидные полости, представляющие собой вновь образованные тонкостенные сосуды неправильной формы, располагающиеся вдоль нормальных сосудов и придатков кожи.
3. Диapedез эритроцитов вокруг новых сосудов.
4. Отложения гемосидерина.
5. Воспалительный лимфоцитарный инфильтрат.
6. Инфильтрат из овальных или веретенообразных клеток (типичны для саркомы Капоши).

На месте разрешившихся — самопроизвольно или в результате лечения — очагов саркомы Капоши часто остается серо-коричневая или светло-коричневая гиперпигментация. Она сохраняется месяцами и даже годами и обусловлена отложениями гемосидерина из эритроцитов, находившихся за пределами сосудистого русла. Столь же долго может сохраняться и лимфедема, особенно на голенях и стопах.

Герпесвирус человека типа 8, который играет роль в патогенезе саркомы Капоши, обнаруживается в ткани узлов при ПЦР. Данный метод исследования помогает поставить диагноз при недостаточно четкой патоморфологической картине. Антитела к герпесвирусу человека типа 8 часто определяются за несколько месяцев до появления первых клинических признаков болезни. Судя по всему, нейтрализующие антитела, сдерживая инфекцию, предотвращают клинические проявления саркомы Капоши (Kimball 2004). У пациентов с развившейся саркомой Капоши нейтрализующие антитела присутствуют в низком титре. Белок ВИЧ Tat обладает способностью непосредственно облегчать передачу герпесвируса человека типа 8, что может объяснять высокую частоту саркомы Капоши среди пациентов, зараженных одновременно и ВИЧ, и герпесвирусом человека типа 8 (Aoki 2004, Chandra 2003). Эпидемиологические исследования показали, что высокая распространенность саркомы Капоши в некоторых районах (в частности, на юге Италии и в Центральной Африке) сочетается с высокой долей серопозитивных по герпесвирусу человека типа 8 лиц. По-видимому, основным путем передачи герпесвируса человека типа 8 является половой. Возбудитель саркомы Капоши, часто встречающейся среди африканских детей, предположительно передается со слюной (Pauk et al. 2000). Резервуары герпесвируса человека типа 8 в слюне обнаружены также и у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией (Triantos 2004).

После установления первичного диагноза саркомы Капоши стадию заболевания позволяют определить перечисленные ниже исследования.

1. Полный осмотр кожи, а также слизистых рта и половых органов.
2. УЗИ лимфоузлов.
3. УЗИ брюшной полости.
4. Эзофагогастродуоденоскопия (при поражении только кожи не обязательна, но при вовлечении слизистых необходима).
5. Ректороманоскопия (при поражении только кожи не обязательна, но при вовлечении слизистых необходима).
6. Рентгенография грудной клетки.
7. Исследование состояния клеточного иммунитета (числа лимфоцитов CD4) и определение вирусной нагрузки (чтобы выяснить, следует ли начать или изменить антиретровирусную терапию).

Прогноз и классификация

Диапазон проявлений эпидемической саркомы Капоши весьма широк: от безболезненных кожных очагов до тяжелой диссеминированной болезни с поражением лимфоузлов и внутренних органов. Без лечения смерть в результате стремительного разрастания опухоли может наступить в течение нескольких недель. Злокачественный опухолевый рост был обнаружен при поражении саркомой Капоши легких. С появлением ВААРТ прогноз при саркоме Капоши значительно улучшился. Даже у пациентов с тяжелым поражением внутренних органов она позволяет добиться полной ремиссии.

Классификация эпидемической саркомы Капоши (табл. 1) была опубликована в 1993 году и пересмотрена в 1997 году Группой медицинских центров, оценивающих лечение ВИЧ-инфекции (ACTG, Krown 1997). Итальянская рабочая группа внесла предложения по ее адаптации к современным условиям — эпохе ВААРТ. Тем не менее, на международном уровне предложения Nasti и соавт. (2003 г.) пока не признаны и не утверждены. Особенно много споров вызвало предложение исключить из ряда прогностических факторов число лимфоцитов CD4, изменив группы благоприятного (T0S0, T1S0, T0S1) и неблагоприятного (T1S1) прогноза.

Таблица 1. Классификация эпидемической (ассоциированной со СПИДом) формы саркомы Капоши. Группа медицинских центров, оценивающих лечение ВИЧ-инфекции (ACTG, Krown et al. 1997)

Ранняя стадия	Поздняя стадия
Должны присутствовать все перечисленные ниже критерии: 1. Опухоль (T): 0 Поражены только кожа и/или лимфоузлы, поражение слизистой рта минимально (очаги на твердом небе отсутствуют) 2. Иммунная система* (I): 0 Число лимфоцитов CD4 > 200 мкл⁻¹ 3. Общее состояние (S): 0 Опportunистические инфекции и кандидоз слизистых в анамнезе отсутствуют, симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции** не наблюдается	Должен присутствовать любой из перечисленных ниже критериев: 1. Опухоль (T): 1 Поражены легкие или ЖКТ; массивное поражение слизистой рта; очаги с лимфедемой или изъязвлениями 2. Иммунная система* (I): 1 Число лимфоцитов CD4 < 200 мкл⁻¹ 3. Общее состояние (S): 1 Опportunистические инфекции, кандидоз слизистых, злокачественная лимфома, характерные для ВИЧ-инфекции неврологические нарушения в анамнезе, наличие симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции**

*Число лимфоцитов CD4 не имеет прогностического значения при саркоме Капоши у пациентов, получающих ВААРТ (Nasti 2003).

**Необъяснимая лихорадка, потливость по ночам или необъяснимый понос длительностью более двух недель, преднамеренное снижение веса более чем на 10%.

Лечение

Германские рекомендации по лечению саркомы Капоши (обновление от 2004 года) опубликованы в интернете Германским дерматологическим обществом и Германским онкологическим обществом (<http://hiv.net/link.php?id=13> и <http://www.awmf-online.de>). Если диагноз саркомы Капоши установлен у ВИЧ-инфицированного пациента, который ранее не получал или в настоящее время не получает антиретровирусных препаратов, необходимо начать ВААРТ (см. главу, посвященную ВААРТ). Если удастся снизить вирусную нагрузку (желательно до неопределимого уровня) и восстановить иммунную систему (повысить число лимфоцитов CD4), саркома Капоши во многих случаях перестает прогрессировать или даже полностью исчезает. Клиницисты уже отмечали, что на фоне ВААРТ с применением ингибиторов протеазы (ИП) саркома Капоши часто проходит даже в отсутствие существенного восстановления иммунной системы. Данному наблюдению найдено обоснование: установлено, что ИП индинавир и саквинавир обладают прямым антипролиферативным действием (Sgadari et al. 2002). Кроме того обнаружено, что ИП ритонавир оказывает прямое противоопухолевое действие (Pati et al. 2002). Ниже описаны методы лечения саркомы Капоши в зависимости от ее клинической стадии (см. табл. 1).

- Ранняя стадия (по классификации ACTG). Местное лечение (см. ниже). При прогрессировании заболевания: средства первого ряда — интерферон α в сочетании с ВААРТ; средства второго ряда — липосомальные антрациклины.
- Поздняя стадия (по классификации ACTG). Средства первого ряда для лечения пациентов с клинической стадией T0I0S1 — интерферон α в сочетании с ВААРТ, либо липосомальные антрациклины. При неудаче лечения можно использовать паклитаксел или полихимиотерапию (доксорубицином, блеомицином и винкристином — схема ABV).

Местное лечение

Преимущества местного лечения: (1) проводится амбулаторно, (2) хорошо переносится, (3) обходится дешевле стационарного лечения. В зависимости от размера и локализации очагов используют: криодеструкцию, обработку растительными алкалоидами (из барвинка розового), инъекции блеомицина или интерферонов в очаг, лучевую терапию низкими дозами, облучение электронным пучком (дробное), ретиноиды (9-цис-ретиноевую кислоту — алитретиноин) (Bodsworth 2001, Duvic 2000) и маскировку косме-

тического дефекта. В очаги на слизистой щек помимо винбластина можно вводить примерно столь же эффективный 3% раствор тетрадецилсульфата натрия (Ramirez-Amador et al. 2002).

Так как саркома Капоши является многоочаговым системным заболеванием, возможности хирургического лечения ограничены диагностической секционной биопсией и паллиативным удалением мелких образований для устранения косметических дефектов. Поскольку поражение зачастую распространяется на окружающие ткани, что внешне бывает незаметно, местная травма часто провоцирует появление новых очагов (феномен Кебнера), и после иссечения одного очага следует ожидать появления новых — в том же месте или поблизости. Предотвратить подобные рецидивы помогает лучевая терапия: чтобы охватить опухолевые клетки, распространяющиеся по сосудистому руслу, зона облучения должна выходить за края опухоли на 0,5–1,0 см. Саркома Капоши крайне чувствительна к облучению. Поверхностные очаги в виде пятен и бляшек прекрасно поддаются лучевой терапии в суточной дозе 4–5 Гр (3 раза в неделю, общая доза 20–30 Гр). Паллиативная лучевая терапия при быстро растущих опухолях назначается в виде единичной дозы 8 Гр (Harrison 1998). Для обширных очагов с отеком или вовлечением лимфоузлов мягкого облучения в 50 кэВ, создаваемого обычно используемыми в дерматологии рентгеновскими трубками с бериллиевыми окнами, не достаточно. Для лечения таких очагов саркомы Капоши требуется дробное облучение электронным пучком (5 сеансов по 2 Гр в неделю) в суммарной дозе 40 Гр.

Наконец, местно используют химиотерапевтические и иммунотерапевтические средства. В таком случае они дают меньше системных побочных эффектов или вовсе их не дают. Кроме того, местное введение позволяет создать в очаге высокую концентрацию препаратов, оказывающих прямое антипролиферативное воздействие.

Химиотерапия

Химиотерапия для ВИЧ-инфицированных пациентов особенно опасна. Подавляя кроветворение, она способна усугубить обусловленный ВИЧ-инфекцией дефицит клеточного иммунитета и спровоцировать развитие острых, угрожающих жизни оппортунистических инфекций. Чтобы обеспечить пациенту высокое качество жизни на как можно больший срок, использовать химиотерапию для лечения эпидемической саркомы Капоши следует только при наличии симптомов (в частности, боли), быстром разрастании очагов или поражении внутренних органов. Назначая химиотерапию, даже пациентам с хорошим состоянием иммунной системы необходимо проводить профилактику пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза котримоксазолом (480 мг/сут или 960 мг 3 раза в неделю). Поскольку химиотерапевтические средства оказывают миелотоксическое действие и еще больше подавляют кроветворение, которое и так ослаблено в силу ВИЧ-инфекции, лечение часто требуется дополнять эритропоэтином или переливаниями крови.

Из всех химиотерапевтических средств наиболее часто добиться ремиссии саркомы Капоши позволяют липосомальные антрациклины. Так, лечение пегилированным липосомальным доксорубицином (20 мг/м² в/в раз в 2–3 недели) позволяет добиться частичной ремиссии в 80% случаев. Чуть ниже частота ремиссии при использовании липосомального даунорубидина (40 мг/м² в/в раз в 2 недели) (Krown 2004, Rosenthal 2002, Osoba 2001, Cheung 1999).

Сравнительные исследования показали, что липосомальный даунорубидин не уступает в эффективности химиотерапии по схеме ABV (доксорубин, блеомицин и винкристин), которая ранее считалась методом выбора при саркоме Капоши, а доксорубин — превосходит ее. По данным сравнительного исследования среди пациентов со среднетяжелой и тяжелой саркомой Капоши, ВААПТ в сочетании с пегилированным липосомальным доксорубицином оказалась значительно эффективнее одной ВААПТ (эффективность составила 76% и 20% соответственно) (Martin-Carbonero 2004). Из побочных эффектов антрациклинов наиболее значимы нейтропения и анемия. Обычно они появляются через 8–10 курсов химиотерапии. Кроме того, следует помнить о возможности кардиотоксического действия антрациклинов, хотя обычно оно проявляется лишь при длительном применении (при общей дозе доксорубидина, полученной за весь период лечения, 450 мг/м² и выше). Еще один серьезный побочный эффект, способный ограничить применение антрациклинов, — пятнистая болезненная эритема на ладонях и подошвах (ладонно-подошвенная эритродермия с дизестезией).

Весьма эффективным средством лечения саркомы Капоши является паклитаксел (Tulpule et al. 2002). Его назначают в дозе 100 мг/м² путем в/в инфузии в течение 3–4 ч раз в 2 недели. Частичная ремиссия наступает у 60% пациентов. Паклитаксел обладает миелотоксическим действием и, кроме того, почти всегда и даже после однократного применения вызывает алопецию. Вступает ли он в сколь-нибудь значимые лекарственные взаимодействия с антиретровирусными средствами (в частности, возрастает ли его токсическое действие на фоне ВААПТ), пока не известно, поскольку исследования не завершены (Bundow 2004).

В связи с этим, назначая паклитаксел пациенту, получающему ВААРТ, необходимо тщательно наблюдать за ним. Препарата нарушает структурную перестройку (разборку) микротрубочек, в результате чего останавливается митоз и включается механизм запрограммированной гибели клеток (апоптоз) (Blagosklonny et al. 2002). Паклитаксел успешно применяют в случаях, когда саркома Капоши прогрессирует, несмотря на лечение антрациклинами.

Перспективной заменой перечисленным препаратам представляется средство из группы таксанов — доцетаксел. Он одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения рака молочной железы, но совсем недавно клиническое испытание II фазы показало его эффективность и безопасность при саркоме Капоши (Lim 2005). При рецидивах саркомы Капоши (после химиотерапии антрациклинами или паклитакселем) также используют этопозид внутри в низких дозах (Evans et al. 2002).

Иммуноterapia

Интерфероны (интерферон α -2a, интерферон α -2b, интерферон β) с успехом применяются в лечении как классической, так и эпидемической форм саркомы Капоши. Частота ремиссии на фоне лечения ими составляет 45-70%. Помимо прекрасно известного иммуномодулирующего действия, интерфероны обладают способностью запускать апоптоз в опухолевых клетках, снижать экспрессию основного фактора роста фибробластов, подавляя ангиогенез, и, следовательно, препятствовать пролиферации.

В настоящее время стандартизованных схем лечения саркомы Капоши интерферонами не существует. В сущности, можно выделить два подхода: лечение высокими и низкими дозами. Однако в силу выраженного побочного действия высокие дозы (до 30 млн МЕ/сут) используют редко. Как правило, интерфероны назначают в дозе 3-6 млн МЕ/сут (п/к). С наступлением ремиссии (прекращение роста, уплощение узлов, исчезновение фиолетовой окраски очагов, изменение цвета на коричневатый) интерфероны начинают вводить 3 раза в неделю. Ожидать полной ремиссии следует не ранее, чем через 6-8 недель лечения (зачастую она наступает гораздо позже). По первым научным данным, на фоне ВААРТ дозу интерферонов можно снижать еще больше, что позволяет смягчить их побочное действие (Krown et al 2002). Следует отметить, что депрессия с суицидальными мыслями и намерениями, судя по всему, к числу дозозависимых побочных эффектов интерферонов не относится.

Таблица 2. Рекомендации по лечению саркомы Капоши средствами для системного применения (данные о препаратах см. в тексте). (Подробнее см.: Германские рекомендации по лечению саркомы Капоши, <http://www.awmf-online.de>)

Лекарственное средство	Доза	Условия	Частота ремиссии	Побочные эффекты
Интерферон α (-2a, -b)	1-3 млн МЕ п/к: ежедневно до ремиссии, затем 3 раза в нед.	Число лимфоцитов CD4 > 200 мкл ⁻¹ Эндогенный интерферон α < 3 ед/мл, ВААРТ	Около 40%	Лихорадка, миалгия, депрессия
Новое:* ПЭГ-интерферон α -2b	50 мкг п/к раз в нед.	Те же	?	Те же
Липосомальный доксорубин	20 мг/м ² в/в с интервалом 2 нед.	Стадия саркомы Капоши T1S0-1 (см. табл. 1)	Около 80%	Нейтропения, анемия. Редко: приливы, одышка, боль в спине, ладонно-подошвенная эритродермия с дизестезией
Липосомальный даунорубин	40 мг/м ² в/в с интервалом 2 нед.	Стадия саркомы Капоши T1S0-1 (см. табл. 1)	Около 60%	Нейтропения, анемия. Редко: приливы, одышка, боль в спине, ладонно-подошвенная эритродермия с дизестезией
Паклитаксел	100 мг/м ² в/в с интервалом 2 нед.	Стадия саркомы Капоши T1S0-1 (см. табл. 1)	Около 60%	Нейтропения, тромбоцитопения, анемия, алопеция. Редко: артериальная гипотония, изменения на ЭКГ

*ПЭГ-интерферон α -2b лицензирован только для лечения хронического гепатита С

Данных о применении нового ПЭГ-интерферона α -2b при саркоме Капоши почти нет. При введении п/к он расщепляется с образованием интерферона α -2b, который и является действующим веществом. Препарат (п/к, в дозе 50 мкг раз в неделю) с успехом применялся при классической форме саркомы Капоши (Thoma-Greber et al. 2002). Следует ли его вводить чаще или в более высоких дозах при эпидемической саркоме Капоши, предстоит установить. Исследования в данной области проводить все сложнее, поскольку с появлением ВААРТ и заболеваемость саркомой Капоши, и ее распространенность значительно сократились. Теоретически, появление ПЭГ-интерферона α -2b должно еще больше повысить эффективность иммунотерапии саркомы Капоши.

Эффективность интерферонов зависит от состояния клеточного иммунитета. Так, у пациентов с числом лимфоцитов CD4 более 400 мкл⁻¹ частота ремиссий превышает 45%, а у пациентов с числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹ составляет лишь 7%. Важным прогностическим показателем служит концентрация эндогенного интерферона — на поздних стадиях ВИЧ-инфекции она резко повышена, и в результате эффект препаратов интерферона снижается. Таким образом, показаниями к применению интерферонов при эпидемической саркоме Капоши служат: ранняя стадия ВИЧ-инфекции (число лимфоцитов CD4 больше 200 мкл⁻¹) и концентрация эндогенного интерферона менее 3 ед/мл. На поздних же стадиях ВИЧ-инфекции интерфероны можно назначать только в сочетании с действенной схемой ВААРТ. Интерферон γ способствует опухолевому росту и поэтому при саркоме Капоши противопоказан.

Наблюдение и дальнейшая помощь

Если саркома Капоши поражает только кожу и прогрессирует медленно, периодичность наблюдения устанавливаются, как того требует течение ВИЧ-инфекции и ВААРТ. Однако даже при хорошем состоянии клеточного иммунитета (число лимфоцитов CD4 более 400 мкл⁻¹) и низкой вирусной нагрузке очаги саркомы Капоши могут быстро разрастаться, а иногда поражаются и внутренние органы. Тщательно осматривать кожу, слизистые и лимфоузлы рекомендуется раз в 3 месяца. Оценивать состояние легких и ЖКТ, используя по необходимости специальные методы исследования, требуется каждые 6-12 месяцев. Следует отметить, что пока научно не доказано, что строгое наблюдение способно повысить частоту ремиссий саркомы Капоши.

Литература

1. Aoki Y, Tosato G. HIV-1 Tat enhances KSHV infectivity. *Blood*. 2004, 104: 810-4.
2. Andreoni M, Sarmati L, Nicastrì E, et al. Primary human herpes virus 8 infection in immunocompetent children. *JAMA* 2002, 287:1295-300. <http://amedeo.com/lit.php?id=11886321>
3. Blagosklonny MV, Robey R, Sheikh MS, Fojo T. Paclitaxel-induced FasL-independent apoptosis and slow (non-apoptotic) cell death. *Cancer Biol Ther* 2002, 1:113-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12170770>
4. Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, Donnell D, Yocum R; International Panretin Gel KS Study Group. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:77-87.
5. Bower M, Fox P, Fife K, Gill J, Nelson M, Gazzard B. HAART prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999, 13: 2105-2111. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546864>
6. Bundow D, Aboulafia DM. Potential drug interaction with paclitaxel and highly active antiretroviral therapy in two patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2004;27:81-4.
7. Chandra A, Demirhan I, Massambu C, Pyakurel P, Kaaya E et al. Cross-talk between human herpes virus 8 and the transactivator protein in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma in HIV-infected patients. *Anticancer Res* 2003, 23:72-728.
8. Cheuk W, Wong KO, Wong CS, Dinkel JE, Ben-Dor D, Chan JK. Immunostaining for human herpes virus 8 latent nuclear antigen-1 helps distinguish Kaposi sarcoma from its mimickers. *Am J Clin Pathol*. 2004, 121:335-42.
9. Cheung TW, Remick SC, Azarnia N, Proper JA, Barrueco JR, Dezube BJ. AIDS-related Kaposi's sarcoma: a phase II study of liposomal doxorubicin. The TLC D-99 Study Group. *Clin Cancer Res*. 1999;5:3432-7.
10. Dupont C, Vasseur E, Beauchet A, et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *AIDS* 2000, 14:987-993. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853980>
11. Duvic M, Friedman-Kien AE, Looney DJ, Miles SA, Myskowski PL, Scadden DT, Von Roenn J, Galpin JE, Groopman J, Loewen G, Stevens V, Truglia JA, Yocum RC. Topical treatment of cutaneous lesions of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma using alitretinoin gel: results of phase 1 and 2 trials. *Arch Dermatol*. 2000;136:1461-9.
12. Evans SR, Krown SE, Testa MA, Cooley TP, Von Roenn JH. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Clinical Trials Group clinical study. *J Clin Oncol* 2002, 20:3236-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=12149296>
13. Harrison M, Harrington KJ, Tomlinson DR, Stewart JS. Response and cosmetic outcome of two fractionation regimens for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Radiother Oncol*. 1998;46:23-8.
14. Kimball LE, Casper C, Koelle DM, Morrow R, Corey L, Vieira J. Reduced levels of neutralizing antibodies to kaposi sarcoma-associated herpesvirus in persons with a history of kaposi sarcoma. *J Infect Dis*. 2004, 189:2016-22.
15. Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. *J Clin Oncol* 1997, 15: 3085-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=9294471>

16. Krown SE, Li P, Von Roenn JH, Paredes J, Huang J, Testa MA. Efficacy of low-dose interferon with antiretroviral therapy in Kaposi's sarcoma: a randomized phase II AIDS clinical trials group study. *J Interferon Cytokine Res* 2002, 22:295-303. <http://amedeo.com/lit.php?id=12034036>
17. Krown SE, Northfelt DW, Osoba D, Stewart JS. Use of liposomal anthracyclines in Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol* 2004, 6, Suppl 13:36-52.
18. Lim ST, Tupule A, Espina BM, Levine AM. Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2005, 103:417-21.
19. Lospalluti M, Mastroianni M, Loconsole F, Conte A, Rantuccio F. Classical Kaposi's sarcoma: a survey of 163 cases observed in Bari, South Italy. *Dermatology* 1995, 191:104-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8520054>
20. Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, Sirera G, Santos J, Palacios R, Valencia ME, Alegre M, Podzamczar D, Gonzalez-Lahoz J; Cae-lyx/KS Spanish Group. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2004, 18:1737-40.
21. Nasti G, Talamini R, Antinori A, Martellotta F et al., AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive from Antiretrovirals. AIDS-related Kaposi's Sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive From Antiretrovirals. *J Clin Oncol.* 2003,21:2876-82.
22. Osoba D, Northfelt DW, Budd DW, Himmelberger D. Effect of treatment on health-related quality of life in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related Kaposi's sarcoma: a randomized trial of pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine. *Cancer Invest.* 2001,19:573-80.
23. Pati S, Pelser CB, Dufraigne J, Bryant JL, Reitz MS Jr, Weichold FF. Antitumorigenic effects of HIV protease inhibitor ritonavir: inhibition of Kaposi sarcoma. *Blood* 2002, 99:3771-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11986235>
24. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med.* 2000, 343:1369-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=11070101>
25. Schöfer H. Kaposi-Sarkom. *Hautarzt* 1998, 48 Suppl 1:S39-45.
26. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med* 2002, 8:225-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11875492>
27. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, et al. Intravesical vinblastine vs. 3% sodium tetradeceyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. *Oral Oncol* 2002, 38:460-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12110340>
28. Rosenthal E, Poizat-Martin I, Saint-Marc T, Spano JP, Cacoub P; DNX Study Group. Phase IV study of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in AIDS-related Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol.* 2002,25:57-9.
29. Schwartz RA (2004) Kaposi's sarcoma: an update. *J Surg Oncol* 87:146-51.
30. Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, et al. Kaposi's sarcoma: epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993, 28: 371-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=8445054>
31. Thoma-Greber E, Sander CA, Messer G, Röcken M. Pegyliertes Interferon- α 2b: Neue Therapie bei klassischem Kaposi-Sarkom. *Diaklinik Münchner Fortbildungswoche für Dermatologen* 2002, 52-4.
32. Triantos D, Horefti E, Paximadi E, Kyriakopoulou Z, Karakassiliotis G, Papanastasiou K, Lelekis M, Panos G, Donta-Bakoyianni C, Raptidis A, Markoulatos P. Presence of human herpes virus-8 in saliva and non-lesional oral mucosa in HIV-infected and oncologic immunocompromised patients. *Oral Microbiol Immunol.* 2004,19:201-4.
33. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2002, 95:147-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=12115328>
34. Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M, et al. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995, 346: 799-802. <http://amedeo.com/lit.php?id=7674745>
35. Yarchoan R. Therapy for Kaposi's sarcoma: recent advances and experimental approaches. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 21 Suppl 1: S66-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10430221>

15. Лимфомы

Кристиан Хоффман

Лимфомы — это злокачественные новообразования лимфатической системы, которые быстро растут и прогрессируют и в отсутствие лечения через несколько недель или месяцев приводят к смерти. Различают лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) и большую группу неходжкинских лимфом. У ВИЧ-инфицированных всех типов лимфом встречаются гораздо чаще, чем у неинфицированных (табл. 1).

Однако особенно часто у них встречаются неходжкинские В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности. Как повлияла ВААРТ на заболеваемость лимфомами — пока не ясно. В 2001 г. несколько исследований показали, что снижение заболеваемости лимфомами если и произошло, то было далеко не таким заметным как снижение заболеваемости саркомой Капоши и большинством оппортунистических инфекций (Clarke, 2001; Little, 2001). Однако в последующем обзоре (Kirk, 2001) было показано умеренное снижение заболеваемости лимфомами. В особенности это касалось тех подтипов лимфом, которые развиваются в основном при тяжелом иммунодефиците (см. ниже). Однако по сравнению с другими новообразованиями и оппортунистическими инфекциями, снижение заболеваемости было намного меньшим, поэтому относительная доля лимфом среди СПИД-обусловленных заболеваний растет. В некоторых когортах ВИЧ-инфицированных лимфомы по частоте уже обогнали саркому Капоши — самое частое новообразование при ВИЧ-инфекции. В исследовании SIDA доля лимфом среди СПИД-обусловленных заболеваний выросла с <4% в 1994 г. до 16% в 1998 г. (Mocroft, 2000). Во Франции в 2000 г. лимфомы были причиной 11% смертей ВИЧ-инфицированных (Bonnet, 2004). Кроме того, с появлением ВААРТ значительно увеличилась продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, поэтому общий риск лимфом также вырос (Stebbing, 2004). Таким образом, в будущем лимфомы будут играть существенную роль в заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных.

Лимфомы у ВИЧ-инфицированных биологически очень гетерогенны и различаются по нескольким параметрам. Например, связь лимфом с инфекциями, вызванными вирусом Эпштейна-Барр и другими онкогенными вирусами, в частности герпесвирусом человека типа 8 и вирусом SV40, очень вариабельна. Степень иммунодефицита, при которой развиваются лимфомы, также значительно варьирует. Лимфома Беркитта и лимфогранулематоз нередко развиваются даже при хорошем иммунном статусе. Напротив, иммунобластная лимфома и в особенности первичная лимфома ЦНС почти всегда развиваются на фоне глубокого иммунодефицита. Частота и протяженность онкогенных мутаций и выраженность цитокиновых нарушений различаются, так же как и гистогенетическое происхождение опухолевых клеток (Rogers, 2000).

Таблица 1. Относительный риск различных лимфом у ВИЧ-инфицированных по сравнению с неинфицированными (с изменениями по Goedert, 2000 г.)

Неходжкинские лимфомы, все	165
Неходжкинские лимфомы высокой степени злокачественности	348
Иммунобластные	652
Лимфома Беркитта	261
Не классифицируемые	580
Первичная лимфома ЦНС	> 1000
Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности	14
Плазмоцитома	5
Лимфогранулематоз	8

Тем не менее у лимфом, обусловленных ВИЧ-инфекцией, — как у неходжкинских лимфом, так и лимфогранулематоза — есть много общих клинических проявлений. Обычно они характеризуются агрессивным ростом, диагноз нередко ставится на поздней стадии заболевания, когда есть экстранодальные очаги, характерны также плохой ответ на лечение, высокая частота рецидивов и, как правило, неблагоприятный прогноз (Levine, 2000).

Даже после появления ВААРТ лечение лимфом остается сложным. Хотя у многих больных с иммунодефицитом возможна полихимиотерапия, она сопряжена с трудностями и требует слаженного взаимодействия гематолога-онколога и специалиста по лечению ВИЧ-инфекции.

В следующих разделах отдельно рассматриваются системные неходжкинские лимфомы, первичная лимфома ЦНС и лимфогранулематоз. Отдельно будет упомянута также многоочаговая болезнь Кастлемана (ангиофоликулярная гиперплазия лимфоузлов), хотя она не относится к лимфомам. Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (вялотекущие) у ВИЧ-инфицированных встречаются очень редко и поэтому здесь не обсуждаются. За отсутствием данных и каких-либо рекомендаций лечение этих лимфом при наличии ВААРТ следует проводить по тем же принципам, что и у ВИЧ-отрицательных больных.

Системные неходжкинские лимфомы (НХЛ)

Тесная связь между системными НХЛ и СПИДом известна уже давно — первые случаи были описаны уже через год после открытия СПИДа и еще до того, как был открыт ВИЧ (Ziegler, 1982). С 1985 г. НХЛ высокой степени злокачественности относятся к критериям СПИДа.

90% обусловленных ВИЧ НХЛ — В-клеточные. Почти всегда они характеризуются высокой степенью злокачественности. Преобладают два основных гистологических типа, по классификации ВОЗ это лимфома Беркитта, на которую приходится 30-40% случаев, и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, на которую приходится 40-60% случаев. Однако относительно большую долю ВИЧ-обусловленных лимфом (до 30%) не удастся классифицировать даже в специализированных лабораториях. Небольшая часть НХЛ (1-3%) приходится на первичную лимфому серозных оболочек, или лимфому полостей тела, которая рассматривается отдельно (см. ниже).

До появления ВААРТ прогноз у больных с НХЛ был плохим, продолжительность жизни составляла от 6 до 9 мес (Levine, 2000). С появлением ВААРТ ситуация стала меняться. Меняется ли при этом клинический и гистологический спектр НХЛ — пока не ясно.

Клиническая картина

Главный симптом — увеличение лимфоузлов. Лимфомы представляют собой плотные, неподвижные или малоподвижные безболезненные образования. К моменту постановки диагноза у многих больных имеется поздняя стадия лимфомы. Почти всегда ставится III-IV стадия по Анн-Арборской классификации; в большинстве случаев (60-80%) обнаруживаются В-симптомы (см. табл. 2б) — лихорадка, ночные поты и потеря веса. Нередко наблюдаются астения, выраженное недомогание и быстрое ухудшение физического состояния. Часто имеются экстранодальные очаги, иногда очень большие. В нашей когорте из 203 больных хотя бы один экстранодальный очаг был обнаружен у 81% больных (Hoffmann, 2003). Очаги возможны в любых органах — сердце, яичках, молочных железах, мочевом пузыре, глазнице, мышцах, костях. Однако чаще всего очаги обнаруживаются в ЖКТ, печени и костном мозге. Возможно также вторичное поражение ЦНС. При наличии экстранодальных очагов симптоматика зависит от локализации очагов. Возможны боль в животе при гепатоспленомегалии, кровотечения или симптомы кишечной непроходимости при поражении кишечника, боль в костях при опухолевой инфильтрации скелета и головная боль при поражении головного мозга.

Диагностика

Важное значение имеет быстрая гистологическая диагностика. Если провести биопсию костного мозга нельзя, для исследования нужно взять удаленный целиком лимфоузел (например, шейный, подмышечный или паховый). Для получения отчетливого образца обычно пункционной биопсии лимфоузла недостаточно. Нужно направить материал в специализированную лабораторию, имеющую большой опыт по изучению морфологии лимфоузлов. У всех больных с подозрением на НХЛ диагноз ставится по Анн-Арборской классификации (табл. 2а, б).

Базовые диагностические исследования для определения стадии — рентгенография грудной клетки, УЗИ брюшной полости, трепанобиопсия костного мозга (пункции костного мозга недостаточно!) и КТ шеи, грудной клетки и живота. Помимо определения иммунного статуса и вирусной нагрузки как минимум нужно провести анализ крови, определить СОЭ, уровни С-реактивного белка и мочевой кислоты, активность ЛДГ, биохимические показатели функции почек и печени, электролиты. ЭКГ и ЭхоКГ также имеют важное значение. Только сделав эти исследования до начала лечения можно будет оценить кардио-

токсичность химиотерапии (антрациклинов!) в дальнейшем. Перед началом лечения блеомицином нужно провести исследование функции внешнего дыхания.

Таблица 2а. Анн-Арборская классификация.

I	Поражение лимфоузлов одной группы (I) или одного экстранодального органа (IE).
II	Поражение лимфоузлов 2 и более групп по одну сторону диафрагмы (II) или поражение экстранодального органа и его регионарных лимфоузлов с поражением или без поражения других лимфоузлов по ту же сторону диафрагмы (IIE).
III	Поражение лимфоузлов по обе стороны диафрагмы (III), возможно, с поражением экстранодального органа (IIIE) или селезенки (IIIS) или селезенки и экстранодального органа (IIIE+S).
IV	Диффузное или диссеминированное поражение одного или более экстранодального органа с поражением или без поражения лимфоузлов; или изолированное поражение экстранодального органа в поражением дистальных (не регионарных) лимфоузлов.

Таблица 2б. Каждая стадия подразделяется на категории А и В

A	Бессимптомное течение
B	Общие симптомы: а) необъяснимая потеря веса более, чем на 10% за последние 6 мес, и/или б) необъяснимая персистирующая или рецидивирующая лихорадка > 38°C, и/или в) профузные ночные поты.

После двух циклов химиотерапии проводят повторное обследование для оценки стадии опухоли и эффективности лечения. В этом случае определять стадию нужно исходя из первоначальной локализации лимфомы. После завершения протокола химиотерапии необходимо провести полное обследование с трепанобиопсией костного мозга (если он был поражен изначально) и полной КТ. При полной ремиссии обследование рекомендуется в первое время делать каждые 3 месяца. Через год интервалы можно продлить до 6 мес. и через 2 года — до 12 мес. Рецидивы после ремиссии длительностью более трех лет встречаются редко.

На поздних стадиях болезни (стадии III-IV по Анн-Арборской классификации), и в особенности при поражении ЛОР-органов перед началом системной химиотерапии следует провести люмбальную пункцию, чтобы исключить поражение мозговых оболочек. При этом для профилактики следует интратекально ввести 15 мг метотрексата.

Лечение

В связи с очень быстрой диссеминацией лимфом даже при «ранней» диагностике опухоль редко бывает ограниченной. Реальная стадия нередко недооценивается, поэтому при каждой ВИЧ-обусловленной лимфоме высокой степени злокачественности следует начинать сразу с системной химиотерапии, направленной на радикальное излечение. Изолированное хирургическое лечение и лучевая терапия не достаточны. Лечение нужно начинать быстро, так как опухоль прогрессирует быстро. В частности, не следует терять время на длительное обследование с целью определения стадии: необходимые исследования нужно провести за неделю.

В Европе диффузные крупноклеточные НХЛ уже много лет лечат схемами на основе СНОР (циклофосфамид, адриамицин, винкристин и преднизолон) обычно 4-6 циклов, см. табл. 3. На сегодняшний день это самая эффективная схема. Химиотерапию СНОР можно проводить амбулаторно, она очень хорошо переносится.

Проводят не менее 4 циклов — и насколько это возможно — 2 цикла после достижения полной ремиссии.

Стандартная трехнедельная схема СНОР («СНОР-21») показана в табл. 3. После успешного применения у пожилых ВИЧ-отрицательных больных «СНОР-14» (Pfreundschuh, 2004), у ВИЧ-инфицированных также стали применять сжатый вариант «СНОР-21» — «СНОР-14» (один цикл каждые две недели). Включение в эту схему ретровирусного фактора Г-КСФ (например, Филграстима 30-48 млн ед или Нейпогена™ 300/480 мкг п/к 1 раз в сутки с 4-х по 13-е сутки) снижает длительность нейтропении. При этой схеме не только укорачивается период повышенной восприимчивости к инфекциям, но и повышается интенсив-

ность доз химиотерапии. Контролируемых испытаний этой схемы у ВИЧ-инфицированных пока нет. Мы получили отличные результаты при использовании этой схемы у большинства ВИЧ-инфицированных, что подтверждает приемлемость сокращения интервала между циклами химиотерапии.

Таблица 3. Схема СНОР (4-6 циклов по 3 недели каждый, повторять на 22-й день)*

Циклофосфамид	Эндоксан®	750 мг/м ² в/в в 1-й день
Доксорубин	Дохо-Селл®, Адрибластин®	50 мг/м ² в/в в 1-й день
Винкристин	Винкристин®	1,4 мг/м ² (максимум 2 мг) в/в в 1-й день
Преднизолон	Декортин Н®	2 табл. по 50 мг в сут внутрь, дни 1-5
Месна	Уромитексан®	20% от дозы циклофосфамида одновременно с циклофосфамидом и через 4 и 8 ч в/в в виде короткой инфузии или внутрь

* Стандартная схема СНОР («СНОР 21»).

Мы рекомендуем назначать ТМП/СМК в качестве адъювантной терапии на время химиотерапии и еще до одного месяца после ее завершения (960 мг 3 раза в неделю), независимо от числа лимфоцитов CD4. Для защиты слизистой рта нужны полоскания и местные противогрибковые препараты, например амфотерицин. Важный фактор — хорошая соблюдаемость назначений. Во время химиотерапии нужно не реже двух раз в неделю наблюдать пациента, проводить анализ крови, определять биохимические показатели функции почек и печени.

Химиотерапию обычно продолжают в полной дозе согласно протоколу, если число лейкоцитов после снижения опять возвращается до уровня более 3000 мкл⁻¹ и число тромбоцитов к установленному сроку составляет более 80 000 мкл⁻¹. Больным нужно рекомендовать ежедневно измерять температуру тела и немедленно обращаться к лечащему врачу при ее повышении.

Ритуксимаб при ВИЧ-инфекции

Создание ритуксимаба (моноклональные антитела к CD20, Мабтера™) было одним из самых больших достижений онкологии за последние годы. Эти антитела высокоспецифично связываются с В-лимфоцитами, несущими CD20 (CD20 экспрессируется большинством лимфоидных клеток), и при многих лимфомах существенно повышают эффективность стандартной химиотерапии и длительность ремиссий. Комбинация СНОР и ритуксимаба («R-СНОР») сегодня стала стандартом в лечении многих лимфом (обзор: Кнеба, 2001). Ритуксимаб обычно хорошо переносится, но часто приводит к длительному снижению числа В-лимфоцитов, а в некоторых случаях вызывает тяжелую нейтропению (Voog, 2003).

Приносит ли у ВИЧ-инфицированных ритуксимаб такую же пользу, как у ВИЧ-отрицательных, не ясно. Результаты кооперированного проспективного и рандомизированного исследования в США (АМС 010) только усилили сомнения на этот счет (Kaplan, 2003). 143 больных с CD20-положительной СПИД-обусловленной НХЛ были рандомизированы на две группы: получающие СНОР или R-СНОР (ритуксимаб в обычной дозе 375 мг/м² в 1-й день с ежемесячной поддерживающей терапией в течение 3 мес после химиотерапии). Помимо химиотерапии все больные также получали Г-КСФ, профилактику ТМП/СМК и ВААРТ без зидовудина. Исходные различия между группами были минимальны. В группе, получавшей ритуксимаб, число лимфоцитов CD4 было немного ниже (128 против 158 мкл⁻¹, статистически не значимо). По другим параметрам, в частности по гистологическим характеристикам, стадии болезни и т.п., значимых различий не было. Запланированные циклы СНОР в обеих группах были проведены даже с одинаковой интенсивностью доз, и в обеих группах потребовалось лишь небольшое снижение доз.

Результаты получены следующие: по длительности ремиссии, безрецидивного периода и общей выживаемости значимых различий не было. Однако нейтропения и частота инфекций (особенно тяжелых) в группе, получавшей ритуксимаб, были значительно выше. Из 15 больных, умерших от инфекций, 14 получали ритуксимаб. Самой частой причиной смерти был сепсис, вызванный различными бактериями (выделены как грамположительные, так и грамотрицательные возбудители). Большинство смертей (8 из 15) произошли в первые два цикла, но 6 больных умерли при лечении ритуксимабом на последней неделе химиотерапии. Смертельные исходы были во всех клиниках, и поэтому не связаны с недостатком опыта персонала в каком-либо из учреждений. Еще один фактор риска «смерти от инфекции» — низкое исходное число лимфоцитов CD4 — у 8 из 13 больных оно было менее 50 мкл⁻¹. Причины высокой частоты тяжелых инфекций пока не ясны. Патологически возможно, что при исходных дефектах

Т-лимфоцитов, имеющих у ВИЧ-инфицированных, вызванное ритуксимабом снижение числа В-лимфоцитов имеет особенно неблагоприятные последствия.

Эти данные еще предстоит проверить в дальнейших исследованиях, но на первый взгляд ритуксимаб не приносит заметной пользы ВИЧ-инфицированным с лимфомами высокой степени злокачественности, однако повышает риск инфекций. В итальянском исследовании, в котором ритуксимаб назначался со схемой CDE (циклофосфамид, доксорубицин, этопозид), смертельные инфекции возникли у 8% больных (Spina, 2004); и в этом случае эффект ритуксимаба у ВИЧ-инфицированных тщательно изучается.

Мы считаем, что у ВИЧ-инфицированных ритуксимаб следует использовать или только в рамках клинических испытаний, или у больных с небольшим иммунодефицитом либо без иммунодефицита.

Химиотерапия, более интенсивная чем стандартная CHOP

После того, как первые исследования показали, что интенсивная химиотерапия приводит к диспропорционально высокому риску инфекций и токсическим осложнениям (Kaplan, 1997), долгое время в отношении ВИЧ-инфицированных сохранялась тенденция воздерживаться от терапии или использовать схемы со меньшими дозами. С появлением ВААРТ ситуация стала меняться. Ряд проспективных исследований показал, что при ВААРТ переносимость химиотерапии улучшается (Powles, 2002; Sparano, 2004).

В последние годы опубликовано несколько небольших предварительных исследований, в которых ВИЧ-инфицированные получали схемы CHOP. Проводились также исследования, в которых применялся липосомный доксорубицин, Целикс™ (Levine, 2004) или повышенная доза циклофосфамида (Costello, 2004). Кроме того, снова и снова предлагается использовать схему CDE для преодоления возможной устойчивости лимфомных клеток к химиотерапии путем инфузий препаратов в течение нескольких дней (Sparano, 2004). В этих исследованиях частота полных ремиссий составила 50-75%. По нашему опыту при помощи ВААРТ и стандартной схемы CHOP также можно достичь частоты полных ремиссий до 70%. Преимущество же новых методов перед CHOP остается пока не доказанным. С нашей точки зрения, новые методы еще рано использовать вне клинических испытаний.

Сегодня у ВИЧ-инфицированных возможна даже трансплантация стволовых клеток крови, что еще несколько лет назад казалось невозможным. Очень высокие дозы миелоаблативной химиотерапии в сочетании с ВААРТ переносятся хорошо (Gabarre, 2000 и 2004; Kang, 2002; Re, 2003; Krishnan, 2004). У ВИЧ-инфицированных с лимфомой Беркитта успешно применяются также интенсивные протоколы, которые разрабатывались для ВИЧ-отрицательных больных (см. ниже).

Сегодня главный вопрос о более интенсивной химиотерапии у ВИЧ-инфицированных заключается не в том, можно ли ее использовать, а в том, кому она в действительности нужна.

ВААРТ и классические факторы риска

На первый взгляд влияние ВААРТ на прогноз ВИЧ-обусловленной НХЛ кажется противоречивым. По крайней мере четыре больших когортных исследования (Conti, 2000; Levine, 2000; Matthews, 2000; Chow, 2001) показали неутешительные результаты. С другой стороны многочисленные, по большей части небольшие, но тщательно проанализированные и проспективные исследования показали, что ВААРТ существенно улучшает прогноз (Thiessard, 2000; Antinori, 2001; Besson, 2001; Ratner, 2001; Powles, 2002; Vilchez, 2002; Navarro, 2003; Vaccher, 2003; Sparano, 2004). Помимо улучшения выживаемости некоторые исследования показали улучшение безрецидивной выживаемости, частоты ответа на лечение и даже улучшение переносимости химиотерапии.

Хотя «классические» факторы риска при НХЛ (в том числе стадия по Анн-Арборской классификации, активность ЛДГ, возраст, оценка по шкале Карновского) у ВИЧ-инфицированных имеют меньшее значение для выживаемости, чем факторы, связанные с ВИЧ-инфекцией (число лимфоцитов CD4, СПИД в анамнезе), значимость последних на фоне ВААРТ может снижаться. В нашем кооперированном когортном исследовании, в которое вошли 200 больных, иммунологический и вирусологических успех ВААРТ был важным и независимым прогностическим фактором (Hoffmann, 2003). Это справедливо также для больных, у которых к моменту развития лимфомы изначально сохранялся хороший иммунный статус (число лимфоцитов CD4 > 200 мкл⁻¹). Дополнительными факторами риска были только экстранодальные очаги и СПИД в анамнезе, но их прогностическая значимость была относительно небольшой.

Таким образом, у больных, не получавших АРТ, шансы на полную ремиссию могут быть неплохими, даже при неблагоприятных условиях начала лечения (поздняя стадия лимфомы или ВИЧ-инфекции). Если есть возможность восстановления иммунитета с помощью ВААРТ и общее состояние больного позволяет, ВААРТ нужно начать как можно скорее. Даже при умеренном иммунодефиците максимальное вос-

становление иммунитета должно быть целью лечения у каждого больного. Химиотерапию нужно подбирать с целью полного излечения и, по возможности, не снижать дозы.

Какую ВААРТ проводить и когда?

Если больной уже получает адекватную ВААРТ, во время химиотерапии ее по возможности следует продолжать. У больных, которые не получали АРТ, до начала ВААРТ можно провести один или два цикла СНОР. Некоторые специалисты предпочитают завершить все 6 циклов химиотерапии до начала ВААРТ, чтобы избежать лекарственных взаимодействий и кумулятивной токсичности (Little, 2003). Мы считаем, что это не обязательно. Однако правильно выбрать АРВ препараты не просто. Ставудин, зальцитабин и диданозин часто вызывают полинейропатию (винкристин!), но менее токсичны для костного мозга, чем зидовудин. О взаимодействиях ИП и ННИОТ с СНОР известно мало, а также об их влиянии на метаболизм циклофосфида и других цитостатиков. Влияние на доксорубин, по-видимому, ограничено (Toffoli, 2004).

У больных, начинающих АРТ впервые, можно назначать комбинацию абакавира или тенофовира с ламивудином и ННИОТ. Однако при высокой вирусной нагрузке в этом случае может быстро развиться устойчивость, которая ограничит дальнейший выбор препаратов. Мы рекомендуем начинать лечение с комбинаций на основе ИП и регулярно измерять концентрацию препаратов в плазме.

Отдельные виды лимфом

Лимфома Беркитта и Беркитт-подобные лимфомы. Особенно высокая пролиферативная активность и быстрый рост этих лимфом являются проблемой даже у ВИЧ-отрицательных больных. При этих лимфомах схемы СНОР для лечения недостаточно (Trümper, 2001). Хотя не ясно, относится ли это и лимфомам Беркитта у ВИЧ-инфицированных, многие специалисты в последние годы лечат таких больных более интенсивно.

Германская группа по кооперированным исследованиям острых лимфобластных лейкозов у взрослых (GMALL) разработала модифицированный протокол, который используется в основном для лечения лимфомы Беркитта и В-клеточных острых лимфобластных лейкозов и состоит из 4-6 коротких интенсивных пятидневных циклов полихимиотерапии с чередованием циклов А и В. Перед началом первого цикла проводились циторедуктивные курсы циклофосфида и преднизона по 5 дней каждый. В ходе цикла А в течение 5 дней вводились фракционированные дозы ифосфида, средние или высокие дозы метотрексата (500-3000 мг/м²), тенипозид (VM26), цитарабин (ага-С), винкристин и дексаметазон. В ходе цикла В цитарабин, тенипозид и ифосфамид заменялись на доксорубин и циклофосфамид (Hoelzer, 1996).

Предварительные данные у ВИЧ-инфицированных показали, что результаты были лучше, чем при применении СНОР (Hoffmann, 2004), и были сопоставимы с показателями у ВИЧ-отрицательных больных (Oriol, 2003). Однако протокол GMALL — это очень интенсивная химиотерапия, которая не осуществима в амбулаторных условиях. В течение нескольких недель очень важно тщательно наблюдать больного в стационаре. Клиники, не имеющие опыта использования данного протокола, не должны применять его у ВИЧ-инфицированных.

Помимо протокола GMALL описано применение еще ряда интенсивных протоколов (Fieschi, 2001; Cortes, 2002; Lichtman, 2003; Wang, 2003). Существенной проблемой в большинстве текущих исследований является отсутствие контрольной группы и рандомизации. Поэтому определенный ответ на вопрос, следует ли лимфому Беркитта у ВИЧ-инфицированных лечить интенсивными протоколами, сегодня вряд ли будет получен.

Плазмабластные лимфомы. Это относительно новый вид лимфом у ВИЧ-инфицированных. Плазмабластные лимфомы, по-видимому, принадлежат к группе диффузных крупноклеточных НХЛ, но имеют исключительно характерный иммунофенотип: они не несут маркеров В-клеточного антигена CD20, но реагируют с антителами к рецепторам плазматических клеток VS38с и CD138 (Brown, 1998; Teruya-Feldstein, 2004). Поражается ротовая полость (Flaitz, 2002; Gaidano, 2002), возможны очаги и другой локализации (Chetty, 2003). Существует тесная связь с герпесвирусом человека типа 8 (Cioc, 2004). Как и лимфома Беркитта, для плазмабластных лимфом характерна очень высокая пролиферативная активность и высокая злокачественность. Последние данные показали, что ВААРТ значительно улучшает прогноз, который до этого был крайне неблагоприятным (Teruya-Feldstein, 2004; Lester, 2004). Мы считаем, что лечение должно быть более интенсивным, чем СНОР-21.

Первичная лимфома серозных оболочек (ПЛСО). Это относительно редкий тип лимфом, известный также под названием лимфома полостей тела (Carbone, 1997, 2000). Гистологически эти лимфомы диагностировать нередко очень трудно. Определяемое на глаз объемное образование обычно отсутствует,

единственное что обнаруживается — это злокачественные клетки в полостях тела (например, плевральной, брюшной, полости перикарда). Есть гистологическое сходство с иммунобластными и анапластическими клетками с ни В-, ни Т-фенотипом. ПЛСО нужно исключать у каждого ВИЧ-инфицированного с выпотом в плевральной полости или полости перикарда, в котором содержатся злокачественные клетки. О подозреваемом диагнозе нужно сообщать патоморфологу.

Характерна тесная связь с герпесвирусом человека типа 8, который можно обнаружить в злокачественных клетках. Недавно был описан солитарный вариант, который ни морфологически, ни иммунофенотипически не отличался от классических типов ПЛСО (Chadburn, 2004). Ответ на СНОР обычно слабый и хуже, чем при центробластной НХЛ (Simonelli, 2003). Описаны клинические случаи с полной ремиссией на фоне одной только ВААРТ (Boulanger, 2001; Hocqueloux, 2001). В то же время мы наблюдали двух больных с ПЛСО, которые несмотря на СНОР и ВААРТ умерли от прогрессирования лимфомы за несколько месяцев.

Сообщалось о применении комбинированной химиотерапии с высокими дозами метотрексата, на которых у 3 из 7 больных удалось достичь полной ремиссии; учитывая плохой прогноз, это значительное достижение, требующее дальнейших исследований (Boulanger, 2003). С другой стороны, есть сообщения в которых даже интенсивные протоколы были безуспешными (Waddington, 2004).

Лечение рецидивов, трансплантация стволовых клеток крови

Сегодня каких-либо общих рекомендаций по лечению рецидивов НХЛ дать нельзя. Прогноз при рецидиве НХЛ в целом неблагоприятный. Группа из США сообщила о хороших результатах применения протокола ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, цитарабин и цисплатин); протокол DHAP в этих случаях, по-видимому, не эффективен (Bi, 2001). Эффективной также может быть схема ЕРОСН. Резервные схемы монотерапии митогуазоном и липосомным даунорубицином хорошо переносятся, но оказывают только паллиативное действие (Levine, 1997; Tulpule, 2001).

В каждом случае нужно проверить, применима ли у больного с рецидивом лимфомы аутооттрансплантация стволовых клеток крови (АТСКК) в принципе. При АТСКК интенсивность химиотерапии можно существенно повысить — после высокодозной миелоаблативной химиотерапии больному вводят аутологичные или аллогенные стволовые клетки крови.

К сегодняшнему дню описано более 50 случаев АТСКК у ВИЧ-инфицированных (Gabarre, 2000 + 2004; Berenguer, 2003; Ellent, 2003; Krishnan, 2004; Re, 2003), включая даже случаи аллотрансплантации стволовых клеток крови (Klang, 2002). Основная проблема во многих гематологических клиниках касается хранения стволовых клеток. Согласно строгим правилам, хранить ВИЧ-инфицированный материал вместе со стволовыми клетками не инфицированных больных запрещается; поэтому требуется дополнительная (дорогостоящая) аппаратура.

Литература

1. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to HAART. *AIDS* 2001, 15:1483-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504980>
2. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of HAART. *Blood* 2001, 98:2339-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=11588028>
3. Boulanger E, Agbalika F, Maarek O, et al. A clinical, molecular and cytogenetic study of 12 cases of human herpes virus 8 associated primary effusion lymphoma in HIV-infected patients. *Hematol J* 2001, 2:172-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11920242>
4. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab in HIV patients with high grade lymphoma — results of an ANRS trial. *Abstract 1824, 44th ASH 2002, Philadelphia, USA.*
5. Chow KU, Mitrou PS, Geduldig K, Helm EB, Hoelzer D, Brodt HR. Changing incidence and survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas in the era of HAART. *Leuk Lymphoma* 2001, 41:105-116. <http://amedeo.com/lit.php?id=11342362>
6. Clarke CA, Glaser SL. Epidemiologic trends in HIV-associated lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2001, 13:354-359. <http://amedeo.com/lit.php?id=11932904>
7. Conti S, Masocco M, Pezzotti P et al. Differential impact of combined antiretroviral therapy on the survival of italian patients with specific AIDS-defining illnesses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25:451-458. <http://amedeo.com/lit.php?id=11141245>
8. Goedert JJ. The epidemiology of AIDS malignancies. *Semin Oncol* 2000, 27:390-401. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950365>
9. Hocqueloux L, Agbalika F, Oksenhendler E, Molina JM. Long-term remission of an AIDS-related primary effusion lymphoma with antiviral therapy. *AIDS* 2001, 15:280-2.
10. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1996, 87:495-508. <http://amedeo.com/lit.php?id=8555471>
11. Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 2003; 17:1521-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12824790>
12. Kang EM, de Witte M, Malech H, et al. Nonmyeloablative conditioning followed by transplantation of genetically modified HLA-matched peripheral blood progenitor cells for hematologic malignancies in patients with AIDS. *Blood* 2002, 99:698-701. <http://amedeo.com/lit.php?id=11781257>

13. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1997, 336:1641-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9171066>
14. Kaplan LD, Scadden DT et al. No benefit from rituximab in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab for patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS malignancies consortium study 010. ASCO 2003, Abstract 2268. <http://www.hiv.net/link.php?id=218>
15. Kersten MJ, Van Oers RH. Management of AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *Drugs* 2001, 61:1301-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=11511024>
16. Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of HAART. *Blood* 2001, 98: 3406-3412. <http://amedeo.com/lit.php?id=11719381>
17. Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma. *Blood* 2001, 98:3857-3859. <http://amedeo.com/lit.php?id=11739198>
18. Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000, 27:442-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950371>
19. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000, 96: 4084-4090. <http://amedeo.com/lit.php?id=11110677>
20. Lewden C, Héripert L, Bonnet F, et al. Causes of death in HIV-infected adults in the era of HAART, the French Survey "Mortalité 2000". Abstract 753, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13298.htm>
21. Little RF, Gutierrez M, Jaffe ES, et al. HIV-Associated non-Hodgkin lymphoma: incidence, presentation, and prognosis. *JAMA* 2001, 285:1880-1885. <http://amedeo.com/lit.php?id=11308402>
22. Matthews GV, Bower M, Mandalia S, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the introduction of HAART. *Blood* 2000, 96:2730-2734. <http://amedeo.com/lit.php?id=11023505>
23. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-1998: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-296. <http://amedeo.com/lit.php?id=11071184>
24. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Influence of HAART on response to treatment and survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol* 2001, 112:909-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=11298585>
25. Porcu P, Caligiuri MA. AIDS-related lymphomas: future directions. *Semin Oncology* 2000, 4:454-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950372>
26. Powles T, Imami N, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. Effects of combination chemotherapy and HAART on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. *AIDS* 2002, 16:531-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872995>
27. Ratner L, Lee J, Tang S et al. Chemotherapy for HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with HAART. *J Clin Oncol* 2001, 19: 2171-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11304769>
28. Thiessard F, Morlat P, Marimoutou C et al. Prognostic factors after non-Hodgkin lymphoma in patients infected with the HIV: Aquitaine cohort, France, 1986-1997. *Cancer* 2000, 88:1696-1702. <http://amedeo.com/lit.php?id=10738229>
29. Tirelli U, Spina M, Jaeger U, et al. Infusional CDE with rituximab for the treatment of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results of a phase I/II study. *Recent Results Cancer Res* 2002, 59:149-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11785839>
30. Trümper L, Möller P, Neubauer A. Non-Hodgkin-Lymphome. *Lehrbuch der Klinischen Onkologie* (Hrsg. Hiddemann W, Bartram C, Huber H), Springer Verlag. Original-Artikel: <http://hiv.net/link.php?id=188>
31. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus HAART in patients with HIV-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001, 91:155-163. <http://amedeo.com/lit.php?id=11148572>
32. Ziegler JL, Drew WL, Miner RC, et al. Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. *Lancet* 1982, 2:631-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=6125777>

Первичная лимфома ЦНС

Первичная лимфома ЦНС — позднее осложнение ВИЧ-инфекции, которое развивается почти у 10% больных СПИДом. Исследование большого числа аутопсий в конце 90-х гг. показало, что это заболевание встречается еще чаще. В последние годы заболеваемость первичной лимфомой ЦНС заметно снизилась по сравнению с системными лимфомами.

Почти в 100% случаев первичные лимфомы ЦНС связаны с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (Camilleri-Broet, 1997). Гистологическая картина почти всегда соответствует диффузной крупноклеточной неходжкинской лимфоме. К моменту постановки диагноза у этих больных число лимфоцитов CD4 почти всегда меньше 50 мкл^{-1} . До появления ВААРТ первичная лимфома ЦНС имела самый плохой прогноз из всех СПИД-обусловленных заболеваний, медиана выживаемости составляла менее 3 мес (Fine и Maher, 1993). В последние 10 лет картина существенно изменилась и стала не такой безнадежной. С появлением ВААРТ продолжительность жизни после постановки диагноза может составлять несколько лет, а в некоторых случаях даже удается добиться полной ремиссии (Hoffmann, 2001).

Клиническая картина

В зависимости от локализации лимфомы развиваются различные неврологические нарушения. Первым проявлением заболевания может быть эпилептический приступ. Также часто встречаются изменения личности, нарушения концентрации внимания, головная боль и очаговые неврологические нарушения. Лихорадки обычно не бывает. Поскольку заболевание почти всегда развивается при глубоком иммунодефиците, общие симптомы могут завуалировать поражение ЦНС.

Диагностика

КТ или — лучше — МРТ головы следует выполнить быстро. В дифференциальной диагностике на первом месте стоит церебральный токсоплазмоз. Единичное объемное образование как правило указывает на первичную лимфому ЦНС. Однако иногда выявляются 2-4 очага, обычно они бывают крупными (более 2 см в диаметре). Более 4 очагов при первичной лимфоме ЦНС бывает редко.

Следует провести исследование на антитела к токсоплазме, при отрицательном результате токсоплазмоз маловероятен. Кроме того нужно определить число лимфоцитов CD4. Чем выше иммунный статус, тем менее вероятна первичная лимфома ЦНС. В нашей когорте больных на момент постановки диагноза число лимфоцитов CD4 было выше 50 мкл^{-1} менее чем у 20% больных. Однако церебральный токсоплазмоз при числе лимфоцитов CD4 более 100 мкл^{-1} тоже менее вероятен.

Наряду с осмотром и физикальным исследованием необходимо провести рентгенографию грудной клетки и УЗИ живота, чтобы выяснить, не является ли очаг в ЦНС вторичным по отношению к системной лимфоме. Для исключения поражения глаз (до 20% случаев) у всех больных нужно проводить исследование глазного дна.

Помимо церебрального токсоплазмоза дифференциальный диагноз должен включать абсцесс, глиобластому и метастазы солидных опухолей в головной мозг. Если нет повышения ВЧД, показана люмбальная пункция. Если больной получает глюкокортикоиды, вероятность выявления злокачественных клеток снижается. По нашему опыту, исследование СМЖ методом ПЦР на вирус Эпштейна—Барр, которое предлагается некоторыми авторами, в диагностике не помогает.

В большинстве случаев сначала можно назначить пробное лечение токсоплазмоза. Если оно не даст результатов, диагноз первичной лимфомы ЦНС более вероятен. В этих случаях для подтверждения диагноза нужно провести стереотаксическую биопсию головного мозга.

Лечение

Много лет облучение головы было единственным методом лечения первичной лимфомы ЦНС независимо от ВИЧ-статуса. У ВИЧ-отрицательных больных лучевая терапия в комбинации с глюкокортикоидами обычно позволяет достичь ремиссии на 12-18 мес. У ВИЧ-инфицированных до появления ВААРТ лучевая терапия позволяла продлить жизнь не более чем на 0,9-3,0 месяца (Fine, 1993). Продолжительность жизни более года была редкостью.

В последние годы прогноз у ВИЧ-отрицательных больных улучшился благодаря сочетанию химиотерапии на основе метотрексата и лучевой терапии. Небольшие исследования показали, что монотерапия высокими дозами метотрексата может быть эффективной, поэтому лучевую терапию оставили для лечения

рецидивов (De Angelis, 2001). Относятся ли эти результаты к ВИЧ-инфицированным, не известно. Кроме того, заболеваемость первичной лимфомой ЦНС сегодня снизилась настолько, что в ближайшем будущем получить достаточные данные об эффективности терапии вряд ли возможно. Поэтому дать определенные рекомендации трудно.

Многие специалисты у ВИЧ-инфицированных предпочитают применять только облучение головы (фракционированно, суммарная доза 40 Гр). По нашему опыту, можно начинать с пробного лечения метотрексатом в/в (3 г/м² каждые 14 сут плюс фолиат кальция), чтобы избежать неврологических осложнений лучевой терапии. Небольшое исследование показало, что у ВИЧ-инфицированных такая тактика оправдана (Jacomet, 1997).

Однако решающий фактор во всех случаях независимо от выбранной терапии — максимально возможное восстановление иммунитета. Благодаря ВААРТ можно продлить жизнь больного на несколько лет. Полные ремиссии описаны даже на фоне одной только ВААРТ (McGowan, 1998; Corales, 2000). В нашей когорте из 29 больных с гистологически подтвержденной первичной лимфомой ЦНС, у всех 4 больных, у которых произошло повышение числа лимфоцитов CD4, продолжительность жизни составила более 18 мес. У 3 из 4 больных получена полная ремиссия. Один больной живет без рецидива более 6 лет (Hoffmann, 2001). В многофакторном анализе было показано, что помимо облучения головы ВААРТ — единственный фактор, который улучшает выживаемость. Однако через 3 года двое из этих больных умерли от прогрессирующего неврологического синдрома, обусловленного, по-видимому, отдаленными осложнениями лучевой терапии. В связи с улучшением прогноза, сегодня токсичность лучевой терапии имеет большее значение, чем раньше. Последующие три исследования во Франции, США и Австралии показали, что ВААРТ продлевает жизнь на несколько лет (Rigolet, 2001; Skiest, 2003; Newell, 2004).

Таким образом, все больные с первичной лимфомой ЦНС должны получать ВААРТ для достижения максимально возможного восстановления иммунитета. Если возможно лишь умеренное восстановление иммунитета, следует подумать о дополнительной иммуномодулирующей или противовирусной терапии. Однако к первым сообщениям о высокой эффективности ганцикловира и интерлейкина-2 (Raez, 1999; Aboulafia, 2002), а также гидроксимочевины (Slobod, 2000) следует относиться с осторожностью. В этих публикациях число больных не превышало 2-4 человек, и почти во всех случаях свою роль сыграла ВААРТ.

Всем больным с повышенным ВЧД нужно быстро назначать глюкокортикоиды (например, дексаметазон 8 мг 3 раза в сутки с быстрым снижением дозы после исчезновения отека).

Литература

1. Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. *Hum Pathol* 1997, 28:367-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=9042803>
2. Corales R, Taege A, Rehm S, Schmitt S. Regression of AIDS-related CNS Lymphoma with HAART. XIII International AIDS-Conference, Durban, South Africa, 2000, Abstract MoPpB1086.
3. DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphomas. *Curr Treat Options Oncol*. 2001, 2:309-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=12057111>
4. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous lymphoma. *Ann Intern Med* 1993, 119:1093-1104. <http://amedeo.com/lit.php?id=8239229>
5. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001, 15:2119-2127. <http://amedeo.com/lit.php?id=11684931>
6. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort L, Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997, 11:1725-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386807>
7. Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000, 27:442-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950371>
8. McGowan JP, Shah S. Long-term remission of AIDS-related PCNSL associated with HAART. *AIDS* 1998, 952-954.
9. Raez L, Cabral L, Cai JP, et al. Treatment of AIDS-related primary central nervous system lymphoma with zidovudine, ganciclovir, and interleukin 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, 15:713-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357467>
10. Rigolet A, Bossi P, Caumes E, et al. Epidemiological features and incidence trends of primary cerebral lymphomas observed in 80 HIV-infected patients from 1983 to 1999. *Pathol Biol (Paris)* 2001, 49:572-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11642021>
11. Slobod KS, Taylor GH, Sandlund JT, Furth P, Helton KJ, Sixbey JW. Epstein-Barr virus-targeted therapy for AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 2000, 356:1493-94.

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)

У ВИЧ-инфицированных заболеваемость лимфогранулематозом в 5-10 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных. По некоторым подтипам, например лимфоцитопеническому и смешанноклеточному, относительный риск еще выше (Frisch, 2001). Несмотря на это, а также на то, что все больше данных указывает на связь этих подтипов с иммунодефицитом, ВИЧ-обусловленный лимфогранулематоз не включен в число критериев СПИДа.

Обычно диагноз ставится уже на поздней стадии заболевания, когда часто обнаруживаются экстранодальные очаги и тенденция к более тяжелому подтипу (Tirelli, 1995; Rapezzi, 2001; Thompson, 2004). Поражение средостения встречается значительно реже, чем у ВИЧ-отрицательных. Еще одно отличие от лимфогранулематоза у ВИЧ-отрицательных — это преобладание случаев с клетками Рид-Штернберга, а также четкая связь с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, частота которой в разных исследованиях составила 80-100%. Поэтому вирус Эпштейна-Барр считается важным этиологическим фактором в развитии ВИЧ-обусловленного лимфогранулематоза. В отличие от ВИЧ-отрицательных, у которых лимфогранулематоз хорошо поддается лечению, прогноз у ВИЧ-положительных неблагоприятный. Почти во всех когортах больных, включавших более 20 больных до появления ВААПТ, медиана продолжительности жизни составила 15-20 мес (Andrieu, 1993; Errante, 1999; Levine, 2000; Tirelli, 1995). По сравнению с ВИЧ-отрицательными, ответ на химиотерапию также был хуже. Частота полных ремиссий составила 40-80%, часто развивались гематологические и инфекционные осложнения.

Даже при том, что с появлением ВААПТ ситуация похоже начала меняться, как и при НХЛ, данных до сих пор очень мало. В нашем кооперированном когортном исследовании, в которое вошли 56 больных, медиана выживаемости составила 40 мес. У больных с адекватной ВААПТ двухлетняя выживаемость составила 84%, что обнадеживает (Hoffmann, 2004). В других исследованиях также отмечено улучшение прогноза на фоне ВААПТ (Ribera, 2002; Gérard, 2003).

Клиническая картина

В большинстве случаев имеются В-симптомы (см. табл. 2б). Как правило диагноз ставится на поздней стадии с экстранодальными очагами. Опухоли плотные, неподвижные или плохоподвижные и безболезненные; отличить их от ВИЧ-лимфаденопатии и туберкулезного лимфаденита не всегда возможно.

Диагностика

Как и при неходжкинских лимфомах необходимо установить стадию (см. соответствующих раздел). Диагностическое иссечение лимфоузла имеет даже большее значение, чем при НХЛ, так как пункционной биопсии для постановки диагноза в большинстве случаев недостаточно. Лучше поставить диагноз за один раз, чем терять драгоценное время и подвергать больного повторным пункциям и мучительному ожиданию результата. Во многих клиниках хирургическое иссечение лимфоузла может выполняться амбулаторно. Как и при НХЛ по возможности материал следует направить в специализированную лабораторию.

Поскольку для лечения используется блеомицин, перед началом химиотерапии нужно исследовать функцию внешнего дыхания.

Лечение

У ВИЧ-инфицированных многие специалисты по прежнему отдают предпочтение классической схеме ABVD (4 двойных цикла). ABVD — комбинированная схема химиотерапии адриамицином, блеомицином, винбластином и дакарбазином. Лечение можно проводить амбулаторно. Однако не ясно, достаточно ли такой схемы на фоне ВААПТ, особенно на поздних стадиях болезни.

Таблица 4. Схема ABVD (4 двойных цикла, повтор с 29-го дня)*

Адриамицин (=доксорибуцин)	Дохо-Cell®, Адриабластин®	25 мг/м ² в/в день 1-й + 15-й
Блеомицин	Блеомицин Гексал®, Bleo-Cell®	10 мг/м ² в/в день 1-й + 15-й
Винбластин	Велбе®, Винбластин Гексал®	6 мг/м ² в/в день 1-й + 15-й
Дакарбазин	Detimedac®	375 мг/м ² в/в день 1-й + 15-й

* Из-за сильной эметогенности дакарбазина следует назначать блокатор рецепторов 5-HT₃, например гранисетрон, трописетрон или ондасетрон.

Германская группа исследований болезни Ходжкина в последние годы у ВИЧ-отрицательных больных с поздними стадиями лимфогранулематоза (т.е. со стадиями, на которых диагностируется большинство случаев ВИЧ-обусловленного лимфогранулематоза) использовала схему ВЕАСОРР, в основном с наращиванием доз. По частоте эффективного лечения и отдаленной выживаемости результаты были существенно лучше. Однако схема ВЕАСОРР более токсична. Будут ли такие же хорошие результаты получены при ВИЧ-обусловленном лимфогранулематозе, пока не ясно. Учитывая предварительные публикации и наш собственный опыт, применение ВЕАСОРР кажется возможным (Hartmann, 2003). Сегодня накапливается все больше обнадеживающего опыта по использованию Стэнфордского протокола V (Spina, 2002).

Литература

1. Andrieu JM, Roithmann S, Tourani JM, et al. Hodgkin's disease during HIV-1 infection: the French registry experience. French Registry of HIV-associated Tumors. Ann Oncol 1993, 4:635-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=8240994>
2. Errante D, Gabarre J, Ridolfo AL, et al. Hodgkin's disease in 35 patients with HIV infection: an experience with epirubicin, bleomycin, vinblastine and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF. Ann Oncol 1999, 10:189-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10093688>
3. Frisch M, Biggar R, et al. Association of Cancer with AIDS-related immunosuppression in Adults. JAMA 2001, 1736-1745. <http://amedeo.com/lit.php?id=11277828>
4. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al. HIV-associated Hodgkin's Disease in the era of HAART - is there an improvement in survival? Abstract 504, DGHO München 2002.
5. Levine AM, Li P, Cheung T, et al. Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colony-stimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: a prospective, multi-institutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149). J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 24:444-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11035615>
6. Powles T, Bower M. HIV-associated Hodgkin's disease. Int J STD AIDS 2000, 11:492-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10990330>
7. Rapezzi D, Ugolini D, Ferraris AM, Racchi O, Gaetani GF. Histological subtypes of Hodgkin's disease in the setting of HIV infection. Ann Hematol 2001, 80:340-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11475147>
8. Re A, Casari S, Cattaneo C, et al. Hodgkin disease developing in patients infected by HIV results in clinical features and a prognosis similar to those in patients with HIV-related non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2001, 92:2739-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=11753946>
9. Spina M, Vaccher E, Nasti G, Tirelli U. HIV-associated Hodgkin's disease. Semin Oncol 2000, 27:480-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950375>
10. Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. Blood 2002, 100:1984-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12200356>
11. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, et al. Hodgkin's disease and HIV infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. J Clin Oncol 1995, 13:1758-67. <http://amedeo.com/lit.php?id=7541452>

Многоочаговая болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфоузлов)

Многоочаговая болезнь Кастлемана (МБК) — редкое заболевание, которое опасно не только плохим прогнозом при ВИЧ-инфекции, но и тем, что многие клиницисты и патоморфологи плохо с ним знакомы. Обычно этих тяжелобольных пациентов подвергают различным диагностическим и терапевтическим вмешательствам. В отличие от доброкачественной локализованной гиперплазии лимфатической ткани, впервые описанной Кастлеманом в 1956 г., многоочаговая болезнь Кастлемана, обусловленная герпесвирусом человека типа 8, — злокачественное лимфопролиферативное заболевание у ВИЧ-инфицированных (Oksenhendler, 1996). Хотя МБК не относится к лимфомам и к критериям СПИДа, прогноз неблагоприятный. В проспективном исследовании медиана продолжительности жизни после постановки диагноза составила 14 мес (Oksenhendler, 1996).

Патогенез этого заболевания плохо изучен. Имеется четкая связь с герпесвирусом человека типа 8, и как следствие, почти у половины больных также имеется саркома Капоши. Важную роль, по-видимому, играют цитокиновые нарушения, в особенности повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-10, причем это повышение тесно зависит от концентрации герпесвируса человека типа 8 (Oksenhendler, 2000). Выраженность иммунодефицита значительно колеблется. Мы наблюдали больного с МБК с нормальным иммунным статусом и низкой вирусной нагрузкой. Часто отмечается прогрессирование в высоко злокачественную лимфому (особенно в виды, связанные с герпесвирусом человека типа 8, такие как первичная лимфома серозных оболочек). В самом крупном на сегодняшний день исследовании, включавшем 60 больных МБК, у 14 больных со временем развилась лимфома высокой степени злокачественности (медиана периода наблюдения составила 20 мес, Oksenhendler, 2002).

Клиническая картина

Основной симптом — значительное увеличение лимфоузлов. Почти всегда ему сопутствуют выраженные В-симптомы, включая лихорадку, ночные поты и потерю веса. Больные жалуются на недомогание и слабость. Всегда обнаруживается массивная спленомегалия. В большинстве случаев также обнаруживаются гепатомегалия (70%), респираторные симптомы (65%) и отеки с гипоальбуминемией (55%). Тяжесть симптоматики бывает разной и может меняться со временем. У некоторых больных бывают «эпизоды» болезни Кастлемана: лимфоузлы, которые при пальпации бывают любой консистенции — от очень мягкой (как при туберкулезе) до каменной твердости (как при лимфоме) могут возвращаться в нормальное состояние без какого либо лечения и со временем увеличиваться вновь.

Диагностика

При УЗИ обнаруживается гепатоспленомегалия. При лабораторном обследовании обнаруживаются постоянно повышенный уровень С-реактивного белка, гипергаммаглобулинемия и гипоальбуминемия. Часто имеется выраженная анемия (может быть гемолитической, нередко бывает проявлением панцитопении).

Диагноз ставится при гистологическом исследовании иссеченного лимфоузла опытным патоморфологом, знакомым с ВИЧ-ассоциированной многоочаговой болезнью Кастлемана. О подозрении на МБК нужно сообщать патоморфологу. Не исключено, что значительная доля случаев этой болезни не диагностируется. При наличии описанных выше симптомов гистологическое подтверждение ВИЧ-лимфаденопатии не следует принимать на веру слишком быстро. ВИЧ редко вызывает такое тяжелое заболевание сам по себе. Герминативные центры пораженных лимфоузлов имеют вид луковых чешуек с сосудистой пролиферацией. Различают гиалиново-сосудистый и плазмоклеточный типы болезни Кастлемана.

Лечение

Сегодня нет четких рекомендаций по лечению МБК. Всем больным нужно проводить ВААРТ, хотя помогает она не всегда (Dupin, 1997; Lanza fame, 2000; Aaron, 2002; de Jong, 2003; Sprinz, 2004). Описаны случаи, которые возникли даже после начала ВААРТ, что навело на мысль о воспалительном компоненте МБК, который может усиливаться при восстановлении иммунитета (Zietz, 1999). Помимо ВААРТ существует множество разнообразных форм терапии, что к сожалению означает, что ни одна из них не удовлетворяет в полной степени. В связи с появлением бесчисленных сообщений о случаях МБК, нельзя исключать также ошибку связанную с публикациями («publication bias»). С другой стороны у ВИЧ-инфицированных с МБК лечение все же нужно начинать быстро: иногда болезнь протекает молниенос-

но. По нашему опыту, полезный показатель (помимо клинической симптоматики) для оценки течения болезни и эффективности лечения — уровень С-реактивного белка.

Иммуномодуляторы. Учитывая связь с герпесвирусом человека типа 8, применялись различные противовирусные препараты, включая ганцикловир, который дал хорошие результаты у одного больного (Caspar, 2003). Однако в других случаях лечение фоскарнетом и цидофовиром результата не принесло (Coty, 2003; Senanayake, 2003; Berezne, 2004). При применении интерферона получены как положительные, так и отрицательные отзывы (Coty, 2003; Nord, 2003). У ВИЧ-отрицательных больных некоторые обнадеживающие данные опубликованы в Японии, где 7 больных были успешно пролечены антителами к рецептору ИЛ-6 (Nishimoto, 2000). Растет число положительных отзывов о другом препарате — талидомиде, который, как полагают, снижает цитокиновые нарушения и также подавляет воспалительный компонент МБК (Lee 2003, Jung 2004). Глюкокортикоиды, напротив, при МБК неэффективны.

Химиотерапия. В ряде публикаций, а также в наших собственных наблюдениях эффективным были винкристин (2 мг в/в струйно с интервалом 14 сут) и этопозид внутрь (50 мг/сут) (Scott, 2001). Хороший результат может дать протокол химиотерапии СНОР, но значимого улучшения выживаемости он не дает. Ритуксимаб — моноклональные антитела к клеткам, несущим рецептор CD20, который также используются при В-клеточных лимфомах (см. выше) — применялся у нескольких больных (Corbellino, 2001; Marcelin, 2003; Marrache, 2003; Kofteridis, 2004). В исследовании у 5 ВИЧ-инфицированных с МБК ремиссия была достигнута у 3 (Marcelin, 2003).

Спленэктомия. В тяжелых случаях бывает целесообразной спленэктомия. В серии из 40 больных медиана выживаемости после спленэктомии составила 28 мес против 12 мес (Oksenhendler, 2002). По данным группы из США после спленэктомии состояние улучшилось у 10 больных из 10 (Coty, 2003). Почему так происходит, пока не ясно. Предполагается, что после спленэктомии сокращается выработка ИЛ-6 и устраняется большой резервуар герпесвируса человека типа 8.

Литература

1. Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP. Human herpes virus 8-positive Castleman's disease in HIV-infected patients: the impact of HAART. Clin Infect Dis 2002, 35:880-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=12228826>
2. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling lymphoma. Cancer 1956, 9: 822-830.
3. Lanzafame M, Carretta G, Trevenzoli M, et al. Successful treatment of Castleman's disease with HAART in two HIV-infected patients. J Infect 2000, 40:90-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=10762119>
4. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. AIDS 1996, 10:61-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=8924253>
5. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, et al. High incidence of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman's disease. Blood 2002, 99:2331-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11895764>
6. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al. High levels of human herpes virus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric Castleman's disease in HIV-infected patients. Blood 2000, 96:2069-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10979949>
7. Scott D, Cabral L, Harrington WJ Jr. Treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease with oral etoposide. Am J Hematol 2001, 66:148-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11421297>
8. Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, Lohrs U. An unusual cluster of cases of Castleman's disease during HAART for AIDS. N Engl J Med 1999, 340:1923-4.

16. Первичное обследование ВИЧ-инфицированного

Свен Филип Эрис, Бернард Шааф

Первичный расспрос и консультация

Проводятся за несколько посещений в течение короткого времени.

О чем пациент должен узнать в ходе беседы

- Как вирус вызывает болезнь (в общих словах).
- Разницу между ВИЧ-инфекцией и СПИДом.
- Значение числа лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки.
- Как могут заразиться другие люди и как можно предупредить передачу инфекции с достаточной степенью надежности.
- О том, что необходимо остерегаться других инфекций, передающихся половым путем, так как они отягощают течение ВИЧ-инфекции, а также о том, что существует риск заражения другим, более патогенным или устойчивым штаммом ВИЧ.
- Как проходит лечение ВИЧ-инфекции и насколько успешным оно может быть.
- Правильное сбалансированное питание и регулярные физические упражнения помогают улучшить прогноз.
- Курение повышает риск ряда осложнений.
- Где можно получить дополнительную информацию.
- Группы взаимопомощи и учреждения, оказывающие поддержку ВИЧ-инфицированным в данном районе.
- Какие исследования необходимы в дальнейшем и как они помогут в лечении.

Что врач должен выяснить в ходе беседы

Инфекция и риск

- Когда, где и почему было проведено тестирование на ВИЧ, давшее положительный результат? Были ли до этого отрицательные тестирования? Какие факторы риска имеются у пациента в настоящее время? Знание факторов риска помогает предвидеть возможные трудности в дальнейшем лечении. Если у пациента факторы риска не выявлены, результат теста можно считать сомнительным до тех пор, пока он не будет подтвержден дополнительными исследованиями (см. «Лабораторные исследования»).
- Какие поездки пациент совершал в последние годы? Это важно выяснить, поскольку в определенных районах распространены возбудители ряда опасных для лиц с иммунодефицитом инфекций. Например, если человек длительное время жил в Голливуде, у него существует риск гистоплазмоза (в Европе эта инфекция встречается очень редко).
- Какие психоактивные вещества употребляет пациент? Злоупотребление алкоголем не только оказывает токсическое действие на печень, но затрудняет соблюдение назначений из-за утраты самоконтроля. У курильщиков повышен риск сердечно-сосудистых осложнений липодистрофии, которая может развиваться на фоне антиретровирусной терапии.
- Семейный анамнез сахарного диабета.
- Контакты с больными туберкулезом.

Сопутствующие заболевания

- Перенесенные и сопутствующие заболевания.
- Диагностированные ранее леченные и нелеченные инфекции (в том числе, передающиеся половым путем, в частности сифилис и гепатиты Ви С).
- Лекарственные средства, которые регулярно или время от времени принимает пациент.

Социальный анамнез

- В какой социальной среде находится пациент? Кто он по профессии? Каковы его приоритеты? Кому известно о ВИЧ-инфекции у него? Кто позаботится о нем, когда состояние здоровья ухудшится? С кем он обсуждает свои проблемы? Есть ли среди его друзей ВИЧ-инфицированные? Хотел бы пациент войти в контакт с социальными работниками или группами взаимопомощи?

Лабораторные исследования

- Результат теста на ВИЧ следует подтвердить в лаборатории. Иммуноблоттинг считается положительным, только если одновременно выявляются антитела к gp41+120/160 или p24+120/160. Перекрестно реагирующие антитела, например при коллагенозах, лимфоме или недавней вакцинации, могут дать ложноположительный результат.
- Общий анализ крови: 30-40% ВИЧ-инфицированных страдают анемией, нейтропенией или тромбоцитопенией. Анализ крови следует повторять не реже, чем раз в 3-6 месяцев, в том числе у лиц с бессимптомной ВИЧ-инфекцией.
- Число лимфоцитов CD4 сразу и каждые 3-4 месяца в дальнейшем. Учитывать колебания (показатель зависит от времени суток — особенно низкий в середине дня, особенно высокий вечером; доля с наименьшим разбросом; при сопутствующей инфекции, вызванной Т-лимфотропным вирусом человека типа 1, число лимфоцитов выше несмотря на существующий иммунодефицит).
- Электролиты, креатинин, АсАТ, АлАТ, гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ, ЛДГ, липаза.
- Определение сахара крови для оценки риска метаболических побочных эффектов антиретровирусной терапии.
- Исходный липидный профиль для оценки метаболических побочных эффектов антиретровирусной терапии.
- Анализ мочи (протеинурия часто свидетельствует о ВИЧ-нефропатии).
- Серологические исследования на гепатиты А и В для определения показаний к вакцинации; на гепатит С для решения вопроса о лечении гепатита до начала АРТ; возможно, на гепатит G, так как есть данные о его положительном влиянии на течение ВИЧ-инфекции.
- Реакция непрямой гемагглютинации на *T. pallidum*.
- Серологическое исследование на IgG к токсоплазме. Если результат отрицательный, это имеет важное значение для дифференциальной диагностики, если при этом число лимфоцитов $CD4 < 150 \text{ мкл}^{-1}$ — для профилактики инфекции (не есть сырого мяса). Если результат положительный, при необходимости назначают медикаментозную профилактику.
- Серологическое исследование на IgG к цитомегаловирусу для выявления серонегативных лиц. Если результат отрицательный, это имеет важное значение для дифференциальной диагностики и профилактики заражения (консультирование по безопасным половым контактам). В случае тяжелой анемии, переливать кровь можно только взятую от донора, серонегативного к ЦМВ. Если результат положительный, при необходимости назначают медикаментозную профилактику.
- Серологическое исследование на IgG к вирусу varicella-zoster. Если результат отрицательный, возможна вакцинация: хотя живые аттенуированные вакцины противопоказаны, у больных с числом лимфоцитов $CD4 > 400 \text{ мкл}^{-1}$ вакцинация может быть безопасной и полезной.

Физикальное и инструментальные исследования

- Физикальное исследование, включая неврологическое (в том числе оценку вибрационной чувствительности и краткую оценку психического статуса).
- Проба Манту с внутрикожным введением 10 МЕ очищенного туберкулина (чувствительность накожных скарификационных проб слишком низкая). Положительной проба считается, если диаметр папулы более 5 мм: назначить профилактику (по-видимому, лучшая схема — рифампицин плюс пирразинамид курсом на 3 месяца); если проба отрицательная — повторять пробу ежегодно.
- Рентгенография грудной клетки. Не все специалисты считают это исследование необходимым: безусловно она оправдана у пациентов с положительной пробой Манту или симптомами заболеваний органов грудной клетки.

- УЗИ живота. Безвредное информативное исследование на начальном этапе обследования, но в стандартных рекомендациях оно не упоминается.
- ЭКГ и исследование функции легких. Простые исследования для исключения заболеваний сердца и легких.
- У женщин — цитологическое исследование мазка с шейки матки при первом обследовании и затем каждые 6 мес; если патологии нет — повторять раз в год. Исследование имеет большое значение, так как у ВИЧ-инфицированных женщин риск рака шейки матки повышен примерно в 1,7 раза.
- У мужчин, вступающих в половые контакты с мужчинами, — цитологическое исследование мазка из прямой кишки каждые 3 года (риск рака прямой кишки повышен примерно в 80 раз).
- При низком числе лимфоцитов CD4 (особенно $<200 \text{ мкл}^{-1}$) осмотр глазного дна (консультация офтальмолога) для исключения активного цитомегаловирусного ретинита или рубцевания. Осмотр глазного дна рекомендуется провести и при хорошем иммунном статусе (фотография для оценки дальнейшей динамики).
- Оценка питания, консультация, при необходимости лечение истощения.
- Контроль за вакцинацией (см. главу «Вакцинация»).
- Определение показаний к профилактике оппортунистических инфекций.
- Определение показаний к антиретровирусной терапии.

17. ВИЧ и вирусы гепатитов В и С: смешанная инфекция

Ян-Кристиан Васмут, Юрген Рокстро

ВИЧ и вирус гепатита С: смешанная инфекция

Эпидемиология и передача инфекции

Сочетание ВИЧ-инфекции с гепатитом С встречается часто, что объясняется общими путями передачи инфекции (парентеральный, половой, вертикальный). В США насчитывается 240 000 таких больных, что составляет 30% от общего количества ВИЧ-инфицированных.

В некоторых европейских странах частота смешанной инфекции, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита С, еще выше. Так, в Испании гепатит С выявлен по меньшей мере у 50% из 130 000 ВИЧ-инфицированных, что объясняется широким распространением в/в пути введения наркотиков. Более чем у 90% лиц со смешанной инфекцией в крови обнаруживают РНК вируса гепатита С (признак хронического гепатита С).

В связи с тем что при заражении через кровь вирус гепатита С по своей контагиозности в 10 раз превосходит ВИЧ, риск смешанной инфекции особенно высок у пациентов, которым переливают кровь и ее компоненты, а также у потребителей инъекционных наркотиков. При исследовании сывороток, полученных в начале 1990-х гг. (когда еще не был открыт вирус гепатита С) от ВИЧ-инфицированных, больных гемофилией, более чем в 90% случаев были обнаружены антитела к вирусу гепатита С или его РНК. Вероятность заражения при уколе иглой, загрязненной кровью больного гепатитом С, составляет 2-8%, в то время как при уколе иглой, инфицированной ВИЧ, вероятность заражения равна лишь 0,3%.

С другой стороны, заражение гепатитом С половым путем происходит значительно реже, чем заражение гепатитом В и ВИЧ-инфекцией. Этим объясняется сравнительно небольшая частота гепатита С самого по себе и гепатита С в сочетании с ВИЧ-инфекцией среди гомосексуалистов. Однако в последнее время появились сообщения об учащении случаев острого гепатита С среди ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов, что явно свидетельствует о возможности передачи вируса гепатита С половым путем. Риск заражения, по-видимому, тем выше, чем больше половых партнеров и чем более вероятно повреждение слизистых при практикуемой технике секса. В целом примерно 4-8% ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов заражены также гепатитом С.

Перинатальная передача вируса гепатита С при нормальном иммунитете происходит редко (менее чем в 1% случаев). Риск инфицирования тем выше, чем более выражен иммунодефицит у ВИЧ-инфицированной матери, и достигает 20%. С другой стороны, при проведении ВААРТ (наряду с выполнением кесарева сечения) повышения риска передачи вируса гепатита С от ВИЧ-инфицированной матери к ребенку не отмечается.

Течение и патогенез

Течение гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции

Течение смешанной инфекции, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита С, зависит от тяжести иммунодефицита, обусловленного ВИЧ. Усугубление иммунодефицита ускоряет прогрессирование гепатита С. Впервые это было показано в Американском многоцентровом когортном исследовании гемофилии (MHCS), в котором у 10% взрослых, страдающих гемофилией, ВИЧ-инфекцией и гепатитом С, после 10-20-летнего латентного периода развилась печеночная недостаточность, зачастую предшествовавшая появлению СПИД-индикаторных заболеваний (оппортунистических инфекций и опухолей). Особенно быстрое прогрессирование гепатита С отмечалось у больных с числом лимфоцитов CD4 менее 100 мкл⁻¹. У не инфицированных ВИЧ больных гепатитом С за такой же период наблюдения не было отмечено ни одного случая печеночной недостаточности. У этих пациентов латентный период, предшествующий развитию печеночной недостаточности или печеночноклеточного рака, составляет 30-40 лет. Быстрое прогрессирование гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции было подтверждено в нескольких исследованиях, причем в некоторых из них использовалась гистологическая верификация диагноза.

Улучшение результатов лечения ВИЧ-инфекции и увеличение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных повысило вероятность появления у них печеночной недостаточности, вызванной гепатитом С. А снижение летальности от осложнений ВИЧ-инфекции привело к относительному росту летальности от гепатита С. В некоторых лечебных учреждениях печеночная недостаточность стала наиболее частой причиной смерти ВИЧ-инфицированных. Эти данные, наряду с более быстрым прогрессированием гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции, побудили многих специалистов рассматривать гепатит С как оппортунистическую инфекцию.

Течение ВИЧ-инфекции на фоне гепатита С

Изучение влияния гепатита С на течение ВИЧ-инфекции вначале дало противоречивые результаты. По данным когортного исследования, проведенного в Швейцарии, гепатит С является независимым фактором риска быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции до СПИДа и летального исхода. Как оказалось, это было обусловлено не плохой переносимостью ВААРТ и не редким ее применением, а более слабым увеличением количества лимфоцитов CD4 под действием антиретровирусных препаратов. Однако по мере увеличения срока наблюдения за больными это различие стиралось. По данным других исследований (например, когортного исследования Университета Джона Хопкинса и EuroSIDA), гепатит С не оказывает влияния на темпы прогрессирования ВИЧ-инфекции, особенно если при анализе результатов учитывать проведение ВААРТ и ее эффективность. Подытоживая результаты различных исследований, можно сделать вывод, что гепатит С на течение ВИЧ-инфекции существенно не влияет.

Течение гепатита С на фоне ВААРТ

ВААРТ позволяет добиться более благоприятного течения гепатита С у ВИЧ-инфицированных. Более того, улучшая функцию иммунной системы, ВААРТ позволяет отсрочить развитие печеночной недостаточности. Этот эффект особенно выражен при лечении ингибиторами протеазы.

С другой стороны, при гепатите С повышается риск гепатотоксического действия некоторых антиретровирусных препаратов. Выраженный гепатотоксический эффект становится причиной прекращения ВААРТ у 10% больных. Этот эффект особенно выражен у невирапина и трех нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы: диданозина, зальцитабина и ставудина. Назначать эти препараты больным со смешанной инфекцией, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита С, нежелательно.

У некоторых ВИЧ-инфицированных, страдающих гепатитом С, после начала ВААРТ отмечается временное повышение активности аминотрансфераз в крови. Этот эффект, по-видимому, объясняется усилением воспалительного процесса вследствие улучшения функции иммунной системы. Однако дальнейшее наблюдение за больными свидетельствует о благоприятных сдвигах в течении гепатита С. Назначая ВААРТ больным со смешанной инфекцией, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита С, следует проявлять особую осторожность.

Диагностика

Диагностика гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции проводится так же, как у не инфицированных ВИЧ больных. Выявление антител к вирусу гепатита С свидетельствует о заражении этой инфекцией, но не позволяет судить о том, является ли она хронической или у больного наступило излечение. Хронический гепатит С диагностируют на основании виремии, то есть наличия в крови РНК вируса гепатита С. Следует помнить, что у ВИЧ-инфицированных вследствие угнетения иммунитета антитела к вирусу гепатита С могут исчезнуть. Поэтому даже в отсутствие этих антител при выраженном иммунодефиците или при подозрении на хронический гепатит С целесообразно определить уровень РНК вируса гепатита С. Этот анализ следует выполнить также при подозрении на острый гепатит С, так как антитела у таких больных появляются лишь спустя 1-5 месяцев после заражения.

У больных со смешанной инфекцией, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита С, уровень РНК вируса гепатита С в крови значительно выше, чем у не инфицированных ВИЧ пациентов. С нарастанием виремии повышается риск перинатального заражения и передачи гепатита С при половых контактах. Однако степень виремии не влияет на течение гепатита С. При концентрации РНК вируса гепатита С в крови менее 2 млн копий в 1 мл вероятность излечения значительно выше, чем при концентрации более 2 млн копий в 1 мл.

Для подбора схемы лечения гепатита С необходимо знать генотип возбудителя. К настоящему времени известны шесть генотипов вируса гепатита С (каждый со множеством подтипов), которые отличаются по географии распространения. Так, генотипы 1 и 3 распространены в основном в Европе, в то время как генотипы 4 и 5 обнаруживаются в Африке, а генотип 6 — в Азии. Генотипирование имеет прогностическое значение. Например, при гепатите С, вызванном генотипами 2 или 3, лечение интерфероном осо-

бенно эффективно. У одного и того же больного могут обнаруживаться несколько генотипов вируса гепатита С.

Обязательно определяют активность аминотрансфераз, маркеры холестаза и показатели синтетической функции печени (активность холинэстеразы, уровни альбумина и общего белка, факторы свертывания крови). Значения этих показателей трактуются так же, как в отсутствие ВИЧ-инфекции.

Вопрос о целесообразности биопсии печени перед началом лечения гепатита С окончательно не решен и четких рекомендаций на этот счет, основанных на клиническом опыте, нет. С одной стороны, существует мнение, что терапию гепатита С можно назначать только при гистологически подтвержденном диагнозе, учитывая многочисленные побочные эффекты и относительно невысокую эффективность препаратов, а также их взаимодействия с антиретровирусными средствами. С другой стороны, нельзя забывать, что проведение такой терапии у больных со смешанной инфекцией почти всегда оправдано ввиду быстрых темпов прогрессирования гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции и развития фиброза или цирроза печени почти у половины таких пациентов. Следует учитывать и то, что в связи с быстрым прогрессированием заболевания биопсию печени необходимо выполнять повторно, каждые 2-3 года, а к этому готовы далеко не все больные. Поэтому в настоящее время биопсия печени считается желательной, но не обязательной процедурой. Она требуется в тех случаях, когда картина остается неясной и необходимо установить активность гепатита и стадию заболевания, то есть степень поражения паренхимы печени. В основу гистологической классификации гепатита положены граадация фиброза (степени F0-F4) и индекс гистологической активности по Кноделю. В отсутствие фиброза и при невысокой активности воспалительного процесса лечение обычно не требуется.

Прежде чем выполнить биопсию печени, следует выяснить, нет ли к ней противопоказаний. Это особенно важно для больных гемофилией. При этом заболевании биопсия печени часто бывает противопоказана из-за риска кровотечения.

Если на основании клинической картины возникает подозрение на внепеченочное поражение (васкулит, гломерулонефрит, криоглобулинемию), могут потребоваться дополнительные исследования, например биопсия кожи, анализ мочи, биопсия почки, анализ крови на криоглобулины.

Жестких рекомендаций для исследования крови на аутоантитела при подозрении на аутоиммунное заболевание нет. Кроме того, интерпретировать результаты этих исследований нелегко. Примерно у 60% больных гепатитом С в крови обнаруживают аутоантитела, в частности антинуклеарные, ревматоидный фактор, антитела к кардиолипину, к гладким мышцам, к микросомальным антигенам печени и почек (анти-LKM1), которые, однако, не имеют какого-либо клинического значения. Если на фоне терапии интерфероном титр этих антител возрастает (или они появляются впервые), необходимости в отмене препарата обычно не возникает. Таким образом, целесообразность анализа крови на аутоантитела сомнительна. Тем не менее, перед назначением интерферона для исключения аутоиммунного гепатита необходимо определить титр антител к микросомальным антигенам печени и почек (анти-LKM1). В случае положительного результата необходим тщательный контроль за функцией печени во время лечения интерфероном; ухудшение функции печени свидетельствует об активности аутоиммунного гепатита. В этом случае интерферон отменяют. Вопрос о назначении иммуносупрессивной терапии в каждом случае решается индивидуально.

Перед тем как назначить интерферон, следует определить уровень ТТГ для исключения поражения щитовидной железы. При нормальной функции щитовидной железы этот анализ проводят каждые 12 недель. Больным, у которых выявлен гипотиреоз, перед назначением интерферона рекомендуется провести заместительную терапию левотироксином. В случае гипертиреоза назначают антигипертиреоидные средства. После коррекции функции щитовидной железы начинают лечение интерфероном, тщательно контролируя уровень ТТГ в крови (каждые 4 недели). Функция щитовидной железы при терапии интерфероном нарушается примерно у 5% больных, обычно в первые три месяца лечения. При развитии гипотиреоза терапию интерфероном можно продолжить, одновременно назначив левотироксин. При появлении первых признаков гипертиреоза большинство специалистов интерферон отменяют, хотя в некоторых случаях лечение можно было бы продолжить. После отмены интерферона у большинства больных функция щитовидной железы нормализуется. Но иногда дисфункция сохраняется, и тактика лечения определяется клиническими особенностями каждого случая.

У 12% больных гепатитом С, которым назначают интерферон, перед началом лечения в крови выявляют антигипертиреоидные антитела, в частности аутоантитела к йодидпероксидазе, тиреоглобулину и рецептору ТТГ. У этих больных риск нарушения функции щитовидной железы при лечении интерфероном значительно выше. Если есть возможность, антигипертиреоидные антитела перед назначением интерферона следует определять всем больным. Для тех из них, у кого выявлена дисфункция щитовидной железы (по уровню

ТТГ), это исследование является обязательным: с полученным титром будут сравниваться титры антитиреоидных антител, определяемые в процессе лечения.

Лечение

Цель лечения — добиться полного исчезновения из крови РНК вируса гепатита С. Если РНК вируса гепатита С отсутствует в крови через шесть месяцев после завершения лечения, говорят о достижении стойкой ремиссии.

Исчезновение РНК вируса гепатита С из крови к моменту завершения лечения называют ремиссией, достигнутой к концу лечения. Если лечение сопровождается нормализацией активности аминотрансфераз в крови, говорят о биохимической ремиссии. Однако корреляции между биохимической ремиссией и дальнейшим течением гепатита С нет, поэтому биохимические показатели в качестве критерия эффективности лечения в настоящее время не используются. При сохранении признаков гепатита говорят о неэффективности лечения.

В дальнейшем, говоря об эффективности лечения, мы будем иметь в виду стойкую ремиссию, так как только в этом случае возможно обратное развитие фиброза и внепеченочных поражений и только в этом случае исключается дальнейшая передача инфекции.

Повторное появление в крови РНК вируса гепатита С, которую в течение какого-то времени после лечения не удавалось выявить, свидетельствует о рецидиве гепатита С. Вероятность рецидива особенно высока в течение первого месяца после завершения терапии, затем она постепенно уменьшается. Поэтому о результатах лечения судят по прошествии шести месяцев. У отдельных больных рецидив может наступить и в более поздние сроки, иногда даже через несколько лет. Поэтому даже после успешного лечения необходимо длительное наблюдение, включающее определение активности аминотрансфераз в крови, а при подозрении на рецидив — РНК вируса гепатита С.

Для лечения гепатита С используют интерфероны и аналоги нуклеозидов. Интерфероны представляют собой гликопротеиды, которые защищают клетки, ингибируя трансляцию вирусной мРНК и препятствуя проникновению вирусов в клетки, а также выделению их в кровь. Кроме того, интерфероны благоприятно влияют на иммунитет, оказывая модулирующее действие на цитокины. Из аналогов нуклеозидов применяется производное гуанозина рибавирин. Больным, у которых развился цирроз печени и лечение интерфероном неэффективно, можно предложить трансплантацию печени.

Лечение гепатита С у ВИЧ-инфицированных имеет две особенности. Во-первых, стойкие ремиссии наблюдаются реже из-за выраженного иммунодефицита, во-вторых, лечение чаще приходится прекращать из-за развития побочных эффектов.

Интерферон α в виде монотерапии и в сочетании с рибавирином утратил свое значение, так как эффективен лишь у 13–40% больных, а в 30% случаев его приходится отменять из-за побочных эффектов. Поэтому вместо обычного интерферона (например, интерферона α -2a и интерферона α -2b) стали применять пегилированный интерферон, то есть связанный с полиэтиленгликолем (PEG). Полиэтиленгликоль, защищая молекулу интерферона от расщепления ферментами, значительно удлиняет его период полувыведения. Кроме того, благодаря более медленному всасыванию снижается максимальная сывороточная концентрация препарата, что способствует уменьшению побочных эффектов, и в то же время повышаются минимальная и средняя сывороточные концентрации, что увеличивает эффективность лечения. Эти особенности пегилированного интерферона позволяют назначать его один раз в неделю вместо трех при лечении обычным интерфероном.

При смешанной инфекции, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита С, терапия пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином считается стандартной. Лучшие результаты при такой терапии были получены в исследовании APRICOT (Международное испытание препаратов Пегасис® и рибавирин у коинфицированных больных СПИДом). Это наиболее крупное из проводившихся до настоящего времени исследований среди ВИЧ-инфицированных, больных гепатитом С (Torgiani, 2004). Стойкая ремиссия после 48 недель лечения была достигнута у 40% больных. Лишь у 12% больных терапию пришлось прекратить из-за развития побочных эффектов. Особенно улучшились результаты лечения (по сравнению с терапией обычным интерфероном и рибавирином) у инфицированных генотипом 1 (29%): этот вариант гепатита С характеризуется наименее благоприятным прогнозом. Среди инфицированных генотипами 2 или 3 (варианты гепатита С с более благоприятным прогнозом) стойкой ремиссии достигли 62% больных. Общая частота ремиссий и частота ремиссий среди инфицированных генотипом 1 и генотипами 2 или 3 оказались выше, чем при терапии по схемам «интерферон 2a + рибавирин» (12, 7 и 20% соответственно) и «пегилированный интерферон + плацебо» (20, 14 и 36% соответственно). Продолжительность лечения всех больных составляла 48 недель независимо от генотипа вируса гепатита С. Примечательно,

что в случае генотипов 2 и 3 частота рецидивов через 72 недели была лишь 2%, в то время как при терапии в течение 24 недель рецидивы отмечались почти в 50% случаев. Следовательно, при гепатите С, вызванном генотипами 2 или 3, длительность лечения тоже должна составлять 48 недель.

Другие исследования, например RIBAVIC и ACTG A5071, не подтвердили результатов, полученных в исследовании APRICOT. По данным этих двух исследований, стойкой ремиссии при лечении пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином достигли лишь 27% больных. Однако непосредственно сравнивать результаты всех трех исследований трудно из-за методологических различий в их проведении. Например, в исследовании RIBAVIC было больше больных с циррозом печени. Этим, по-видимому, в какой-то степени объясняется более низкая эффективность лечения. Тем не менее, оба исследования подтвердили преимущество лечения пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином.

Подробные сведения о рибавирине, обычном и пегилированном интерфероне приводятся в главе, посвященной лекарственным средствам.

Опасение, что назначение интерферона может отрицательно сказаться на течении ВИЧ-инфекции, не подтвердилось ни в одном из исследований. Напротив, благодаря своему противовирусному действию интерферон способствовал уменьшению концентрации РНК ВИЧ в крови у большинства больных. Абсолютное количество лимфоцитов CD4 может несколько уменьшиться вследствие временной лейкопении, но в процентном отношении их количество обычно возрастает. Ни в одном исследовании, посвященном интерферону, существенного отрицательного влияния этого препарата на течение ВИЧ-инфекции отмечено не было (Sogiano, 2002).

Для больных с резистентным к интерферону гепатитом С и для больных с рецидивами эффективной терапии пока нет. Тем, кто раньше получал монотерапию интерфероном, можно назначить пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином. Каких-либо рекомендаций на случай неэффективности пегилированного интерферона нет. Возможно, в будущем найдет применение также консенсусный интерферон.

Лечение острого гепатита С тоже является нерешенной проблемой. У не инфицированных ВИЧ пациентов оказалось очень эффективным лечение интерфероном α -2b, начатое в течение первых шести месяцев. Излечение наступило у 98% (!) больных (Jaeschke, 2001). При ретроспективном анализе результатов лечения острого гепатита С у ВИЧ-инфицированных эффект был отмечен у 80% больных. Эти данные подчеркивают важность раннего лечения и при смешанной инфекции, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита С. Проводить лечение таким пациентам желательно в рамках проспективных клинических исследований.

Практические рекомендации по лечению

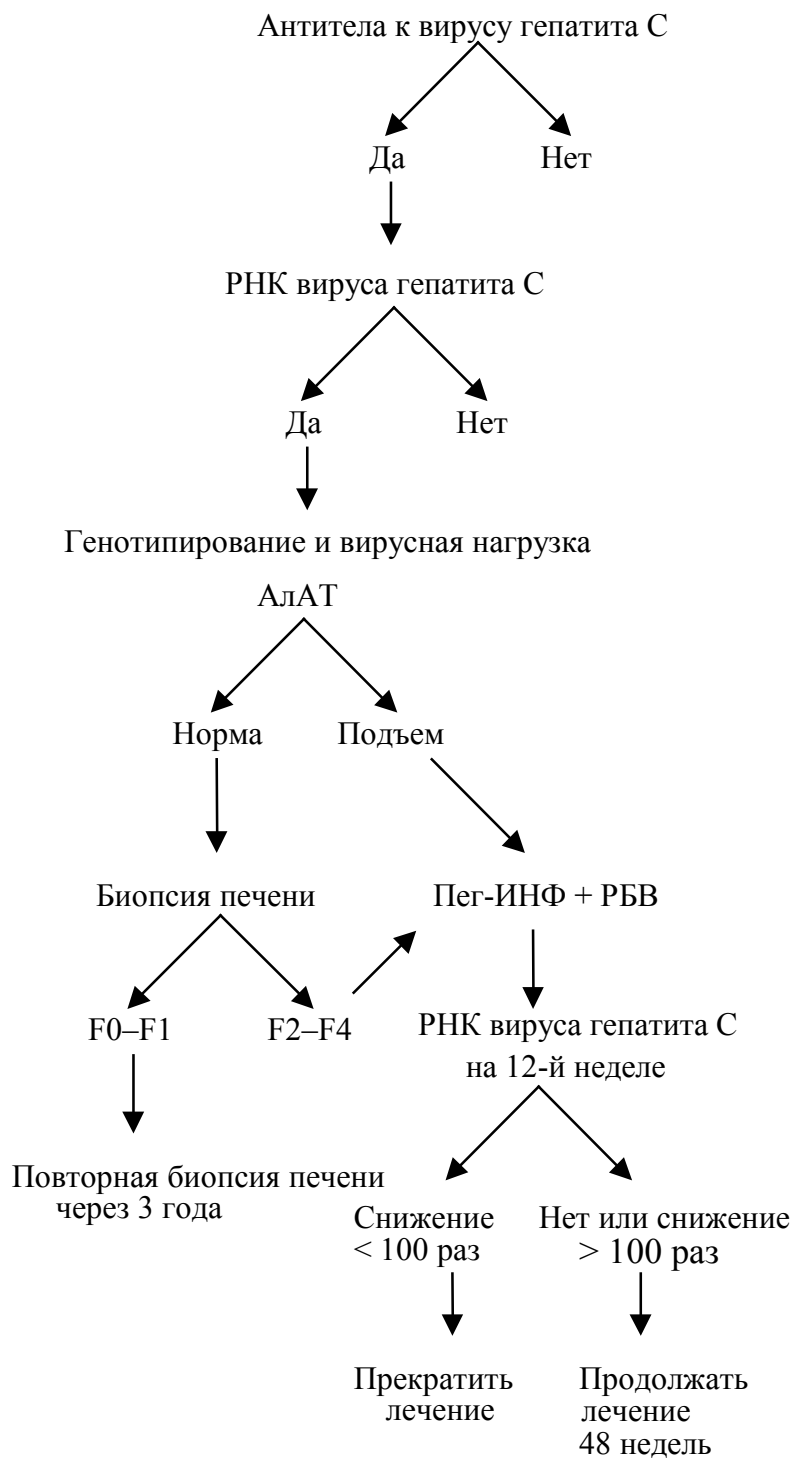
Ниже приводятся рекомендации по лечению гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции.

Показания и противопоказания

Поскольку на фоне ВИЧ-инфекции гепатит С прогрессирует более быстрыми темпами и поскольку на фоне гепатита С возрастает риск гепатотоксического действия антиретровирусных препаратов, у **каждого больного** со смешанной инфекцией нужно определить показания к лечению. При этом можно руководствоваться алгоритмом, приведенным на рис. 1.

Лечение гепатита С показано при гистологически подтвержденном фиброзе печени со степенью F2-F4. Внепеченочные проявления гепатита С (васкулит, гломерулонефрит, криоглобулинемия) также являются показанием к терапии. Следующие прогностические факторы свидетельствуют в пользу эффективности терапии:

- концентрация РНК вируса гепатита С менее 2 млн копий в 1 мл;
- принадлежность возбудителя к генотипу 2 или 3;
- возраст менее 50 лет;
- низкая степень фиброза печени по данным гистологического исследования;
- нормальная активность γ -глутамилтрансферазы;
- стабильное течение ВИЧ-инфекции;
- принадлежность к женскому полу (этот прогностический фактор в настоящее время проверяется, поскольку причина может крыться в недостаточных дозах препаратов для мужчин, имеющих большую массу тела).



АлАТ — аланинаминотрансфераза; Пег-ИНФ — пегилированный интерферон; РБВ — рибавирин

Рисунок 1. Алгоритм лечения гепатита С
(приводится с изменениями по Soriano, 2002 и Soriano, 2004)

Следует также учитывать противопоказания к лечению гепатита С, к которым относятся:

- декомпенсированный цирроз печени или декомпенсация в анамнезе (компенсированный цирроз печени, то есть класс А по Чайлду, не является противопоказанием);
- лейкопения (менее 1500 мкл^{-1});
- тромбоцитопения (менее $50\,000 \text{ мкл}^{-1}$);
- анемия (менее $10 \text{ г}\%$);
- выраженная (не вылеченная) дисфункция щитовидной железы;
- количество лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} (относительное противопоказание, см. ниже);
- тяжелые психические расстройства;
- тяжелые заболевания сердца;
- острые оппортунистические инфекции.

Заместительная терапия метадонном или поламидоном **не является** противопоказанием к лечению гепатита С, если осуществляется тщательный контроль за состоянием больного. Тем не менее, прежде чем начинать противовирусную терапию у больных наркоманией и алкоголизмом, следует подключить их к работе специализированных терапевтических программ.

Кроме того, следует учесть состояние иммунной системы больного и проводимую ему противовирусную терапию (см. ниже).

Если позволяет состояние больного, сначала проводят лечение гепатита С и лишь затем назначают ВААРТ. Такой подход диктуется тем, что на фоне гепатита сильнее проявляется гепатотоксический эффект антиретровирусных препаратов. Кроме того, гепатит С препятствует нормализации функции иммунной системы. И наконец, при последовательном лечении устраняется риск лекарственных взаимодействий и улучшается соблюдение больными врачебных предписаний. Рекомендуется следующая тактика:

Больные, не получающие ВААРТ

Если количество лимфоцитов CD4 больше 350 мкл^{-1} , можно начать лечение гепатита С. Вопрос о том, следует ли начинать ВААРТ в случае высокой вирусной нагрузки (более 50 000 копий РНК ВИЧ в 1 мл), остается неясным.

Если количество лимфоцитов CD4 находится в пределах $200\text{--}350 \text{ мкл}^{-1}$, а вирусная нагрузка не превышает 5000 копий РНК ВИЧ в 1 мл, то лечение гепатита С может улучшить состояние больного. Если вирусная нагрузка превышает это значение, следует назначить ВААРТ.

Количество лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} является относительным противопоказанием к лечению гепатита С. Таким больным сначала назначают ВААРТ. После того как количество лимфоцитов CD4 увеличится, можно начать терапию интерфероном.

Больные, получающие ВААРТ

Если количество лимфоцитов CD4 на фоне ВААРТ превышает 350 мкл^{-1} , а РНК ВИЧ не определяется, можно начать лечение гепатита С.

Если количество лимфоцитов CD4 находится в пределах $200\text{--}350 \text{ мкл}^{-1}$, а РНК ВИЧ не определяется на протяжении длительного времени, решение о лечении гепатита С должно основываться на оценке комплекса факторов, в частности тяжести гепатита, генотипа вируса гепатита С, стадии ВИЧ-инфекции.

Количество лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} является относительным противопоказанием к лечению гепатита С. Однако если врач все же решает назначить такое лечение, он должен учесть связанный с ним риск (возможную неэффективность интерферона и опасность дальнейшего снижения количества лимфоцитов CD4).

За несколько недель до начала лечения гепатита С желательно внести необходимые коррективы в антиретровирусную терапию. Лечение можно назначать лишь при стабильном состоянии больного, то есть при условии подавления репродукции ВИЧ и устранения побочных эффектов ВААРТ.

На фоне терапии гепатита С противопоказан диданозин: он может стать причиной панкреатита, оказывает токсическое действие на митохондрии и способствует декомпенсации цирроза печени. Желательно также избегать зидовудина, поскольку он приводит к развитию анемии и лейкопении. Опасность побочных эффектов, по-видимому, возрастает и при назначении интерферона одновременно со ставудином (токсическое действие на митохондрии). Модифицировать антиретровирусную терапию следует так, чтобы ее эффективность не снизилась. Если обеспечить это невозможно, следует пересмотреть решение о начале лечения гепатита С.

Проведение терапии

Стандартное лечение — пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином в течение 48 недель (Soriano, 2004), независимо от генотипа вируса гепатита С (Rockstroh, 2004).

В настоящее время имеются два препарата пегилированного интерферона: Пег-интрон® и Пегасис®. Пег-интрон® вводят подкожно из расчета 1,5 мкг на 1 кг веса. Пегасис® вводят подкожно в дозе 180 мкг. Оба препарата назначают 1 раз в неделю. Хранить их следует в холодном месте.

Рибавирин назначают с учетом веса больного в дозе не менее 10,5 мг/кг в сутки. Препарат выпускается в капсулах. Суточную дозу можно принять сразу или в несколько приемов.

Перед тем как начать лечение, больному следует подробно рассказать о возможных побочных эффектах препаратов. Обсуждению подлежат три важных аспекта.

Почти у всех больных в начале лечения наблюдается гриппоподобный синдром или недомогание. Поскольку предсказать тяжесть этих симптомов невозможно, прием препаратов желательно начать тогда, когда на ближайшие дни не планируются важные встречи или другие события, связанные с личной жизнью или профессиональной деятельностью. Удобно, например, начинать прием препаратов накануне выходных. В течение первых дней лечащий врач должен быть доступен для больного. Дополнительно можно назначить парацетамол. Обычно в течение первых 2–4 недель симптомы ослабевают. Поэтому вопрос об отмене препаратов из-за побочных эффектов следует рассматривать лишь в конце первого месяца лечения.

Большинство больных переносят препараты хорошо и продолжают вести привычный образ жизни. Но бывает и так, что на несколько дней утрачивается трудоспособность, особенно на первых порах. В редких случаях побочные эффекты бывают настолько выражены, что пациенты теряют трудоспособность на весь период лечения. Об этом тоже следует заранее предупредить больного.

Пациенты должны знать о тератогенном действии интерферона и рибавирина. Поэтому и во время лечения, и как минимум в течение 6 месяцев после его завершения следует применять надежные средства контрацепции.

В процессе лечения необходим регулярный контроль за состоянием больных. Вначале обследование проводят каждые 2 недели, в дальнейшем — не реже одного раза в 4 недели. Лабораторные исследования включают:

- общий анализ крови и определение активности аминотрансфераз каждые 2–4 недели;
- определение уровня ТТГ и тиреоидных гормонов каждые 12 недель (особенно если до лечения функция щитовидной железы была нарушена);
- определение иммунного статуса каждые 12 недель;
- определение уровня лактата каждые 4 недели у больных, принимающих ставудин.

Наиболее важным показателем, позволяющим судить об эффективности лечения гепатита С, является концентрация РНК вируса гепатита С в крови. Ее нужно определить через 12 недель после начала лечения, чтобы решить вопрос о целесообразности продолжения терапии. Однако на практике этот анализ часто проводят через 4–8 недель, поскольку демонстрация результатов лечения усиливает мотивацию больного.

При каждом посещении врача оценивают психический статус больного, учитывая при этом информацию, полученную от членов семьи больного и его близких.

Устранение побочных эффектов имеет решающее значение для успеха лечения. Большое количество случаев прекращения лечения в прошлом, по-видимому, объясняется отсутствием опыта комбинированной терапии. Устранение побочных эффектов, по-видимому, существенно повышает частоту стойких ремиссий. Больному нужно объяснить, что побочные эффекты пройдут после завершения лечения.

Рибавирин у 20% больных вызывает гемолитическую анемию. Это осложнение лечат эпоэтином α . Дозы препарата, рекомендуемые разными специалистами, различаются. Обычно назначают примерно 100 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю. При необходимости дозу рибавирина можно уменьшить вдвое (при уровне гемоглобина ниже 10 г%) или совсем отменить этот препарат (при уровне гемоглобина ниже 8,5 г%). Однако к уменьшению дозы рибавирина и его отмене, часто практиковавшимся в прошлом, сейчас прибегают только в том случае, если не помогает эпоэтин. Недавние исследования показали важную роль подбора оптимальной дозы рибавирина в успехе лечения. Для снижения токсического действия на костный мозг рекомендуется назначать фолиевую кислоту в дозе 5 мг/сут.

Препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) ослабляют лейкопению, вызываемую интерфероном. Клинический опыт по применению этих препаратов пока небольшой. Однако, учитывая нежелательность снижения дозы интерферона при развитии лейкопении, назначение препаратов Г-КСФ представляется целесообразным.

Для лечения легкой депрессии, вызываемой интерфероном, рекомендуется пароксетин (20 мг/сут), который обычно хорошо переносится. При глубокой депрессии или появлении у больного суицидальных мыслей интерферон следует отменить.

Часто наблюдаемое похудание требует диетотерапии. Очень важно, особенно при стационарном лечении страдающих наркоманией, чтобы пища соответствовала вкусовым пристрастиям пациентов. Возможно, похудание является следствием липоатрофии, поэтому по возможности следует использовать те аналоги нуклеозидов, у которых липодистрофическое действие минимально.

При лечении интерфероном возможно нарушение функции щитовидной железы (см. выше), которое может потребовать отмены препарата.

Продолжительность лечения зависит от его эффективности. Если спустя 12 недель в крови еще выявляется РНК вируса гепатита С, лечение прекращают независимо от генотипа возбудителя. Вероятность ремиссии у таких больных низка. Раньше рекомендовали продолжать лечение до истечения 24 недель, объясняя это более медленной элиминацией вируса гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции. Однако в настоящее время даже у ВИЧ-инфицированных решение о прекращении лечения гепатита С можно принять через 12 недель.

Если концентрация РНК вируса гепатита С к этому времени снизилась на два порядка и более или РНК вируса гепатита С не определяется, лечение продолжают еще в течение 36 недель при всех генотипах вируса. Раньше в случае генотипов 2 и 3 рекомендовали завершать лечение после 24 недель. Однако последние данные, полученные в исследовании APRICOT, свидетельствуют об очень низкой частоте рецидивов (2%), когда лечение длится 48 недель, в то время как в более ранних исследованиях, где продолжительность лечения составляла 24 недели, рецидивы наблюдались у 50% больных. Поэтому у всех больных независимо от генотипа вируса гепатита С лечение должно длиться 48 недель. Продолжение лечения сверх этого срока у больных с генотипами 1 и 4, по-видимому, способно привести к дальнейшему уменьшению частоты рецидивов.

Рекомендации по лечению гепатита С постоянно обновляются. Поэтому при необходимости получения каких-либо разъяснений следует связываться с ведущими клиниками, занимающимися данной проблемой.

Смешанную инфекцию, вызванную ВИЧ и вирусом гепатита С, лечить нелегко. Поэтому при любой возможности таких больных нужно включать в клинические исследования.

Литература

1. Brau N. Update on chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfected patients: viral interactions and therapy. *AIDS*. 2003 Nov 7;17:2279-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=14571179>
2. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, et al. Natural history of Hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs. Effect of coinfection with HIV. *J AIDS* 1993; 6:602-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=8098752>
3. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and Hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2000, 356:1800-1805. <http://amedeo.com/lit.php?id=11117912>
4. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP; German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 15;345:1452-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11794193>
5. Landau A, Batisse DP, van Huyen JPD, et al. Efficacy and safety of combination therapy with interferon- α 2b and ribavirin for chronic Hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2000, 14: 838-844. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839592>
6. Lauer GM, Walker BD. Medical progress: Hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 2000, 345: 41-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=11439948>
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001, 358:958-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=11583749>
8. Rockstroh JK, Spengler U, Sudhop T, et al: Immunosuppression may lead to progression of Hepatitis C virus associated liver disease in hemophiliacs coinfecting with HIV. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2563-68. <http://amedeo.com/lit.php?id=8946987>
9. Rockstroh JK. Management of hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J AIDS* 2003; 34 Suppl 1:S59-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=14562859>
10. Rockstroh JK and Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:437-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=15219554>
11. Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, Thomas DL. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2000, 30 (Suppl 1):S77-S84. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770916>
12. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, et al. Care of patients with chronic Hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002,16:813-28. <http://amedeo.com/lit.php?id=11919483>

13. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with Hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004, 18:1-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090824>
14. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004, 351:438-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282351>
15. Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneau XJL, et al. Safety and efficacy of interferon and ribavirin combination therapy in HCV/HIV-coinfected subjects: an early report. *GUT* 2000, 47: 694-697. <http://amedeo.com/lit.php?id=11034587>

ВИЧ и вирус гепатита В: смешанная инфекция

Введение

Среди патогенных для человека микроорганизмов вирус гепатита В — один из самых распространенных во всем мире. До 95% всех ВИЧ-инфицированных одновременно заражены гепатитом В, причем 10-15% страдают хроническим гепатитом В. Эти цифры колеблются в зависимости от места жительства ВИЧ-инфицированных и принадлежности их к группам риска. По оценкам специалистов, в США насчитывается примерно 100 000 ВИЧ-инфицированных с хроническим гепатитом В. Наиболее часто заражение гепатитом В происходит половым путем. Вероятность передачи инфекции через кровь высока: после укола инфицированной иглой заражение гепатитом В происходит в 30% случаев, тогда как для гепатита С этот показатель составляет 2-8%, для ВИЧ-инфекции — примерно 0,3%. Хронический гепатит В развивается у 2-5% заболевших взрослых с нормальным иммунитетом; у ВИЧ-инфицированных переход гепатита В в хроническую форму происходит примерно в 5 раз чаще. Причина, по-видимому, кроется в недостаточности Т-лимфоцитов. Участие в иммунном ответе на инфекцию преимущественно Т-хелперов типа 2 приводит к угнетению специфических клеточных защитных механизмов (цитотоксичности, продукции интерферона γ и интерлейкина-2) и подавлению пролиферации Т-лимфоцитов. В развитии хронического гепатита В нельзя исключить роль и наследственной предрасположенности. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что степень виремии, генотип вируса гепатита В (А-Н), частота появления мутантных штаммов и другие характеризующие инфекцию факторы одинаковы у инфицированных и не инфицированных ВИЧ больных. Следует отметить, что генотип А вируса гепатита В распространен главным образом среди гомосексуалистов, имеющих в крови вирусные антигены, в то время как генотип D распространен преимущественно среди потребителей инъекционных наркотиков в Южной Европе, при этом вирусные антигены у них в крови обычно отсутствуют. Эффективность лечения интерфероном, по-видимому, зависит от генотипа вируса гепатита В и более высока в случае генотипа А.

ВИЧ и вирус гепатита В имеют между собой много общего, несмотря на то, что геном последнего представлен кольцевой двухцепочечной ДНК. После проникновения в гепатоцит вирусная ДНК встраивается в геном хозяина и транскрибируется с образованием полных РНК-копий. После этого вирусная ДНК-полимераза, действуя как обратная транскриптаза, синтезирует на матрице РНК новую ДНК, кодирующую вирусные белки. Обратная транскрипция подавляется нуклеозидными и нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы. Встраивание вируса в геном гепатоцитов и лимфоцитов CD4 макроорганизма препятствует его полному уничтожению. ВИЧ и вирус гепатита В сходны также по механизмам приобретения лекарственной устойчивости.

Диагностика гепатита В на фоне ВИЧ-инфекции проводится так же, как у не инфицированных ВИЧ больных. В табл. 1 представлена интерпретация результатов серологических исследований. У ВИЧ-инфицированных диагностику гепатита В начинают с определения HBsAg и антител к HBsAg и HBcAg. При выявлении HBsAg проводят исследования на HBeAg, антитела к HBeAg и ДНК вируса гепатита В.

Вопрос о так называемом скрытом гепатите В, обусловленном ускользанием вируса от иммунного ответа, является спорным. Речь идет о случаях, когда у обследуемого в крови обнаруживают ДНК вируса гепатита В, а HBsAg при этом отсутствует. Исследования последних лет отрицают существование скрытого гепатита В; его распространенность и влияние на течение ВИЧ-инфекции неизвестны.

Больным хроническим гепатитом В для исключения печеночноклеточного рака каждые 6-12 месяцев определяют уровень α -фетопroteина в крови и выполняют ультразвуковое исследование печени. Такой тактики следует придерживаться независимо от того, имеется ли у больного цирроз печени или нет, так как в 10-30% случаев печеночноклеточный рак развивается без предшествующего цирроза.

Таблица 1. Интерпретация результатов серологических исследований на гепатит В.

Интерпретация	HBsAg	Антитела к HBsAg	Антитела к HBcAg	HBeAg	Антитела к HBeAg	ДНК вируса гепатита В
Отсутствие контакта с источником инфекции	-	-	-	-	-	-
Острый гепатит В	+	-	+	+	-	+
Перенесенный гепатит В с развитием иммунитета	-	+	+	-	+	-
Хронический гепатит В	+	-	+	+	-	+
Скрытый гепатит В*	-	-	+	-	-	+
Возбудитель с мутацией в участке пре-С ДНК	+	-	+	-	+	+
Носительство	+	-	+	-	+	-
Иммунитет после вакцинации	-	+	-	-	-	-

*Существование скрытого гепатита В оспаривается (см. текст).

Течение гепатита В на фоне ВИЧ-инфекции

У ВИЧ-инфицированных гепатит В протекает тяжелее, и летальность от печеночных осложнений среди таких больных значительно выше.

По данным Многоцентрового когортного исследования СПИДа (MACS), основанным на 14-летнем наблюдении 5000 больных, ВИЧ-инфекция неблагоприятно сказывается на течении гепатита В (Thio, 2002). Летальность от печеночных осложнений среди больных со смешанной инфекцией в 8 раз превышала таковую среди ВИЧ-инфицированных с неопределяемым HbsAg (14,2 на 1000 и 1,7 на 1000 человеко-лет соответственно) и в 15 раз — летальность среди не инфицированных ВИЧ лиц с неопределяемым HBsAg (14,2 на 1000 и 0,8 на 1000 человеко-лет соответственно). С внедрением в клиническую практику ВААРТ летальность, обусловленная поражением печени, среди больных со смешанной инфекцией значительно возросла.

Кроме того, ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование гепатита В и увеличивает риск исхода его в цирроз печени. Гистологическое исследование печени у 132 больных хроническим гепатитом В гомосексуалистов, из которых 65 были инфицированы ВИЧ, выявило большую частоту цирроза печени при смешанной инфекции. По активности воспалительного процесса эти две группы больных не различались. Примечательно, что у некоторых больных тяжелый фиброз и цирроз печени развились на фоне минимальной активности воспалительного процесса. Этот феномен был описан и у больных с другими иммунодефицитами, в частности у реципиентов внутренних органов. У ВИЧ-инфицированных обострения хронического гепатита В, по-видимому, наблюдаются чаще, чем у не инфицированных ВИЧ больных.

Гепатит В на фоне ВИЧ-инфекции в целом протекает тяжелее, однако вначале течение его обычно бывает более благоприятным, несмотря на усиленную репликацию вируса гепатита В. Этот на первый взгляд противоречивый факт можно объяснить нарушением клеточного иммунитета, что, с одной стороны, способствует усилению репликации возбудителя, с другой — уменьшает повреждение гепатоцитов. Поэтому у многих больных со смешанной инфекцией, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита В, активность аминотрансфераз повышена лишь незначительно. Напротив, концентрация ДНК вируса гепатита В в крови, которая отражает интенсивность репликации возбудителя, у них бывает более высокой, чем у больных с нормальным иммунитетом.

Существует прямая связь между степенью угнетения иммунитета и интенсивностью репликации вируса гепатита В. У больных СПИДом чаще, чем у остальных пациентов, выявляются маркеры репликации вируса гепатита В (HBeAg, HBsAg и вирусная ДНК). Прогрессирование иммунодефицита может привести к реактивации гепатита В даже у тех лиц, кто переболел им раньше и приобрел иммунитет (о чем свидетельствуют наличие в крови антител к HBeAg и HBsAg и отсутствие вирусной ДНК).

В большинстве исследований, в которых изучалось влияние гепатита В на течение ВИЧ-инфекции, уменьшение продолжительности жизни больных выявлено не было. Гепатит В не ускоряет снижение числа лимфоцитов CD4 и не повышает частоту СПИД-индикаторных заболеваний. Однако на фоне уменьшения летальности от ВИЧ-инфекции отмечается рост летальности от печеночных осложнений. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных с хроническим гепатитом В в 3 раза чаще проявляется гепатотокси-

ческое действие ВААРТ. Влияет ли ВААРТ и лечение гепатита В на прогноз у больных со смешанной инфекцией, предстоит еще выяснить.

Профилактика

Все ВИЧ-инфицированные, у которых серологические маркеры гепатита В отсутствуют, подлежат вакцинации. Однако из-за иммунодефицита вакцина может оказаться недостаточно эффективной. Если при нормальном иммунитете первичный иммунный ответ на вакцину отсутствует у 2,5% вакцинируемых, то при ВИЧ-инфекции эта цифра составляет примерно 30%. Отсутствие иммунного ответа на вакцину особенно характерно для больных с числом лимфоцитов CD4 менее 500 мкл⁻¹: частота иммунного ответа среди них составляет всего лишь 33%. Поэтому вакцинация по обычной схеме (20 мкг; 0, 1 и 12-й месяцы) проводится лишь тем больным, у которых количество лимфоцитов CD4 превышает 500 мкл⁻¹. Больным с количеством лимфоцитов CD4 менее 500 мкл⁻¹ вакцинацию проводят по интенсивной схеме (20 мкг; 0, 1, 2-й месяцы и последняя доза между 6 и 12-м месяцами). Если иммунного ответа нет (о чем судят по результатам серологического исследования, проводимого через 12 недель после завершения вакцинации), повторяют вакцинацию путем четырехкратного введения двойной дозы (40 мкг; 0, 1, 2-й месяцы и последняя доза между 6 и 12-м месяцами). Больным с числом лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл⁻¹, которые не принимают антиретровирусные препараты, сначала назначают ВААРТ и лишь затем проводят вакцинацию против гепатита В.

Защитное действие вакцины ежегодно утрачивается примерно у 30% вакцинированных. Поэтому каждый год больным определяют титр антител к HBsAg и, если он оказывается ниже 100 МЕ/л, проводят ревакцинацию. ВИЧ-инфицированных, не иммунизированных или не полностью иммунизированных против гепатита В, ежегодно обследуют на гепатит В.

Больные со смешанной инфекцией, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита В, которые не имеют антител к вирусу гепатита А, подлежат вакцинации против гепатита А (0 и 6-й месяцы), так как в случае заражения им очень высок риск тяжелого или молниеносного гепатита. ВИЧ-инфицированных, восприимчивых и к гепатиту В, и к гепатиту А, можно иммунизировать двухвалентной вакциной (0, 1 и 6-й месяцы).

В ходе вакцинации пациентам рассказывают о мерах профилактики заражения этими, а также другими вирусами, например вирусами гепатитов С и D (менее опасное сексуальное поведение, недопустимость пользования общими иглами и так далее). Следует рассказать им также о факторах, усугубляющих поражение печени, — алкоголе, курении (не доказано), фитопрепаратах, многие из которых оказывают гепатотоксическое действие. Применять лекарственные средства, обладающие гепатотоксическим действием (например, противотуберкулезные препараты), следует с большой осторожностью.

Новорожденным, чьи матери страдают хроническим гепатитом В, вводят иммуноглобулин против гепатита В и проводят вакцинацию.

Лечение

Лечение хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных представляет сложную задачу, так как проводится в условиях иммунодефицита. Уничтожить вирус гепатита В современными средствами не представляется возможным, поскольку он сохраняется в клетках макроорганизма и после достижения ремиссии. Добиться появления протективных антител к HBsAg и исчезновения из крови HBsAg тоже трудно, так как вирусы, встроенные в геном гепатоцитов, не поддаются действию противовирусных препаратов. Поэтому целями лечения пока являются сероконверсия (исчезновение HBeAg и появление антител к нему), исчезновение из крови вирусной ДНК, нормализация активности аминотрансфераз и уменьшение гистологических изменений в печени. Кроме того, лечение гепатита В позволяет уменьшить риск заражения окружающих и риск гепатотоксического действия ВААРТ.

Препараты, активные против вируса гепатита В

Изучение интерферона как средства для лечения гепатита В до внедрения ВААРТ показало его неэффективность (в большинстве исследований частота ремиссий была равна нулю). Однако улучшение функции иммунной системы, достигаемое с помощью ВААРТ, и создание пегилированных интерферонов заставили пересмотреть роль интерферона. В целом, результаты лечения хронического гепатита В интерфероном α лучше у тех больных, у которых в крови присутствует HBeAg. Препарат наиболее эффективен у больных с высокой активностью АлАТ и низкой концентрацией ДНК вируса гепатита В. У не инфицированных ВИЧ пациентов добиться сероконверсии (исчезновения HBeAg и появления антител к нему) с помощью интерферона удается чаще, чем с помощью аналогов нуклеозидов и нуклеотидов. Поэтому возникает вопрос, не целесообразно ли назначать интерферон также при смешанной инфекции — боль-

ным, которые не нуждаются в ВААРТ и имеют ряд благоприятных прогностических факторов (наличие HBeAg, высокое число лимфоцитов CD4, повышенная активность АлАТ). Эффективность пегилированного интерферона в настоящее время изучается. Однако имеющихся данных явно недостаточно, поэтому больных рекомендуется лечить в рамках проспективных клинических исследований. Недостатком интерферона является его токсичность. Применение интерферона α у больных с декомпенсированным циррозом печени противопоказано, а больным с выраженными гистологическими изменениями в печени этот препарат следует назначать с осторожностью. Подробные сведения о лечении интерфероном приведены выше, при описании гепатита С, и в главе, посвященной лекарственным средствам.

У больных с низким числом лимфоцитов CD4 интерферон α значительно менее эффективен. В таких случаях применяют аналоги нуклеозидов и нуклеотидов. Препараты обеих групп ингибируют вирусную ДНК-полимеразу.

Ламивудин был первым аналогом нуклеозидов, разрешенным для лечения хронического гепатита В. Помимо антиретровирусного действия он обладает высокой активностью в отношении вируса гепатита В. Положительная динамика при лечении этим препаратом подтверждается как серологическими, так и гистологическими исследованиями. Сероконверсия у больных со смешанной инфекцией, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита В, достигается в 22-28% случаев (Benhamou, 1996). Оптимальная продолжительность лечения не установлена. Не инфицированных ВИЧ больных гепатитом В рекомендуется лечить 6-12 месяцев. Чем продолжительнее лечение, тем лучше результаты. У ВИЧ-инфицированных продолжительность лечения ламивудином определяется течением ВИЧ-инфекции. Длительное лечение ламивудином невозможно из-за развития резистентности к этому препарату, причиной которой бывает мутация в локусе YMDD гена вирусной ДНК-полимеразы. Эта мутация, так же как и мутация в участке пре-С, сопровождается прекращением продукции HBeAg. Частота развития резистентности, по данным литературы, составляет не менее 20% в год. Примерно такая же частота развития резистентности отмечается у не инфицированных ВИЧ больных, получающих ламивудин в дозе 100 мг/сут. Какой эффект на течение гепатита В оказывает продолжение лечения ламивудином при развившейся к нему резистентности, неизвестно. Отмена ламивудина может привести к развитию картины острого гепатита вследствие реактивации вируса гепатита В.

Эмтрицитабин расширил выбор препаратов, применяемых для лечения гепатита В. Он позволяет достичь сероконверсии к концу второго года лечения у 30% больных. Эмтрицитабин подобно ламивудину является аналогом цитозина, разрешенным для лечения ВИЧ-инфекции. Эти два препарата взаимозаменяемы, при развитии резистентности к одному из них возникает резистентность и к другому; они сходны также по своим фармакологическим свойствам и по переносимости. Эффективная доза, по-видимому, составляет 200 мг 1 раз в день. Препарат хорошо переносится и не обладает дозолимитирующими побочными эффектами. По предварительным данным, резистентность к эмтрицитабину развивается реже, чем к ламивудину.

Другим препаратом для лечения хронического гепатита В является аналог нуклеотидов адефовир. В конце 2002 г. он был разрешен к применению в США и с начала 2003 г. используется в Европе. Адефовир обладает высокой активностью в отношении вируса гепатита В *in vitro*. Под действием адефовира у 27% больных из крови исчезает HBeAg, а у 12% появляются антитела к HBeAg.

Долгое время развитие резистентности к этому препарату не наблюдалось. После двухлетнего лечения она была отмечена примерно в 2,5% случаев (Angus, 2003). Отсутствуют также данные о перекрестной резистентности к ламивудину. Поэтому адефовир можно применять даже после развития резистентности к ламивудину. Однако пока не ясно, как следует его назначать — одновременно с ламивудином или после лечения им. Сообщений о мутагенном действии адефовира на ВИЧ и о его влиянии на течение ВИЧ-инфекции нет. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы убедиться в том, что малые дозы адефовира не вызывают появления резистентных штаммов ВИЧ, из-за чего окажется невозможным применение нового препарата тенофовира. Прекращение лечения адефовиром, как и в случае с ламивудином, может привести к развитию картины острого гепатита.

Стандартная доза адефовира составляет 10 мг 1 раз в сутки. При почечной недостаточности ее необходимо корректировать. В нескольких контролируемых исследованиях частота побочных эффектов адефовира была сопоставима с частотой побочных эффектов плацебо. В частности, нефротоксическое действие отмечалось с частотой менее 1% при назначении адефовира в дозе 120 мг больным, до этого принимавшим в течение 96 недель малые дозы препарата.

Тенофовир пока разрешен только для лечения ВИЧ-инфекции. Однако результаты нескольких предварительных исследований показали, что этот препарат проявляет высокую активность и в отношении вируса гепатита В. Так, через два года лечения смешанной инфекции, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита В, у

70% больных исчезла ДНК вируса гепатита В, а у 15% исчез HBeAg и появились антитела к этому антигену. Тенофовир эффективен при резистентности к ламивудину. В связи с риском, хотя и низким, нефротоксического действия следует периодически определять уровни креатинина и фосфатов. Примечательно, что тенофовир проявляет активность и в тех случаях, когда лечение адефовиром оказывается неэффективным.

Основываясь на опыте лечения ВИЧ-инфекции и учитывая частое возникновение резистентных к ламивудину штаммов вируса гепатита В, было бы разумно использовать для лечения гепатита В комбинацию как минимум из двух препаратов. Однако результаты сочетанной терапии оказались противоречивыми. Каких-либо преимуществ при сочетанном назначении интерферона α с ламивудином или адефовиром пока не выявлено.

Однако комбинация ламивудина с тенофовиром оказалась более эффективной, противовирусная активность препаратов при этом усиливалась, а резистентность развивалась в более поздние сроки. В настоящее время эффективность сочетанной терапии изучается в нескольких клинических исследованиях. Во всяком случае, если нет противопоказаний, сочетанная терапия аналогом нуклеозидов и аналогом нуклеотидов более предпочтительна по сравнению с монотерапией.

Отдельным больным с циррозом печени и/или печеночноклеточным раком выполняют трансплантацию печени.

Практические рекомендации

Имеется несколько практических рекомендаций по лечению смешанной инфекции, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита В, однако многие аспекты проблемы в них не затронуты, а приводимые советы различаются (Brook, 2003; Murphy, 2004; Soriano, 2005). В принципе, ввиду быстрого прогрессирования гепатита и более высокой летальности при смешанной инфекции, план лечения должен составляться индивидуально для каждого больного.

Лечение рекомендуется при:

- более чем двукратном повышении активности АлАТ по сравнению с нормой (при высокой активности АлАТ эффективность интерферона и ламивудина выше);
- наличии в крови HBeAg;
- концентрации ДНК вируса гепатита В свыше 10^5 копий в 1 мл (пороговое значение этого показателя точно не установлено; предлагается начинать лечение и при меньших концентрациях ДНК);
- высокая активность воспалительного процесса и выраженный фиброз по данным гистологического исследования.

Вопрос о роли биопсии печени в определении тактики ведения больных со смешанной инфекцией является спорным. В настоящее время показания к лечению гепатита В основываются только на результатах серологических исследований. Тем не менее, биопсия печени должна рассматриваться как желательное исследование, поскольку она позволяет исключить другие заболевания печени, а знание гистологической картины может повлиять на выбор терапии и на продолжительность лечения. Биопсия печени особенно рекомендуется носителям гепатита В (наличие в крови HBsAg в отсутствие других серологических маркеров репликации вируса).

Ниже приводятся рекомендации по лечению, которые не являются обязательными и подлежат уточнению в дальнейшем. Лечение гепатита не должно снижать эффективность ВААРТ. Поэтому ламивудин, эмтрицитабин и тенофовир, которые активны и против ВИЧ, и против вируса гепатита В, комбинируют с другими антиретровирусными препаратами для получения полноценной схемы ВААРТ. Адефовир неактивен в отношении ВИЧ и потому его не следует включать в ВААРТ. Главным критерием служит необходимость ВААРТ (табл. 2):

- если больной получает ВААРТ или нуждается в ней в связи с низким числом лимфоцитов CD4, в схему ВААРТ включают такие препараты, которые активны в отношении и ВИЧ, и вируса гепатита В (ламивудин, эмтрицитабин или тенофовир);
- если необходимости в ВААРТ нет, лучше выбрать препараты, которые неактивны в отношении ВИЧ (адефовир или интерферон α).

Таблица 2. Рекомендации по лечению смешанной инфекции, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита В.

БААРТ	Лечение гепатита В	Рекомендации
Не требуется	Не показано	Наблюдение за динамикой гепатита В (определение активности аминотрансфераз каждые 3 месяца и концентрации ДНК вируса гепатита В каждые 6 месяцев). При необходимости биопсия печени
Проводится или необходима	Показано	Ламивудин (или эмтрицитабин) <i>плюс</i> тенофовир: в зависимости от схемы БААРТ продолжение лечения или пересмотр схемы. Если БААРТ не включает тенофовир <i>плюс</i> ламивудин (или эмтрицитабин): - можно добавить ламивудин (или эмтрицитабин) <i>плюс</i> тенофовир к схеме БААРТ; - можно добавить адефовир (если больной не получает тенофовир!); - можно назначить пегилированный интерферон
Не требуется	Показано. В крови выявлен HBeAg	(Пегилированный) интерферон
Не требуется	Показано. HBeAg в крови отсутствует	Адефовир
Не требуется	Показано	Если не удовлетворяются критерии, необходимые для начала БААРТ: возможно более раннее начало БААРТ (по схеме, включающей тенофовир <i>плюс</i> ламивудин)

Сведения о препаратах, которые применяются в настоящее время, приведены в табл. 3.

Таблица 3. Препараты для лечения хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных.

Препарат	Доза	Продолжительность лечения
Интерферон α	5 млн МЕ/сут <i>или</i> 10 млн МЕ 3 раза в неделю	4-6 месяцев (при наличии HBeAg). 12 месяцев (в отсутствие HBeAg)
Пегилированный интерферон	Пегасис [®] : 180 мкг 1 раз в неделю. Пег-интрон [®] : 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю	Для лечения гепатита В в отсутствие ВИЧ-инфекции разрешен только Пегасис [®] . Продолжительность лечения в этом случае составляет 12 месяцев
Ламивудин	300 мг/сут	Как минимум 12 месяцев при наличии HBeAg и 6 месяцев после сероконверсии. Неопределенно долго в отсутствие HBeAg
Эмтрицитабин	200 мг/сут	Не установлена
Адефовир	10 мг/сут	Как минимум 12 месяцев, возможно пожизненное лечение
Тенофовир	300 мг/сут	Не установлена
Энтекавир	0,5 мг, если ламивудин ранее не назначался. 1,0 мг, если ранее назначался ламивудин	Не установлена

При использовании любого препарата в начале лечения, как правило, удается добиться нормализации активности АлАТ и значительного уменьшения концентрации ДНК вируса гепатита В. Активность АлАТ не коррелирует с активностью воспалительного процесса; кроме того на нее влияют гепатотоксическое действие антиретровирусных препаратов, употребление алкоголя, восстановление иммунитета и другие факторы. Поэтому ценность АлАТ как показателя эффективности лечения невысока. Исчезновение HBeAg и появление антител к нему наблюдаются у 25% больных. Самый хороший результат — исчезновение из крови HBsAg — достигается у 5-10% больных в течение первого года лечения интерфероном α ; при лечении аналогами нуклеозидов и нуклеотидов этот показатель еще ниже.

Данные об устойчивости результатов лечения неоднородны. Исчезновение HBeAg, достигнутое при лечении интерфероном α , сохраняется более чем у 80% больных дольше 5 лет. При лечении ламивудином эффект менее устойчивый, а после отмены препарата часто возникает рецидив. Поэтому отменять ламивудин следует не ранее чем через 6 месяцев после достижения сероконверсии.

Какова оптимальная продолжительность лечения, пока неясно. В отсутствие ВИЧ-инфекции после исчезновения HBeAg или исчезновения HBsAg лечение продолжают по меньшей мере еще 4-6 месяцев. Сероконверсия должна быть подтверждена дважды с интервалом в 3 месяца. Если гепатит В вызван мутантным штаммом, не продуцирующим HBeAg, об эффективности лечения судят по активности аминотрансфераз и концентрации вирусной ДНК (менее 10^5 копий в 1 мл) либо по исчезновению HBsAg. В отсутствие эффекта лечение следует прекратить.

При персистенции вируса гепатита В в крови лечение приходится продолжать неопределенно долго после достижения сероконверсии. Такая картина, в частности, может наблюдаться при продолжающемся иммунодефиците.

После начала лечения гепатита В возможно преходящее повышение активности аминотрансфераз, которое обычно бывает умеренным и непродолжительным и обусловлено восстановлением иммунитета и связанным с этим усилением активности воспалительного процесса. При значительном и/или длительном повышении активности аминотрансфераз причиной могут оказаться другие факторы, например усиленная репликация вируса, его лекарственная устойчивость, лактацидоз, гепатотоксическое действие антиретровирусных препаратов, суперинфекция другими вирусами гепатитов.

После достижения сероконверсии лечение продолжают по крайней мере еще 6 месяцев (а возможно, и дольше) или до тех пор, пока оно не утратит свою эффективность (о чем будут свидетельствовать повышение активности аминотрансфераз и рост вирусной нагрузки). Если ВИЧ приобретет резистентность к одному из препаратов, например ламивудину, следует внести коррективы в схему ВААРТ, но не отменяя при этом ламивудин, чтобы сохранить эффект, достигнутый при лечении гепатита В.

Поскольку острый гепатит В даже у ВИЧ-инфицированных в большинстве случаев разрешается спонтанно, рекомендуется лишь симптоматическое лечение. Информации по этому вопросу явно недостаточно (в частности, об угрозе развития лекарственной устойчивости при рано начатой терапии и невозможности в связи с этим применения в дальнейшем противовирусных препаратов).

Разработка лечения гепатита В в ближайшем будущем будет вестись по двум основным направлениям. Во-первых, будет совершенствоваться сочетанная терапия новыми препаратами, что существенно повлияет на проблему резистентности вируса. Во-вторых, существует много новых препаратов со специфической активностью в отношении вируса гепатита В, которые пока изучаются и с которыми связывают дальнейший прогресс в этой области. По-видимому, следующим препаратом, который найдет применение в клинической практике, будет энтекавир. На сегодняшний день это один из самых активных препаратов в отношении вируса гепатита В, который к тому же не оказывает влияния на ВИЧ. Перекрестная резистентность между энтекавиром и адефовиром с тенофовиром не развивается. Энтекавир оказывает противовирусное действие даже после развития резистентности к ламивудину, хотя оно менее выражено, чем у ранее не лечившихся ламивудином больных. Препарат безопасен и может применяться для лечения гепатита В как на фоне ВИЧ-инфекции, так и в ее отсутствие. При смешанной инфекции энтекавир, по-видимому, будут назначать в дозе 1,0 мг в сутки. Из препаратов, которые также проходят испытания, следует упомянуть клевудин и телбивудин. Обоим присуща перекрестная резистентность с ламивудином и пониженная активность в отношении штаммов вируса гепатита В, мутантных по локусу YMDD.

Литература

1. Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12891527>
2. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV infected patients. *Hepatology* 1999, 30: 1302-1306. <http://amedeo.com/lit.php?id=10534354>
3. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients coinfecting with HIV-1 and lamivudine resistant hepatitis B virus: an open label pilot study. *Lancet* 2001, 358: 718-723. <http://amedeo.com/lit.php?id=11551579>
4. Benhamou Y, Katlama C, Lunel F, et al. Effects of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected men. *Ann Intern Med* 1996, 125:705-712. <http://amedeo.com/lit.php?id=8929003>
5. Bochet M, Tubiana R, Benhamou Y, et al. Tenofovir disoproxil fumarate suppresses lamivudine resistant HBV-replication in patients coinfecting with HIV/HBV. 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13910.htm>
6. Brook MG, Gilson R, Wilkins EL. BHIVA Guidelines: coinfection with HIV and chronic hepatitis B virus. *HIV Medicine* 2003, 4:42-51
7. Colin JF, Cazals-Hatem B, Loriot MA, et al. Influence of HIV infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999, 29: 1306-1310. <http://amedeo.com/lit.php?id=10094979>
8. Cooper D, Cheng A, Coakley DF, et al. Anti-hepatitis B virus (HBV) activity of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in lamivudine (LAM) experienced HIV/HBV co-infected patients. [Abstract WePeB6015] 14th International AIDS Conference 2002, Barcelona.
9. Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, et al. Dual efficacy of lamivudine treatment in HIV virus/hepatitis B virus-coinfected persons in a randomized, controlled study (CAESAR). *J Infect Dis* 1999, 180:607-613. <http://amedeo.com/lit.php?id=10438346>
10. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al: A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *New Engl J Med* 1998, 339: 61-68. <http://amedeo.com/lit.php?id=9654535>

11. Mai AL, Yim C, O'Rourke K, Heathcote EJ. The interaction of HIV and hepatitis B infection in infected homosexual men. *J Clin Gastroenterol* 1996, 22: 299-304. <http://amedeo.com/lit.php?id=8771427>
12. Murphy MJ, Wilcox RD. Management of the coinfecting patient : human immunodeficiency virus/hepatitis B and human immunodeficiency virus/hepatitis C. *Am J Med Sci* 2004, 328 :26-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=15254439>
13. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection : recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS* 2005, 19 :221-240. <http://amedeo.com/lit.php?id=15718833>
14. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al.; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002a;360:1921-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12493258>
15. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, et al. Liver disease mortality in HIV-HBV co-infected persons. Abstract 656, 9th CROI 2002b, Seattle.

18. Заболевания кожи и слизистых у ВИЧ-инфицированных

Хельмут Шефер, Дана Л. Сакс, Фальк Оксендорф

Введение

С тех пор, как в 1981 г. в медицинской литературе появились первые сообщения о СПИДе, заболевания кожи и слизистых заняли важное место в клинической диагностике приобретенного иммунодефицита. Саркома Капоши у молодых мужчин-гомосексуалистов была первым наглядным симптомом СПИДа (Friedman-Kien, 1981, 1990). Кроме того, в качестве клинических маркеров приобретенного иммунодефицита были описаны такие оппортунистические инфекции кожи и полости рта, как герпес и кандидоз (Gottlieb, 1981; Siegal, 1981). В первые годы эпидемии у ВИЧ-инфицированных были описаны многочисленные вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные и паразитарные кожные заболевания, а также множество необычных проявлений распространенных дерматозов (Friedman-Kien, 1989; Farthing, 1989; Schöfer, 1990; Schöfer, 1991; Berger, 1997).

Нарушения клеточного иммунитета позволяют условно-патогенным микроорганизмам проникать в ткани и вызывать оппортунистические инфекции. Такие инфекции, а также обычные инфекции у больных с иммунодефицитом могут протекать очень тяжело и угрожать жизни.

В табл. 1 перечислены самые частые кожные болезни у ВИЧ-инфицированных (по данным проспективного долгосрочного исследования, которое проводилось в 1983—2004 гг. в Отделении дерматологии и венерологии Университетской больницы Франкфурта-на-Майне, Германия).

Заболеваемость болезнями кожи и слизистых и их распространенность в разных странах различаются, что объясняется климатом, эндемическими заболеваниями, уровнем санитарно-гигиенических условий, доступностью специализированной медицинской помощи и лекарств, а также социальными, экономическими и культурными факторами. К группам риска относятся гомосексуалисты, потребители инъекционных наркотиков и дети; эти группы играют важную роль в заболеваемости и распространенности болезней кожи и слизистых, обусловленных ВИЧ-инфекцией (Tzung, 2004; Geoghagen, 2004; Shimizu, 2000; Munoz-Perez, 1998; Sivayathorn, 1995; Smith, 1994; Pallangyo, 1992).

Среди болезней, передаваемых половым путем, мягкий шанкр служит важным индикатором распространенности ВИЧ в тропических и субтропических районах, а в Европе более важными показателями служат заболеваемость герпесом и рост заболеваемости сифилисом у гомосексуалистов. Недавно опубликовано сообщение о том, что у гомосексуалистов в крупных европейских городах растет заболеваемость венерической лимфогранулемой и хламидиозом (возбудитель — *Chlamydia trachomatis* серотипов L1-3). Не исключено, что причиной этому служит изменения полового поведения мужчин-гомосексуалистов в последние 5-7 лет. Страх заражения ВИЧ при опасных половых контактах уменьшился, так как благодаря ВААРТ больные живут дольше и чувствуют себя лучше, чем больные СПИДом раньше. ВИЧ-инфекция уже не воспринимается как смертный приговор, так как ВААРТ снижает вирусную нагрузку и сокращает число и тяжесть осложнений. Кроме того, многие люди не знают о риске заражения сифилисом и другими ЗППП при оральных контактах.

В городах сифилис у гомосексуалистов сегодня обнаруживается в 4-10 раз чаще, чем в 2000 г. У женщин роста заболеваемости и распространенности сифилиса в Европе пока не наблюдается, однако можно ожидать, что уже в ближайшие годы эпидемия сифилиса у гомосексуалистов повлечет за собой и эпидемию у гетеросексуального населения. По данным Института Роберта Коха в Берлине в 2003 г. число новых случаев сифилиса более чем на 1000 превысило число зарегистрированных новых случаев ВИЧ-инфекции (RKI, 2003).

Теперь уже не вызывает сомнений, что клеточный иммунитет играет важную роль в защите от эпителиальных опухолей. Риск развития плоскоклеточного и базальноклеточного рака, лимфом и даже меланомы зависит от длительности иммунодефицита у ВИЧ-инфицированного. Сегодня благодаря ВААРТ ВИЧ-инфицированные живут дольше, чем раньше. Поэтому их нужно внимательно наблюдать на предмет первичных злокачественных новообразований кожи, таких как базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, меланома и лимфома кожи.

Таблица 1. Частота кожных заболеваний у 2149 ВИЧ-инфицированных. Данные Отделения дерматологии и венерологии больницы Университета Гете, Франкфурт-на-Майне

Название заболевания	Число больных	Доля от всех ВИЧ-инфицированных пациентов
Кандидозный стоматит	636	30%
Себорейный дерматит	619	28%
Ксероз	600	28%
Дерматофития	502	23%
Фолликулит	492	23%
Сифилис (активный или наличие антител)	485	23%
Саркома Капоши	460	21%
Зуд	436	20%
Остроконечные кондиломы	368	17%
Кандидоз, кроме кандидозного стоматита	355	16%
Лекарственная сыпь	349	16%
Герпес половых органов и перианальной области	349	16%
Опоясывающий лишай	345	16%
Гонорея (текущая или в анамнезе)	340	16%
Бактериальные инфекции	315	15%
Контагиозный моллюск	301	14%
Бородавки (вирус папилломы человека)	278	13%
Герпес лица и полости рта	214	10%
Волосистая лейкоплакия рта	188	9%
Выпадение волос	135	6%
Псориаз	117	5%
Базальноклеточный рак	25	1,2%
Плоскоклеточный рак	23	1,1%
Меланома	9	0,4%
Общее число больных за 1982-2000 гг.	2149	100%

Примечание: В таблице приведена статистика по 2149 ВИЧ-инфицированным, обратившимся в Университетскую больницу Франкфурта-на-Майне в период с 1982 по 2000 гг. в связи с поражениями кожи. У большинства больных ВИЧ-инфекция к моменту обращения уже была диагностирована, у остальных она была диагностирована при поступлении по клиническим маркерам тяжелого приобретенного иммунодефицита и подтверждена положительным результатом тестирования на ВИЧ. Большинство больных (75%) наблюдались в период до появления ВААРТ (в период с 1982 по 1996 гг.). Начиная с 1996 г., более 80% больных с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, проживающих во Франкфурте-на-Майне, получают ВААРТ. С началом ВААРТ частота оппортунистических инфекций кожи и саркомы Капоши резко снизилась (на 90%). У ВИЧ-инфицированных, которые не получают ВААРТ, или у которых инфекция не диагностирована, частота кожных инфекций по-прежнему остается высокой.

Как и других больных с длительным иммунодефицитом (например, перенесших трансплантацию органов) ВИЧ-инфицированных нужно периодически осматривать на предмет меланомы, а также других новообразований кожи, включая солнечный кератоз (Schöfer, 1998). Нужно учитывать воздействие таких канцерогенных факторов как УФ-облучение, курение и инфекции, вызванные онкогенными вирусами (особенно вирусом папилломы человека типов 16 и 8). Предраковые заболевания кожи, такие как солнечный кератоз, бовеноидный папулез, болезнь Боуэна и дисплазия шейки матки и заднепроходного канала, нужно лечить безотлагательно и активно. Рак заднепроходного канала, который обычно встречается у пожилых мужчин, сегодня все чаще встречается у молодых ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов. По имеющимся данным, риск этих новообразований зависит не от тяжести иммунодефицита, а от его общей продолжительности. Как и при нормальном иммунитете следует учитывать такие факторы, как особенности пигментации и тип светочувствительности кожи, образ жизни и регион проживания (уровень инсоляции).

Дерматологическое обследование и лечение ВИЧ-инфицированных

У больных с поздней стадией ВИЧ-инфекции часто обнаруживаются кожные заболевания, которые широко распространены у населения в целом (табл. 1), однако у них встречаются и уникальные для ВИЧ-инфекции поражения кожи. Тщательное дерматологическое обследование позволяет диагностировать тяжелые системные инфекции, такие как криптококкоз, бактериальный ангиоматоз, волосистую лейкоплакию рта и инфекцию кожи, вызванную *Penicillium marneffeii*. Распространенные дерматозы у ВИЧ-инфицированных часто протекают атипично и нередко представляют трудности для диагностики. Например, герпес лица и полости рта может протекать с большими поверхностными эрозиями или глубокими язвами, а не классическими мелкими везикулами на гиперемизированном основании. Сыпь при вторичном сифилисе может изъязвляться и образовывать пустулезный сифилид в виде язвы, покрытой многослойной коркой (сифилитическую рупию), сопровождаться высокой лихорадкой и общими симптомами (злокачественный сифилис). В связи с этим важно при любой сыпи до начала лечения проводить посев на культуру клеток, биопсию и исследование мазков с элементов сыпи.

Таблица 2. Диагностические методы

Показание	Метод	Интерпретация
Язвы (особенно при подозрении на сифилис), экссудативные очаги (широкие кондиломы, подозрение на вторичный сифилис)	Микроскопия в темном поле Получить экссудат (сдавить очаг двумя пальцами, при необходимости под анестезией) и нанести его на предметное стекло, закрыть покровным стеклом; исследовать под микроскопом в темном поле ($\times 1000$). Язвы во рту: исследование невозможно из-за сапрофитных бактерий	Отрицательный результат не исключает сифилиса; ложно-отрицательный результат может быть обусловлен приемом антибиотиков или использованием антисептиков. Положительный результат подтверждает диагноз
Новообразования, неясные очаги, а также необходимость подтверждения клинического диагноза	Биопсия Проводится под местной анестезией: пункционная биопсия (столбик ткани 4 мм); при необходимости — тотальная биопсия. Материал фиксируют в 10% формалине, для специальных исследований (иммуногистологического, электронной микроскопии, типирования вируса папилломы человека) используют только физраствор.	Заключение составляется опытным патоморфологом
Подозрение на дерматофитию	Соскоб кожи для исследования с гидроксидом калия Очистить кожу 70% раствором этилового спирта, высушить на воздухе. С помощью скальпеля или предметного стекла сделать соскоб и нанести материал на стекло. Добавить каплю 10-20% раствора гидроксида калия и закрыть покровным стеклом. Примерно через 20 минут или сразу, немного подогрев стекло, изучить под микроскопом при увеличении $\times 10-40$ для выявления элементов дерматофитов. Соскоб можно использовать и для посева	Элементы дерматофитов (споры и гифы) не растворяются гидроксидом калия и заметны при световой микроскопии
Подозрение на герпес (группы везикул или язвы)	Выявление герпесвирусов Берут мазок со дна кожного очага (для посева использовать наборы Culturette™); чтобы получить клетки, нужно надавить на очаг. Материал наносят на предметное стекло и сразу проводят реакцию прямой иммунофлюоресценции, которая позволяет различить вирус простого герпеса и вирус varicella-zoster	Проба Цанка: многоядерные гигантские клетки (окрашивание по Гимзе или Райту, увеличение $\times 400$). Выделение вируса в посеве подтверждает диагноз; выявление вирусной ДНК или антигена не позволяет отличить живые и погибшие вирусы
Сыпь, предварительный диагноз — контактный дерматит	Аллергические пробы Серологические пробы (радиоаллергосорбентный тест, реакция бласттрансформации лимфоцитов); кожные пробы для реакций первого типа: пункционные и внутрикожные, пробы для реакций четвертого типа: скарификационные и аппликационные. Выполнять и трактовать пробы должен аллерголог	Диагноз ставится аллергологом

Поскольку у ВИЧ-инфицированных повышен риск заражения другими ЗППП (в связи с общими с ВИЧ путями передачи), необходимо проводить скрининг на эти заболевания. За последние 3 года 39% больных сифилисом, поступивших в наше отделение, были инфицированы ВИЧ. Дерматологическое обследование должно включать полный осмотр слизистых, осмотр полости рта и анальной области, пальпацию лимфоузлов. Стандартные схемы лечения болезней кожи и слизистых у ВИЧ-инфицированных бывают не эффективными из-за лекарственной устойчивости возбудителя. В этих случаях назначают высокие дозы препаратов или препараты второго и третьего ряда (Osborne, 2003). Диагностика и лечение самых частых кожных болезней у ВИЧ-инфицированных описаны в алфавитном порядке в конце главы, в приложении 1.

Влияние ВААРТ на болезни кожи и слизистых

Появление в 1996 г. ВААРТ в корне изменило ситуацию с кожными болезнями у ВИЧ-инфицированных. Частота оппортунистических инфекций и клинических проявлений саркомы Капоши сократилась в 10 раз (Reinmüller, 1997; Schöfer, 1998; Sepkowitz, 1998; Calista, 2002). В одной из итальянских больниц после появления ВААРТ общее число ВИЧ-инфицированных с заболеваниями кожи сократилось на 40%; при этом доля больных с кожными инфекциями уменьшилась с 66 до 53%; с неинфекционными воспалительными болезнями — с 25 до 21%; однако доля больных с лекарственными реакциями выросла с 8 до 23% (Calista, 2002). Кожные побочные эффекты АРВ препаратов описаны в конце главы в Приложении 2.

Атипичное течение кожных болезней и устойчивость к терапии, которые очень часто наблюдались у больных с тяжелым иммунодефицитом до начала ВААРТ, сегодня стали редкостью. Сегодня они встречаются у больных, не получающих АРТ (Mirmirani, 2001). Кожные инфекции и воспалительные заболевания кожи сегодня сменились лекарственной сыпью, которую могут вызывать около двадцати имеющихся на сегодня АРВ препаратов. У некоторых больных восстановление иммунитета через 1-2 мес ВААРТ приводит к различным клиническим проявлениям, получившим название синдром восстановления иммунитета.

Лекарственная сыпь может быть пятнистой, пятнисто-папулезной, а также проявляться фолликулитом, крапивницей, токсическим эпидермальным некролизом (синдромом Лайелла) и другими поражениями кожи. Тяжелая, угрожающая жизни сыпь, например синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла, описаны в основном у больных, получавших комбинированное лечение зидовудином, диданозином, невирапином, индинавиром или ампренавиром. В 86% случаев такая сыпь появилась в первые 4 недели лечения (Rotunda, 2003). Менее тяжелые виды сыпи без поражения слизистых, образования волдырей и общих симптомов (кроме зуда) можно лечить антигистаминными средствами и глюкокортикоидами без отмены АРВ препарата. Особенно важно это у больных, у которых выбор АРВ препаратов уже ограничен лекарственной устойчивостью или тяжелыми побочными эффектами, например, токсичностью для костного мозга или полинейропатией. Больных, у которых лечение продолжают несмотря на сыпь, нужно тщательно наблюдать. Доза глюкокортикоидов не должна превышать 1 мг/кг/сут в пересчете на преднизон.

Волдыри, поражение слизистых и общие симптомы (реакция гиперчувствительности) служат абсолютными показаниями к отмене АРТ. Синдром Лайелла (например, вызванный эфавирензом или невирапином) и синдром гиперчувствительности (например, вызванный абакавиром) могут привести к смерти.

Перед тем, как назначить лечение кожной болезни, нужно тщательно проанализировать риск лекарственных взаимодействий с ВААРТ (см. гл. «Лекарственные взаимодействия», а также Mc Nicoll, 2004). Производные азолов, ретиноиды и препараты, в метаболизме которых участвует цитохром р450, часто взаимодействуют с АРВ препаратами.

Иммуносупрессивную терапию (в частности УФ или циклоспорин) следует ограничить тяжелыми аутоиммунными и некоторыми другими заболеваниями, и применять только при тщательном клиническом и лабораторном наблюдении. Светолечение и химиотерапия могут спровоцировать обострение вирусных инфекций, в частности опоясывающего лишая и герпеса, развитие эпителиальных опухолей и повышение концентрации ВИЧ в крови. Несмотря на это светолечение (УФ-В 311 нм) дает хорошие результаты у ВИЧ-инфицированных с тяжелым зудом, связанным с папулезными дерматозами или эозинофильным фолликулитом, не поддающимся другим видам лечения. На фоне ВААРТ светолечение не вызывает заметного ухудшения иммунного статуса.

Установить причину лекарственной сыпи бывает трудно, особенно если больной параллельно принимает препараты, не назначенные врачом. Следует расспросить больного, принимал ли он фитопрепараты, витамины, минеральные или пищевые добавки. Лекарственные реакции могут быть обусловлены сенсibili-

лизацией или токсичностью различных веществ (Witkowski, 2003). В литературе описаны случаи пищевой крапивницы, отека Квинке и сыпи (Gised, 1996).

Лечение саркомы Капоши зависит от ее клинических проявлений, иммунного статуса больного и других симптомов, обусловленных ВИЧ-инфекцией (см. гл. «Саркома Капоши»).

Заключение

Дерматологи должны знать проявления, диагностику и лечение кожных болезней, обусловленных ВИЧ-инфекцией. Эти знания необходимы также всем врачам, оказывающим помощь ВИЧ-инфицированным.

Поскольку АРТ назначается пожизненно и сопряжена с осложнениями, риском непереносимости препаратов, развития эпителиальных опухолей под действием УФ-излучения и онкогенных вирусов, рекомендуется, чтобы перед началом АРТ все больные получали консультацию дерматолога. Необходим полный осмотр кожи с особым вниманием к проявлениям ЗППП. Необходимо проконсультировать больного о способах защиты от солнечного излучения и кожных инфекций, в особенности при наличии ксероза, а также подчеркнуть необходимость придерживаться безопасных половых связей.

Несмотря на то, что с появлением ВААРТ оппортунистические инфекции стали встречаться реже, знание этих болезней и их адекватное лечение по-прежнему имеют большое клиническое значение. В странах, в которых ВААРТ не проводится, по-прежнему встречается полный спектр этих кожных болезней.

Важную роль играют дерматологические маркеры тяжелого приобретенного иммунодефицита (см. Приложение 1) (Schöfer, 1991), особенно когда у больного обнаруживается сразу несколько заболеваний. В отсутствие других причин иммунодефицита нужно настаивать, чтобы больной прошел тестирование на антитела к ВИЧ.

Сегодня особое внимание обращено к сифилису, так как он нередко сопутствует ВИЧ-инфекции. В Западной Европе заболеваемость сифилисом выросла в 4-10 раз за последние 4 года. Поскольку ВИЧ и *Treponema pallidum* передаются одними и теми же путями, каждый больной сифилисом должен пройти обследование на ВИЧ. При отрицательном результате нужно учесть возможность отсроченной сероконверсии и повторить исследование через 3 мес.

Приложение 1.

Самые частые кожные болезни у ВИЧ-инфицированных

Афтозно-язвенные поражения. У ВИЧ-инфицированных встречается не менее трех разных видов афтозно-язвенного поражения слизистой рта. Самый частый из них — афтозный стоматит, который может протекать по одному из трех типов. Чаще возникает одна или несколько болезненных язв диаметром 3–10 мм (малые афты). Они появляются на месте механических травм, как правило в преддверии рта; через несколько дней заживают самостоятельно. Реже встречаются афты диаметром более 1 см (большие афты), обычно они сохраняются несколько недель. Этиология и больших, и малых афт неизвестна (Rogers, 1997). Дифференцируют афты — особенно множественные и мелкие — с герпесом. Причиной больших язв при тяжелом иммунодефиците может быть цитомегаловирусная инфекция, как правило генерализованная. Третий вариант афтозных поражений — биполярный афтоз с поражением слизистых рта и половых органов. Биполярный афтоз — характерный симптом острой фазы ВИЧ-инфекции, а также болезни Бехчета. Существует гипотеза, что непосредственной причиной афтозного стоматита может быть ВИЧ (Kerr, 2003). Для лечения рецидивирующих афт применяют местные анестетики, а также глюкокортикоиды. При больших персистирующих афтах могут потребоваться местное лечение глюкокортикоидами или прием преднизона внутрь. При частых и болезненных рецидивах некоторые специалисты предлагают назначать иммуномодуляторы, например талидомид.

Волосистая лейкоплакия рта. Это клиническое проявление инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, которое встречается почти исключительно у больных с поздней стадией ВИЧ-инфекции, не получающих лечения. Репликация вируса в эпителии языка без лизиса клеток приводит к образованию характерных безболезненных белых бородавчатых бляшек, которые не снимаются шпателем. Диагноз ставится по клинической картине; характерный ранний симптом — параллельные белые или серые вертикальные ряды гиперкератоза на боковых поверхностях языка. Возможно одностороннее поражение, но как правило появляются несколько пятен на обеих сторонах языка. В дифференциальной диагностике важное место занимают другие лейкоплакии, красный плоский лишай слизистых и кандидоз полости рта (Patton, 2002; Cherry-Peppers, 2003). В трудных случаях для подтверждения диагноза проводят биопсию и цитологическое исследование. Поскольку волосистая лейкоплакия рта хорошо поддается лечению противовирусными препаратами (ацикловиром, ганцикловиром, фоскарнетом) (Walling, 2003), а противогрибковые средства эффекта не дают, лечение можно использовать для дифференциальной диагностики с кандидозом. Оба заболевания хорошо поддаются ВААРТ, и заболеваемость ими после появления ВААРТ существенно снизилась (Triantos, 1997; Ramirez-Amador, 2003).

Герпес. Герпес кожи и слизистых у ВИЧ-инфицированных встречается часто. Клиническая картина зависит от иммунного статуса больного: если клеточный иммунитет не нарушен, инфекция протекает в типичной локализации и проявляется зудом, эритемой и группами везикул, которые через несколько дней самостоятельно проходят без следа. У больных с поздней стадией ВИЧ-инфекции и тяжелым иммунодефицитом (число лимфоцитов $CD4 < 100 \text{ мкл}^{-1}$) появляются очень болезненные глубокие крупные язвы на половых органах и перианальной области, а также на лице и других частях тела (в частности, герпетический панариций). В этих случаях диагноз бывает трудно поставить, так как характерных сгруппированных везикул может не быть, вместо них возможны эрозии или язвы. Наряду с другими ЗППП герпес половых органов играет большую роль в распространении пандемии ВИЧ-инфекции. Герпетические язвы половых органов облегчают передачу ВИЧ при половых контактах по нескольким причинам: нарушается эпителиальный барьер, воспалительные цитокины стимулируют репродукцию ВИЧ и усиливают экспрессию клеточных рецепторов ВИЧ ($CD4$ и других) на поверхности иммунокомпетентных клеток (Jonsen, 2004; Celum, 2004; Steen, 2004; Solomon, 2003). (См. также главу «Оппортунистические инфекции»).

Дерматофитии. Дерматофитиями называют поражение кожи, волос и ногтей грибами-дерматофитами (в Западной Европе дерматофитии вызывают в основном грибы родов *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*). Дерматофитии широко распространены, существенной разницы в заболеваемости между ВИЧ-отрицательными и ВИЧ-положительными взрослыми нет. На заболеваемость влияют климат, профессия, одежда, участие в командных видах спорта. У гомосексуалистов распространенность дерматофитий составляет от 29 до 37% (Torssander, 1988; Schöfer, см. табл. 1).

Для дерматофитии характерны поверхностные шелушащиеся округлые или овальные бляшки, которые растут к периферии с образованием красного ободка и очищением в центре. В тропиках часто встречаются глубокие инфекции с разрушением тканей и образованием абсцесса, а в Европе и Северной Амери-

ке глубокие дерматофитии — редкость. По данным Torssander (1988 г.) у ВИЧ-инфицированных, не получавших ВААРТ, часто встречаются вызванные дерматофитами онихомикозы, которые плохо поддаются лечению. Ногти приобретают белый, желтый, зеленый или черный цвет, утолщаются и неправильно растут (ониходистрофия). Часто встречаются подногтевой гиперкератоз и онихолиз.

Иногда дерматофитийный онихомикоз приходится дифференцировать с псориазом, грибковым онихомикозом и травматическим поражением ногтей, для этого нужно выявить возбудителя с помощью исследования с гидроксидом калия и посева на среды для грибов. При микроскопии препарата, обработанного 10-15% раствором гидроксида калия, видны прозрачные гифы с перегородками (мицелий) и артроспоры. При посеве на среды Сабуро или Киммнга дифференцировать различные грибы можно по особенностям их роста.

При поверхностных грибковых инфекциях кожи наилучшие результаты дают местные противогрибковые средства широкого спектра действия, такие как циклопирокс или азолы, с нанесением 2 раза в сутки. При сильном воспалении лучше начинать с комбинации местных глюкокортикоидов курсом на 3-4 сут, чтобы быстро устранить неприятные ощущения. При глубоких инфекциях и поражении терминальных волос (дерматофития волосистой части головы, дерматофития бороды и усов) проводят системное лечение гризеофульвином (500-1000 мг/сут), тербинафином (250 мг/сут), флуконазолом (50 мг/сут) или итраконазолом (100-400 мг/сут) (Elewski, 2001; Millikan, 2001).

Для лечения онихомикозов есть несколько схем. Обычно назначают итраконазол и тербинафин: при поражении ногтей пальцев рук курс составляет 2 мес, при поражении ногтей пальцев ног — 3 мес. Можно назначать гризеофульвин курсом до 9 мес и дольше, до исчезновения признаков инфекции (Aly, 1996; Myskowski, 1997; Torssander, 1988). Если поражена только дистальная часть ногтевой пластины, рекомендуется во избежание лекарственных взаимодействий между противогрибковыми и антиретровирусными средствами назначать местное лечение противогрибковым лаком для ногтей, из которого препарат проникает в ноготь (см. главу «Описание препаратов»). Если требуется системное лечение, предпочтителен флуконазол, так как из всех перечисленных выше противогрибковых средств он вступает в наименьшие взаимодействия с препаратами, которые применяются у ВИЧ-инфицированных.

Зуд. Постоянный, нередко неутрачиваемый зуд — один из самых частых симптомов ВИЧ-инфекции. Он возникает у каждого третьего ВИЧ-инфицированного. Причина у большинства больных остается не известной, поэтому лечение только симптоматическое, к сожалению, нередко безрезультатное (Moses, 2003; Singh, 2003). Зуд у ВИЧ-инфицированных может быть осложнением инфекций. Так, причиной тяжелого зуда могут быть вирусные, бактериальные и грибковые инфекции (например фолликулит, вызванный *Malassezia furfur*) и чесотка. Кроме того, причиной зуда могут быть сухость кожи (ксероз), папуло-сквамозные дерматозы, лимфомы, почечная недостаточность и болезни печени. Кроме того, зуд (с сыпью или без) могут вызывать многие антиретровирусные и другие препараты, назначаемые ВИЧ-инфицированным.

Для подтверждения идиопатического зуда нужно исключить упомянутые выше кожные и системные заболевания. У больных, получающих ВААРТ, можно сменить схему терапии. Стандартное лечение — антигистаминные средства внутрь и глюкокортикоиды местно. При их неэффективности или при необходимости длительной системной терапии взамен этих средств или в дополнение к ним можно использовать светолечение (УФ-А-1, УФ-В-311 нм) или фотохимиотерапию (PUVA-терапию) (Smith, 1997; Gelfand, 2001; Zirwas, 2001; Singh, 2003). На фоне ВААРТ риск иммуносупрессорного действия ультрафиолета, по-видимому, не высок.

Кожные реакции при воспалительном синдроме восстановления иммунитета. ВААРТ восстанавливает иммунный ответ, обусловленный Т-хелперами типа 1, и ответ на кожные туберкулиновые пробы (Girardi, 2002). На фоне восстановления иммунитета недавно описаны случаи опоясывающего лишая, герпеса кожи и слизистых, микобактериальных инфекций, эозинофильного фолликулита, гранулемы инородного тела и саркоидоза с поражением кожи (Handa, 2001; Hirsch, 2004). Эти инфекционные и неинфекционные воспалительные кожные заболевания развиваются в период от нескольких дней до 3 мес от начала ВААРТ. Лечение зависит от тяжести симптоматики и включает антибиотики, стероидные и нестероидные противовоспалительные средства (подробнее см. раздел «Воспалительный синдром восстановления иммунитета»).

Контагиозный моллюск. Это доброкачественная вирусная инфекция кожи, которой чаще болеют дети; нередко она сочетается с атопическим дерматитом. Возбудитель — поксвирус. Характерны множественные папулы цвета неизменной кожи с типичным пупковидным вдавлением в центре. Диагноз обычно ставят по клинической картине. Через несколько недель или месяцев появляется воспалительная реак-

ция, после чего начинается самостоятельное заживление. У взрослых папулы обнаруживаются на половых органах и перианальной области (контагиозный моллюск относят к заболеваниям, передающимся половым путем) (Agromajor, 2002). У ВИЧ-инфицированных инфекция может протекать атипично. Спонтанное исчезновение высыпаний происходит редко, у большинства больных имеется большое количество элементов сыпи, типично поражение лица и шеи, которое без ВИЧ-инфекции встречается очень редко. Множественные элементы на лице — типичный признак тяжелых нарушений клеточного иммунитета (число лимфоцитов $CD4 < 100 \text{ мкл}^{-1}$; Schöfer, 1991; Schwartz, 1992). При иммунодефиците возможен не только экзофитный рост элементов контагиозного моллюска, но и эндофитный. Множественные элементы контагиозного моллюска следует дифференцировать с гематогенной диссеминацией криптококкоза, гистоплазмоза и кокцидиоидоза, которая обычно протекает с лихорадкой, головной болью, а в некоторых случаях и инфильтратами в легких. В этих случаях показаны биопсия кожи (с посевом на культуру клеток) и рентгенография грудной клетки. Единичный элемент контагиозного моллюска диаметром более 1 см и экзофитным ростом может быть принят за кератоакантому, плоскоклеточный и базальноклеточный рак кожи и простую бородавку.

Для лечения контагиозного моллюска применяют хирургическое удаление специальным пинцетом, электрокоагуляцию, выскабливание, а также криодеструкцию. Недавно хорошие результаты показали также фотодинамическая терапия с применением 5-аминолевулиновой кислоты (Moijn, 2003) и имиквимод (5% крем) (Hengge, 2000; Calista, 1999; Calista, 2000; Liota, 2000; Smith, 2002). Имиквимод наносится больным самостоятельно 3 раза в неделю (контагиозный моллюск не входит в число официально одобренных показаний к лечению имиквимодом). Воспаление (эритема через 3-4 недели местного лечения) указывает на начало иммунной реакции, которая через 6-8 недель приводит к полному излечению контагиозного моллюска.

Лимфомы кожи. Злокачественные В- и Т-клеточные лимфомы у ВИЧ-инфицированных встречаются редко (Beylot-Baggy, 1999; Biggar, 2001). В-клеточные лимфомы кожи обычно представляют собой красные и фиолетовые узлы, которые легко принять за саркому Капоши. Они могут напоминать персистирующую гематому или неспецифические безболезненные папулы. При любой опухоли кожи неясного генеза следует проводить биопсию.

Т-клеточные лимфомы кожи — редкие злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных. Распространенность среди 2149 ВИЧ-инфицированных, наблюдавшихся во Франкфурте-на-Майне, составила 0,06%. Первым проявлением бывают неспецифические экзематозные пятна (стадия I), при этом лимфома кожи обычно не распознается даже после нескольких биопсий, из-за нечеткости гистологической картины, в частности атипии клеток. Обычно ставится диагноз экзематозный дерматит. Первым клиническим проявлением Т-клеточной лимфомы кожи могут быть линейные пятна или небольшие инфильтраты, расположенные вдоль линий Лангера, указывающих направление максимальной растяжимости кожи, которые диагностируют как параспориоз (Munoz-Peres, 1999). На следующих стадиях — бляшечной (стадия II) и опухолевой (появление множественных опухолей, получивших название грибовидный микоз, стадия III) гистологический диагноз поставить проще. Biggar et al (2001) подсчитали, что относительный риск Т-клеточной лимфомы кожи у ВИЧ-инфицированных в 15 раз выше, чем у населения в целом. Как у ВИЧ-инфицированных, так и не инфицированных, лейкоэмическая стадия (синдром Сезари) характеризуется эритродермией, захватывающей ладони и подошвы. У темнокожих больных эритродермию с отсутствием гистологических признаков Т-клеточной лимфомы кожи следует дифференцировать с так называемым «синдромом псевдо-Сезари» (Picard-Dahan, 1996). На эритематозной и бляшечной стадиях эффективны местные препараты активных глюкокортикоидов (например, клобетазол). При солидных опухолях можно применять лучевую терапию (20-24 Гр) или фотодинамическую терапию (Raech, 2002). Распространенные, множественные опухоли и синдром Сезари лечат комбинацией ретиноидов и интерферонов или химиотерапией. Недавно описан случай спонтанной ремиссии $CD8$ -положительной псевдолимфомы кожи на фоне ВААРТ (Schartz, 2003).

Липодистрофия и метаболический синдром. см. гл. «Липодистрофический синдром».

Опоясывающий лишай. Опоясывающий лишай — ранний маркер приобретенного иммунодефицита при естественном течении ВИЧ-инфекции. Опоясывающий лишай возникает в результате реактивации латентной инфекции, вызванной вирусом varicella-zoster. Нередко он развивается за несколько лет до появления других оппортунистических инфекций. ВИЧ-инфекцию или другой вид приобретенного иммунодефицита следует заподозрить у больного с опоясывающим лишаем, если: 1) больному меньше 50 лет и у него нет других причин иммунодефицита, или 2) имеются атипичные клинические проявления, такие как поражение нескольких дерматомов или генерализованное распределение обычных, геморрагических

или некротических элементов сыпи. Латентная инфекция, вызванная вирусом *varicella-zoster*, может реактивироваться при синдроме восстановления иммунитета через несколько недель после начала ВААРТ (Tangsinmankong, 2004; Maurer, 2004). (См. также гл. «Опportunистические инфекции»).

Острая ВИЧ-экзантема. У 40-90% лиц, инфицированных ВИЧ-1, развивается острое лихорадочное мононуклеозоподобное заболевание с общими симптомами и сыпью (см. гл. «Острая фаза ВИЧ-инфекции»). Сыпь носит неспецифический характер, появляется через 1-3 недели после заражения ВИЧ и за несколько недель до сероконверсии. Сыпь пятнистая, появляется преимущественно на верхней половине туловища и состоит из отчетливых незудящих эритематозных пятен диаметром 0,5-1 см. Реже появляются кореподобная или краснушная сыпь и ладонно-подошвенная гиперкератическая экзема. При гистологическом исследовании выявляются неспецифические периваскулярные или интерстициальные инфильтраты в верхнем и среднем слоях дермы (Barnadas, 1997). Другой важный симптом — афты на слизистой рта, нередко в сочетании с эрозиями половых органов (биполярный афтоз) (Hulsebosch, 1990; Potras-Luque, 1998). Дифференциальная диагностика включает вирусные инфекции (вызванные вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом), марсельскую лихорадку (Segura, 2002), вторичный сифилис, лекарственную сыпь (Hecht, 2002; Daar, 2001) и болезнь Бехчета.

Остроконечные кондиломы. Остроконечные кондиломы — гиперкератические и бородавчатые папулы на половых органах и перианальной области, обусловленные передающимся половым путем вирусом папилломы человека (типов 6, 11, 16, 18 и др.). Распространенность остроконечных кондилом у ВИЧ-инфицированных очень высокая (17%) и зависит от числа половых партнеров. Остроконечные кондиломы в перианальной области и заднем проходе возникают после пассивных анальных половых сношений. Всем больным с остроконечными кондиломами нужно предлагать пройти исследование на ВИЧ, особенно, если у них есть другие факторы риска ВИЧ-инфекции.

В целом клиническая картина при остроконечных кондиломах при иммунодефиците такая же, как у больных с нормальным иммунитетом. Диагноз ставится по характерному виду очагов. Помимо остроконечных кондилом вирус папилломы человека вызывает также плоские бородавки, бовеноидный папулез, болезнь Боуэна и гигантскую кондилому Бушке-Левенштейна. У больных с иммунодефицитом повышен риск вызванных вирусом папилломы человека типа 16 бовеноидного папулеза и болезни Боуэна, которая сегодня считается раком заднепроходного канала *in situ* (к интраэпителиальным неоплазиям заднепроходного канала I-III степени относится также эритроплазия Кейра). Спонтанная ремиссия этих поражений наступает очень редко, а лечение часто бывает неэффективным (часто возникают рецидивы). Известно, что поражения половых органов и анальной области, вызванные онкогенными типами вируса папилломы человека (особенно типами 16 и 18), существенно повышают риск рака шейки матки, полового члена и заднепроходного канала (Palefsky, 1998). Вирус папилломы человека типов 16 и 18 immortalizes кератиноциты, подавляя гены-супрессоры опухолевого роста p53 и pRB. Бовеноидный папулез перерождается в рак редко, а болезнь Боуэна, которую относят к раку *in situ*, перерождается в инвазивный рак почти в 30% случаев. В отличие от саркомы Капоши и неходжкинских лимфом, заболеваемость и тяжесть которых при ВААРТ значительно снижаются, частота рака шейки матки и рака заднепроходного канала при ВААРТ не меняется. Заболеваемость этими опухолями продолжает расти. Всем ВИЧ-инфицированным, получающим ВААРТ, рекомендуется раз в 2-3 года проходить обследование на предмет дисплазии и рака заднепроходного канала — аналогично обследованию женщин на дисплазию и рак шейки матки (Papathanasiou, 2003). Обследование должно включать клинический осмотр, пробу с уксусной кислотой, кольпоскопию, проктоскопию, цитологическое исследование мазка по Папаниколау и, при необходимости, биопсию (Horster, 2003).

Обычно для лечения остроконечных кондилом применяют криодеструкцию, электрокоагуляцию, лазерную терапию (углекислотный или ИАГ-неодимовый лазер), деструкцию трихлоруксусной кислотой или подофиллотоксином. При дисплазии шейки матки, простаты и заднепроходного канала проводят хирургическое лечение с гистологическим исследованием иссеченных краев на предмет полноты удаления образования.

У всех методов деструкции есть недостатки. Поскольку вирус остается в кератиноцитах окружающей здоровой на вид ткани, возможны рецидивы. У лиц с нормальным иммунитетом рецидивы в течение 4 мес возникают в 50% случаев, а у больных иммунодефицитом — в 70% случаев. Лечение иммуномодуляторами (например системное или местное лечение интерферонами) приносит некоторое улучшение, однако результаты сильно зависят от используемой схемы терапии, а стоимость лечения очень высока. Интерферон местно (гель с интерфероном, 0,15 млн МЕ/г) эффективен только при маленьких кондиломах и только после предварительного хирургического лечения; он снижает частоту рецидивов примерно на 50%.

Иммуномодулятор имиквимод одобрен для лечения остроконечных кондилом в 1998 г. Как показал ряд контролируемых испытаний (Edwards, 1998; Gollnik, 2001; Cusini, 2004), лечение имиквимодом эффективно и безопасно, и дает самую низкую частоту рецидивов (6-13% у лиц с нормальным иммунитетом). Для лечения кондилом половых органов и перианальной области у больных иммунодефицитом и лечения рака *in situ* имиквимод не одобрен, однако уже есть несколько публикаций об успешном лечении этим препаратом остроконечных кондилом (Cusini, 2004), бовеноидного папулеза и болезни Боуэна у ВИЧ-инфицированных (Kreuter, 2004; Klencke, 2003; Cooley, 2003). Из противовирусных препаратов против вируса папилломы человека активен только цидофовир, однако опыт применения его у ВИЧ-инфицированных невелик (Snoeck, 2001).

Папулезные дерматозы. Сыпь может быть чисто папулезной (красные папулы диаметром 2-5 мм) или пятнисто-папулезной (стерильный эозинофильный пустулезный фолликулит Офуджи). Излюбленной локализации сыпи нет. Этиология папулезных дерматитов гетерогенна. По клинической картине и лабораторным данным (повышение уровня IgE, эозинофилия в крови и биоптатах кожи) эти дерматозы напоминают диффузный нейродермит у взрослых. Существует также гипотеза об аутоиммунной реакции на фолликулярные антигены (эозинофильный фолликулит; Fearfield 1999). Причинами папулезной сыпи может быть реакция гиперчувствительности на лекарственные препараты, микроорганизмы (вирусы, бактерии, грибы), паразитов и сапрофитов (*Sarcoptes scabiei*, *Demodex folliculorum*, *Pityrosporum ovale* и др.). Для постановки правильного диагноза нужно собрать подробный лекарственный анамнез и провести тщательные микробиологическое и гистологическое исследования (в том числе ШИК-реакцию).

Если сыпь вызвана микроорганизмами, по возможности следует лечить инфекцию. При эозинофильном пустулезном фолликулите Офуджи и папулезном дерматозе неизвестной этиологии лечение симптоматическое. В зависимости от клинической ситуации можно назначить антигистаминные средства, итраконазол (200 мг/сут курсом на 2 недели), изотретиноин, дапсон, умеренную PUVA-терапию или УФ-В (311 нм; самая эффективная терапия) или 5% перметриновый крем (Ellis, 2004). Есть данные об эффективности местного лечения такролимусом (0,1%) (Kawaguchi, 2004).

Паронихия и вросший ноготь. Вросший ноготь и паронихия (воспаление ногтевого валика) — хорошо известные осложнения сахарного диабета, которые также встречаются у больных, получающих бета-адреноблокаторы или ретиноиды. Некоторые случаи развиваются без видимых причин, иногда причиной бывает тесная обувь. Еще одна группа больных, у которых часто появляется вросший ноготь — это больные, получающие ВААРТ. Эти случаи приписывают ретиноидоподобным побочным эффектам некоторых АРВ препаратов, в том числе ламивудина и особенно индинавира. Чаще всего страдают ногти больших пальцев ног, но встречаются и поражения других пальцев ног и рук. Предпочтительный метод лечения — замена индинавира и ламивудина в составе ВААРТ на другие препараты. У нескольких наших пациентов это привело к полной ремиссии. Хирургические методы, в частности пластика по Эммерту или ее модификация по Ханнеке, должны использоваться только в тех случаях, когда замена схемы ВААРТ не приводит к ремиссии через 3-6 мес (Tosti, 1999; Alam, 1999; Garcia-Silva, 2002).

Псориаз. Псориазом болеет около 1% населения. Это аутоиммунное заболевание с полигенным наследованием и различной пенетрантностью. Физические факторы, например, трение кожи или ультрафиолетовое облучение, а также эндогенные факторы, например инфекции, лекарственные средства и стресс могут провоцировать обострения псориаза. У ВИЧ-инфицированных эти факторы могут спровоцировать первое проявление псориаза или его обострение. По данным литературы, заболеваемость псориазом составляет от 2,5% (Braun-Falco, 1988) до 4,9% (Schöfer, 1990). АРТ облегчает течение псориаза.

Типичная сыпь бывает хронической и стабильной, либо появляется внезапно в виде каплевидного псориаза. В атипичных случаях сыпь появляется на ладонях и подошвах, в паховой и подмышечных областях, и проявляется экссудативными, пустулезными элементами или эритродермией. Как правило тяжесть псориаза пропорциональна степени нарушения иммунитета. Считается, что спровоцировать обострение могут не только инфекции, но и лекарственные препараты. На поздней стадии ВИЧ-инфекции псориаз нередко становится генерализованным и очень устойчивым к лечению. В некоторых случаях, напротив, болезнь полностью проходит.

Типичная сыпь при псориазе состоит из четко отграниченных красных бляшек, покрытых серебристыми чешуйками. И клинически, и гистологически псориаз бывает трудно отличить от себорейного дерматита.

По возможности следует устранить провоцирующие факторы. При нарушении иммунитета лечение затрудняется. Нужно начать или скорректировать АРТ. При ограниченных высыпаниях можно использовать местное лечение глюкокортикоидами, дитранолом, агонистами кальция (кальципотриолом или таккальцитолом) или местными ретиноидами (тазаротеном). На волосистой части головы и ногтях можно

использовать местные глюкокортикоиды. При генерализованной или экссудативной сыпи обычно назначают препараты внутрь: ацитренин в дозе 25-75 мг/сут не оказывает иммунодепрессантного действия. Метотрексат и циклоспорин угнетают иммунитет и не рекомендуются, однако в некоторых случаях их назначают. Недавно описано успешное применение гидроксимочевины (Kumar, 2001). Хороший эффект при псориазе оказывает зидовудин, по-видимому, за счет улучшения иммунного статуса. При устойчивом псориазе хорошие результаты описаны при использовании экспериментальных методов лечения, в частности лечения циметидином (400 мг 4 раза в сутки).

Клиническая значимость иммуносупрессии вследствие светолечения не известна. Считается, что светолечение и PUVA-терапия не вызывают усиления иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных, и поэтому могут применяться (Akarapathanth, 1999; Schoppelrey, 1999). Эффективность этих методов такая же, как у больных без ВИЧ-инфекции. УФ-В-311 (УФ-В узкого спектра) хорошо переносится и дает неплохие результаты. При неэффективности этого вида лечения можно использовать PUVA-терапию — местно (крем или ванна с псораленами) или системно. Взаимодействия перечисленных выше препаратов для лечения псориаза с АРВ-препаратами не известны. Недавно для лечения псориаза было предложено несколько биопрепаратов, которые специфически взаимодействуют с некоторыми элементами воспалительной цепи при псориазе, в частности ФНО-альфа. К настоящему времени в литературе опубликованы лишь отдельные случаи применения этих препаратов у ВИЧ-инфицированных (Bartke, 2004).

Саркома Капоши. Это самое частое новообразование кожи и слизистых, обусловленное ВИЧ-инфекцией (см. гл. «Саркома Капоши»).

Себорейный дерматит. Среди населения в целом себорейным дерматитом болеют 3-5% молодых мужчин. Считается, что роль в патогенезе этого заболевания играет активно метаболизирующий жиры дрожжевой гриб *Malassezia furfur* (другое название — *Pityrosporum ovale*). Большее значение имеет не плотность колонизации, а подтип гриба. У ВИЧ-инфицированных частота себорейного дерматита составляет 20-60% в зависимости от иммунного статуса. Впервые развившийся себорейный дерматит или обострение легкого себорейного дерматита у больного с установленной ВИЧ-инфекцией может свидетельствовать о переходе бессимптомной фазы ВИЧ-инфекции в клинически выраженную (Ippolito, 2000). Участки кожи, богатые сальными железами, такие как волосистая часть головы, лоб, брови, носогубные складки, область над грудиной и между лопатками, наружный слуховой проход и заушная область покрываются желтоватыми жирными чешуйками и корками на бляшках от умеренно до ярко красного цвета. Возможен локальный зуд.

Обычно диагноз легко поставить по клинической картине. Возможны затруднения с дифференциальным клиническим и гистологическим диагнозом с псориазом. По началу заболевание может напоминать зудящие дерматозы, например аллергический контактный дерматит и диффузный нейродермит.

Поскольку в патогенезе играет роль *Malassezia furfur*, назначают местные противогрибковые препараты, какие как крем с кетоконазолом, другие местные имидазолы или триазолы, либо вместо них — метронидазол, дисульфид селена, низкие дозы дитранола или кремы с сукцинатом лития либо сульфатом цинка. На волосистой части головы используют противогрибковые шампуни, содержащие пиритион цинка или деготь. В тяжелых случаях назначают противогрибковые препараты внутрь: кетоконазол (1 x 200 мг/сут), итраконазол (1 x 100 мг/сут) или тербинафин (250 мг/сут).

Синдром Рейтера. Синдром Рейтера считается разновидностью псориаза, которая встречается у носителей антигена HLA B27. Это редкое хроническое рецидивирующее заболевание встречается в основном у молодых мужчин, причем у ВИЧ-инфицированных мужчин чаще (0,6-6%; Кауе, 1989).

Классическая картина состоит из триады симптомов: уретрита (стерильное желтое отделяемое из мочеиспускательного канала), конъюнктивита (серозного или гнойного) и артрита (чаще страдают коленные, голеностопные и крестцово-подвздошные суставы; артрит сопровождается болью и приводит к нарушениям подвижности). Эта триада симптомов обнаруживается примерно у 30% больных. Иногда появляются также общие симптомы (приступы лихорадки, недомогание, лейкоцитоз, повышение СОЭ). Из поражений кожи характерны эритема и пустулы со стерильным содержимым на ладонях и подошвах, с последующим гиперкератозом, шелушением и экссудативными элементами (бленнорейная кератодермия). Встречается также цирцинарный баланит — на головке полового члена появляются пятна, а вскоре на их месте образуются поверхностные влажные безболезненные язвы с приподнятыми краями; если крайняя плоть обрезана, они подсыхают и покрываются коркой.

Диагноз ставят при сочетании типичного артрита с одним или более упомянутых выше симптомов. Лабораторными методами исключают гонорею и хламидиоз. При псориатическом артрите должны быть симптомы псориаза (изменения ногтей) и отсутствие лихорадки.

Лечение начинают с симптоматических средств — НПВС или глюкокортикоидов (последние назначают в высоких дозах коротким курсом — пульс-терапия). Также эффективен ацитретин (25–75 мг/сут) в сочетании с местными фторированными глюкокортикоидами. Хорошие результаты может дать лечение сульфасалазином. Есть данные о лечении артрита препаратами золота внутрь. Есть сообщение об успешном лечении синдрома Рейтера у ВИЧ-инфицированного инфликсимабом, при этом повышения вирусной нагрузки не произошло (Gaylis, 2003).

Сифилис. В целом у ВИЧ-инфицированных сифилис протекает так же, как у лиц с нормальным иммунитетом. У некоторых больных клиническая и серологическая диагностика, а также лечение затрудняются из-за атипичных проявлений. При первичном сифилисе развиваются болезненные язвы в анальной области и на слизистой рта. Иногда твердый шанкр сохраняется вплоть до появления симптомов вторичного сифилиса — сыпи или генерализованной лимфаденопатии. При вторичном сифилисе сифилиды могут изъязвляться и покрываться толстыми корками (сифилитическая рупия), сопровождаясь высокой лихорадкой и сильным недомоганием. Эта, в целом редкая, форма сифилиса («злокачественный сифилис») встречается у 7% больных сифилисом ВИЧ-инфицированных. Кроме того, описаны случаи раннего развития нейросифилиса и очень короткий латентный период до появления симптомов третичного сифилиса. Отчасти нейросифилис объясняется нарушением гематоэнцефалического барьера и неспособностью бензатинбензилпенициллина предотвратить нейросифилис у этих больных. Серодиагностика сифилиса затрудняется ложноотрицательными результатами и персистирующими антителами, особенно у больных с повторным сифилисом и тяжелым иммунодефицитом. Поэтому при любых клинических проявлениях, при которых можно подозревать сифилис, рекомендуется применять методы прямого выявления *T. pallidum* (микроскопия в темном поле, прямая иммунофлюоресценция отделяемого или биоптатов).

Препаратом выбора для лечения всех стадий сифилиса уже 60 лет остается пенициллин. Хотя у *T. pallidum* появилась некоторая устойчивость к макролидам (эритромицину и азитромицину), чувствительность к пенициллину сохраняется в полной мере. По рекомендациям CDC, ВОЗ и Германского общества по борьбе с ЗППП, лечение сифилиса у ВИЧ-инфицированных следует проводить по общей схеме. В то же время, не рекомендуется назначать бензатинбензилпенициллин больным, у которых не исключен ранний нейросифилис. Если подозревается нейросифилис, а больной отказывается от люмбальной пункции, назначают бензилпенициллин в высокой дозе (6х5 млн ед или 3х10 млн ед в/в в течение 2 недель (при раннем сифилисе) или 3 недель (при позднем сифилисе). Цефтриаксон, 1 г/сут в/м в течение 10 сут широко используется, но официально не одобрен.

Стандартные схемы при раннем сифилисе (первичном и раннем вторичном давностью до одного года после заражения) — прокаинбензилпенициллин 1,2 млн ед/сут в/м в течение 14 сут или бензатинбензилпенициллин 2,4 млн ед в/м однократно в виде мелких инъекций в разные области.

При позднем сифилисе (любая стадия заболевания давностью более года после заражения или сифилис неизвестной давности, за исключением нейросифилиса) проводят такое же лечение, как при раннем сифилисе, но вместо 2 недель 3 недели. (Подробнее о сифилисе у ВИЧ-инфицированных см главу «ВИЧ-инфекция и ЗППП»). Для оценки эффективности лечения клиническое и серологическое исследования повторяют через 3, 6, 9, 12 и 24 мес после окончания лечения.

Сухость кожи (ксероз). Сухость кожи — очень частое осложнение любого иммунодефицита. До появления ВААРТ мы наблюдали сухость кожи у каждого третьего ВИЧ-инфицированного (см. табл. 1). Характерны жалобы на сухость кожи и зуд, усиливающийся при любом внешнем воздействии. В целом картина очень напоминает диффузный нейродермит (Rudikoff, 2002), со временем может развиваться приобретенный ихтиоз. После появления ВААРТ сухость кожи у ВИЧ-инфицированных стала встречаться реже, но еще наблюдается у больных, получающих индинавир (Garcia-Silva, 2000). Несколько лет назад мы обнаружили, что жировая пленка на поверхности кожи при ВИЧ-инфекции отличается от нормальной по составу, но не по количеству (C. Semrau: неопубликованные данные, материалы диссертации).

При сухости кожи назначают смягчающие средства, содержащие 5–10% мочевины или 3–4% молочной кислоты, и декспантенол. Душ рекомендуется принимать не чаще одного раза в день или через день, 1–2 раза в неделю рекомендуются ванны с добавлением масел. При тяжелом воспалении или трещинах кожи (сухой экземе) хорошее симптоматическое действие оказывают местные глюкокортикоиды класса 3 или 4. Их не следует применять более 3–5 суток.

Фолликулит. Фолликулит — это воспаление волосяных фолликулов с образованием пустул, папул и папул на отечном основании с поражением проксимальных отделов конечностей и верхней половины туловища. Причинами фолликулита могут быть *Staphylococcus spp.*, *Malassezia furfur*, *Demodex folliculorum* и лекарственные средства, в частности индинавир. Лечение назначают в зависимости от этиологии, при необходимости для выявления возбудителя сыпи проводят бактериологическое или гистологическое исследование очагов. Иногда требуются антимикробные препараты, активные против *Staphylococcus spp.* и *Malassezia furfur* или замена АРВ препаратов. При сильном зуде эффективны дапсон (DADPS), 10% кротамитоновый крем или мазь с полидоканолом, а также низкие дозы ультрафиолетового облучения (311 нм) (Holmes, 2001; Simpson-Dent, 1999). Установлено, что при зудящем эозинофильном фолликулите у больных, которые ранее не получали АРВ препаратов, с началом ВААРТ состояние значительно улучшается.

Чесотка. Чесотка встречается повсеместно, распространенность в зависимости от социально-экономических условий колеблется от <1 до 30%. Для чесотки характерен сильный зуд, особенно по ночам. В целом, клиническая картина такая же, как у не инфицированных ВИЧ. В межпальцевых промежутках, на ладонной поверхности запястий, на молочных железах, подмышечных и околопупочной областях, теле полового члена можно обнаружить тонкие красные чесоточные ходы (прямые или S-образной формы). На конце хода возможны небольшая папула или везикула. При расчесах и вторичных инфекциях различить ходы бывает трудно. Иногда развивается генерализованный зудящий дерматит. Обычно в паху и на половых органах обнаруживаются красно-коричневые зудящие узелки. Даже при успешном лечении они могут сохраняться по несколько месяцев.

При тяжелых нарушениях клеточного иммунитета встречается корковая, или норвежская чесотка. Помимо ВИЧ-инфицированных она встречается также у лиц с тяжелыми физическими и психическими заболеваниями. В течение нескольких недель или месяцев элементы сыпи покрываются грязно-серыми чешуйками и корками, при этом поражаются обширные участки кожи, и элементы могут быть приняты за псориаз. Больные норвежской чесоткой очень заразны, чешуйки содержат огромное количество клещей — до 10 000 в 1 г ткани, что во много раз выше, чем у больных с обычной формой чесотки. Чесотку следует заподозрить при наличии упорного нестихающего зуда в анамнезе. Диагноз ставится по клинической картине и подтверждается в ходе микроскопического исследования, когда в чешуйках кожи выявляются клещи, их яйца или экскременты. Самку клеща можно обнаружить в биоптате рогового слоя кожи.

Лечение заключается в однократном нанесении 5% перметринового крема на все тело от подбородка до пальцев ног (обычно на лицо препарат не наносят), через 8 ч препарат смывают под душем. При норвежской чесотке в течение нескольких дней наносят салициловые мази для удаления чешуек и корок и повторяют лечение перметрином через 3–4 дня. Вместо перметрина можно использовать линдан, бензилбензоат, пиретрины и аллетрин/пиперонилбутоксид, которые наносят в течение 3 сут. Важно одновременно лечить всех контактных лиц. Больной ежедневно должен менять постельное белье. В зависимости от тяжести поражений может потребоваться повторное лечение через неделю. При тяжелом иммунодефиците следует обрабатывать и волосистую часть головы.

При поражении более 50% поверхности тела или нескольких рецидивах рекомендуется сочетать местное лечение кератолитическими и противоклещевыми средствами с системным лечением ивермектином. Очень важны гигиенические мероприятия, направленные на предупреждение передачи инфекции контактирующим лицам. Обычно достаточно однократного приема 2 таблеток ивермектина по 6 мг (приемная доза 200 мкг/кг). Для лечения чесотки ивермектин не одобрен. Осложнений такого лечения у ВИЧ-инфицированных не описано (Dourmishev, 1998).

Приложение 2.

Поражения кожи и слизистых, обусловленные антиретровирусными препаратами

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

Зидовудин (Ретровир™). Лекарственная сыпь (6%), обычно пятнистая, в редких случаях тяжелая — полиморфная эритема и синдром Стивенса-Джонсона, линейная пигментация ногтей, пигментация и высыпания по типу красного плоского лишая на слизистых, васкулит, крапивница, зуд, гипергидроз (5-19%), язвы языка.

Диданозин (Видекс™). Лекарственная сыпь и зуд (4%), полиморфная эритема, сухость во рту (30%), эозинофильный фолликулит Офуджи.

Зальцитабин (Хивид™). Язвы во рту (часто); сыпь, эритродермия, крапивница, отек Квинке (при стандартных схемах лечения возникают редко). При лечении высокими дозами: дозозависимая лекарственная сыпь (до 70% случаев), пятнисто-папулезная лекарственная сыпь — обычно появляется на девятые сутки (± 2 дня) и самостоятельно исчезает без прекращения лечения.

Ставудин (Зерит™). Лекарственная сыпь и лихорадка.

Ламивудин (Эпивир™). Сыпь, васкулит, фотосенсибилизация, линейная пигментация ногтей, выпадение волос, паронихия, выросший ноготь.

Эмтрицитабин (Эмтрива™). Сыпь (особенно в комбинации с диданозином и эфавирензем, 10 %), причина не ясна.

Абакавир (Зиаген™). Пятнисто-папулезная сыпь, синдром гиперчувствительности (5%) через 9 сут (3-42 сут), обычно сочетается с дыхательными нарушениями, тошнотой и рвотой, а также повышением активности печеночных аминотрансфераз. При подозрении на синдром гиперчувствительности нужно немедленно отменить лечение (Clay, 2002). Возобновление приема абакавира противопоказано (возможны тяжелые реакции с летальным исходом). Подробнее о реакции гиперчувствительности на абакавир см. раздел «Описание препаратов».

Тенофовир (Вирид™). Сыпь (редко).

2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

Невирапин (Вирамун™). Часто возникает лекарственная сыпь (33%), тяжелые реакции 6% (обычно в первые 6 недель лечения), синдром Стивенса-Джонсона (0,5 %), описаны случаи синдрома Лайелла. Сыпь возникает реже (22%), если лечение начинают с низких доз препарата. Профилактика цетиризином не эффективна (Launay, 2004). Лечение приходится прекращать в 3-5% случаев. Причины: тяжелые кожные реакции, сыпь с лихорадкой + конъюнктивит, боль в конечностях, менингит, эозинофилия (синдром DRESS = Drug rash, eosinophilia, systemic symptoms — лекарственная сыпь, эозинофилия, общие симптомы; Bourezane, 1998; Lanzafame, 2001), иногда — диффузное облысение. У женщин сыпь появляется в 7 раз чаще, чем у мужчин и в 3,5 раза чаще требует отмены лечения (Bersoff-Matcha, 2001). В отчете фирмы-изготовителя (Boehringer Ingelheim, февраль 2004 г.) сказано, что осложнения развиваются в основном в первые 6 недель лечения (до 18 мес). В течение этого периода часто возникают гепатотоксические реакции с повышением активности аминотрансфераз и сыпью. Особенно высок риск у больных с числом лимфоцитов $CD4 > 250 \text{ мкл}^{-1}$, особенно у женщин старше 40 лет.

Делавирдин (Рескриптор™). Пятнисто-папулезная или эритематозная сыпь, с зудом или без — до 50% случаев, появляется через 2-3 недели от начала лечения и локализуется в основном на туловище и плечах. Легкая неосложненная сыпь может пройти самостоятельно, не требуя отмены лечения.

Эфавиренз (Сустива™). Часто появляется пятнистая сыпь или крапивница (11%). Легкая сыпь может пройти самостоятельно без отмены лечения. При появлении осложнений лечение следует прекратить.

3. Ингибиторы протеазы

Саквинавир (Инвираз™, Фортоваза™). Афты на слизистой рта (6%), хейлит, сыпь (4%), редко синдром Стивенса-Джонсона, буллезная сыпь, папулезный зудящий фолликулит (1%).

Ритонавир (Норвир™). Сыпь (0,9-2,6%), папулезный зудящий фолликулит (8%), околоротовая парестезия (25%).

Индинавир (Криксиван™). У многих больных развивается ксероз с выраженной сухостью кожи, слизистых рта и глаз. Часто появляется папулезная сыпь и сильный зуд, в особенности на боковых частях плеч, верхней части туловища и латеральных сторонах шеи. Дифференциальный диагноз включает папулезный зудящий фолликулит. Паронихия (по типу пиогенной гранулемы) и вросший ноготь, легкое диффузное выпадение волос (12%), тяжелое генерализованное облысение с потерей терминальных и пушковых волос (1-2%). У больных гемофилией — гематомы и гемартроз. Липодистрофия (отложение жира на животе, «бычий горб», атрофия жировой ткани на лице и др.), метаболический синдром и бессимптомная гипербилирубинемия.

Нелфинавир (Вирасепт™). Сыпь (не часто).

Ампренавир (Агенераза™). Сыпь (3%, в большинстве случаев появляется в течение первых двух недель лечения (Pedneault, 2000); околоротовая парестезия.

Атазанавир (Реатаз™). Экзантема (Goldsmith, 2003), гипербилирубинемия, в некоторых случаях с желтухой кожи и склер (Ogtrick, 2004).

Лопинавир/ритонавир (Калетра™). Сыпь (нечасто). Липодистрофия.

4. Ингибиторы слияния

Энфувиртид (Фузеон™). Покраснение и уплотнение в местах инъекций (96%, почти всегда), сыпь < 1% (Ball, 2003).

Литература

1. Agan BK, Dolan MJ. Laboratory diagnosis of Bartonella infections. Clin Lab Med 2002; 22: 937-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=12489289>
16. Agromayor M, Ortiz P, Lopez-Esteban JL et al. Molecular epidemiology of molluscum contagiosum virus and analysis of the host-serum antibody response in Spanish HIV-negative patients. J Med Virol 2002; 66:151-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282318>
17. Akaraphanth R, Lim HW. HIV, UV and immunosuppression. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1999; 15:28-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=9990666>
18. Alam M, Scher RK. Indinavir-related recurrent paronychia and ingrown toenails. Cutis 1999; 64:277-8.
19. Alberici F, Pagani L, Ratti G, Viale P. Ivermectin alone or in combination with benzyl benzoate in the treatment of human immunodeficiency virus-associated scabies. Br J Dermatol 2000; 142:969-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=10809857>
20. Aly R, Berger T. Common superficial fungal infections in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996; Suppl 2: S128-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=8722840>
21. Aweeka F, Trapnell C, Chernoff M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of thalidomide in HIV patients treated for oral aphthous ulcers: ACTG protocol 251. AIDS Clinical Trials Group. J Clin Pharmacol 2001; 41:1091-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11583477>
22. Ball RA, Kinchelow T; ISR Substudy Group. Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. J Am Acad Dermatol 2003; 49:826-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=14576660>
23. Barkwell R, Shields S. Deaths associated with ivermectin treatment of scabies. Lancet 1997; 349:1144-5.
24. Barnadas MA, Alegre M, Baselga E et al. Histopathological changes of primary HIV infection. Description of three cases and review of the literature. J Cutan Pathol 1997; 24:507-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=9331897>
25. Bartke U, Venten I, Kreuter A et al. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab. Br J Dermatol. 2004; 150:784-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15099388>
26. Basarab T, Jones RR. HIV-associated eosinophilic folliculitis: case report and review of the literature. Br J Dermatol 1996; 134:499-503. <http://amedeo.com/lit.php?id=8731676>
27. Berger TG. Dermatological care in the AIDS patient. In: Sande MA, Volberding PA (Hrsg.) The Medical Management of AIDS. 5. Auflage 1997, Saunders, S. 159-68.
28. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA et al. Sex differences in nevirapine rash. Clin Infect Dis 2001; 32:124-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11118391>
29. Beylot-Barry M, Vergier B, Masquelier B, et al. The Spectrum of cutaneous lymphomas in HIV infection: a study of 21 cases. Am J Surg Pathol 1999; 23:1208-16. <http://amedeo.com/lit.php?id=10524521>
30. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch Dermatol 2001; 137:765-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=11405768>
31. Biggar RJ, Engels EA, Frisch M, Goedert JJ; AIDS Cancer Match Registry Study Group. Risk of T-cell lymphomas in persons with AIDS. J AIDS 2001; 26:371-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11317081>
32. Blanche P. Acitretin and AIDS-related Reiter's disease. Clin Exp Rheumatol 1999; 17:105-6.
33. Bourezane Y, Salard D, Hoen B et al. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. Clin Infect Dis 1998; 27:1321-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=9827291>
34. Braun-Falco O, Fröschl M, Gürtler L, et al. Dermato-venerologische Erkrankungen als Indikatoren für Diagnose und Prognose der HIV-Infektion. Münch Med Wschr 1988; 130:331-6.
35. Buccheri L et al. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection Arch Dermatol 1997; 133:711-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=9197824>
36. Buffet M, Dupin, N. Current treatments for scabies. Fundam Clin Pharmacol 2003; 17:217-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=12667233>

37. Calista D, Boschini A, Landi G. Resolution of disseminated molluscum contagiosum with Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) in patients with AIDS. *Eur J Dermatol* 1999; 9:211-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=10210787>
38. Calista D, Morri M, Stagno A, Boschini A. Changing morbidity of cutaneous diseases in patients with HIV after the introduction of highly active antiretroviral therapy including a protease inhibitor. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3:59-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=11817969>
39. Calista D. Topical cidofovir for severe cutaneous human papillomavirus and molluscum contagiosum infections in patients with HIV/AIDS. A pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14:484-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11444271>
40. Celum CL. The interaction between herpes simplex virus and human immunodeficiency virus. *Herpes* 2004; Suppl 1:36A-45A. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115628>
41. Chang E, Absar N, Beall G. Prevention of recurrent herpes simplex virus (HSV) infections in HIV-infected persons. *AIDS Patient Care* 1995; 9:252-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11361407>
42. Cherry-Peppers G, Daniels CO, Meeks V et al. Oral manifestations in the era of HAART. *J Natl Med Assoc* 2003; 95(2 Suppl 2):21S-32S. <http://amedeo.com/lit.php?id=12656429>
43. Clay PG, Rathbun RC, Slater LN. Management protocol for abacavir-related hypersensitivity reaction. *Ann Pharmacother* 2000; 34:247-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10676833>
44. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clin Ther* 2002; 24:1502-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=12462283>
45. Cockerell CJ. Bacillary angiomatosis and related diseases caused by *Rochalimaea*. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:783-90.
46. Cooley TP. Non-AIDS-defining cancer in HIV-infected people. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17:889-99. <http://amedeo.com/lit.php?id=12852661>
47. Corbett EL et al. Crusted ("Norwegian") scabies in a specialist HIV unit: successful use of ivermectin and failure to prevent nosocomial transmission. *Genitourin Med* 1996; 72: 115-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=8698358>
48. Costner M, Cockerell CJ. The changing spectrum of the cutaneous manifestations of HIV disease. *Arch Dermatol* 1998; 134:1290-92.
49. Cusini M, Salmaso F, Zerbini R et al. 5% Imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy. *Int J STD AIDS* 2004; 15:17-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=14769165>
50. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Primary HIV Infection Recruitment Network. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 2001; 134:25-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11187417>
51. Danby FW, Maddin WS, Margesson LJ, Rosenthal D. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:1008-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=8245236>
52. Disla E et al. Improvement in CD 4 lymphocyte count in HIV-Reiter's syndrome after treatment with sulfasalazine. *J Rheumatol* 1994; 21:662-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=7913502>
53. Diz Dios P, Scully C. Adverse effects of antiretroviral therapy: focus on orofacial effects. *Expert Opin Drug Saf* 2002; 1:307-17. <http://amedeo.com/lit.php?id=12904130>
54. Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with HIV type-1 infection. *Am J Med*. 20 2001; 110:605-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11382367>
55. Dourmishev A, Serafimova A, Dourmishev L. Efficacy and tolerance of oral ivermectin in scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11:247-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=9883437>
56. Edwards L et al. Self administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134:25-30
57. Elewski B, Smith S. The safety and efficacy of terbinafine in patients with diabetes and patients who are HIV positive. *Cutis* 2001; 68 (1 Suppl):23-9.
58. Ellis E, Scheinfeld N. Eosinophilic pustular folliculitis: a comprehensive review of treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5:189-97. <http://amedeo.com/lit.php?id=15186198>
59. Farthing CF, Brown SE, Staughton RC. A colour atlas of AIDS and HIV Disease (2nd edition). Editiones Roche, Basel 1989.
60. Fearfield LA, Rowe A, Francis N, Bunker CB, Staughton RC. Itchy folliculitis and HIV infection: clinicopathological and immunological features, pathogenesis and treatment. *Br J Dermatol* 1999; 141:3-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=10417509>
61. Fontes V, Machel L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:1365-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12536172>
62. Frean J, Arndt S, Spencer D. High rate of *Bartonella henselae* infection in HIV-positive outpatients in Johannesburg, South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96:549-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=12474487>
63. Friedman-Kien AE, Saltzman BR. Clinical manifestations of classical, epidemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:1237-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=2193952>
64. Friedman-Kien AE. Color Atlas of AIDS, 1989 (W.B. Saunders Co.)
65. Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5:468-71.
66. Funnys AS, Akhtar AJ. Syphilis and HIV co-infection. *J Natl Med Assoc* 2003; 95:363-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=12793793>
67. Garbe C, Husak R., Orfanos CE. HIV-assozierte Dermatosen und ihre Prävalenz bei 456 HIV-Infizierten. *Hautarzt* 1994; 45:623-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7960770>
68. Garcia-Silva J, Almagro M, Juega J, et al. Protease inhibitor-related paronychia, ingrown toenails, desquamative cheilitis and cutaneous xerosis. *AIDS* 2000; 14:1289-1291.
69. Garcia-Silva J, Almagro M, Pena-Penabad C, Fonseca E. Indinavir-induced retinoid-like effects: incidence, clinical features and management. *Drug Saf* 2002; 25:993-1003. <http://amedeo.com/lit.php?id=12408731>
70. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003; 30:407-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=12563704>
71. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003; 30:407-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=12563704>
72. Gelfand JM, Rudikoff D. Evaluation and treatment of itching in HIV-infected patients. *Mt Sinai J Med* 2001; 68:298-308. <http://amedeo.com/lit.php?id=11514917>
73. Geophagen M, Pierre R, Evans-Gilbert T, Rodriguez B, Christie CD. Tuberculosis, chickenpox and scabies outbreaks in an orphanage for children with HIV/AIDS in Jamaica. *West Indian Med J* 2004; 53:346-351.
74. Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV-infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. *IDS* 2002; 16:1976-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12351964>

75. GISED. Cutaneous reactions to alimentary tract medications: results of a seven-year surveillance program and review of the literature. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED). *Dermatology* 1996; 193:11-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8864611>
76. Goldsmith DR, Perry CM. Atazanavir. *Drugs* 2003; 63:1679-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12904086>
77. Goldstein SM. Advances in the treatment of superficial candida infections. *Semin Dermatol.* 1993; 12:315-30
78. Gollnik H et al. Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 22-8
79. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman DO. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *N Engl J Med* 1981; 305:1425-1431. <http://amedeo.com/lit.php?id=6272109>
80. Greenspan D, Shirlaw PJ. Management of the oral mucosal lesions seen in association with HIV infection. *Oral Dis* 1997; 3 Suppl 1:S229-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=9456695>
81. Gupta AK, Nicol KA. Seborrheic dermatitis of the scalp: etiology and treatment. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:155-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15098970>
82. Hagedorn H-J, MIQ. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Heft 16: Syphilis. Urban & Fischer, München, Jena, 2001.
83. Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15:430-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11763384>
84. Hartmann M, Petzoldt D. Lipodystrophie-Syndrom bei HIV-Infektion. *Hautarzt* 2000; 51:159-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=10789076>
85. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16:1119-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004270>
86. Hengge UR, Esser S, Schultewolter T, Behrendt C, Meyer T, Stockfleth E, Goos M. Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. *Br J Dermatol* 2000; 143:1026-31.
87. Herranz P, Arribas JR, Navarro A, et al. Successful treatment of aphthous ulcerations in AIDS patients using topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Br J Dermatol* 2000; 142:171-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10651717>
88. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1159-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095223>
89. Holmes RB, Martins C, Horn T. The histopathology of folliculitis in HIV-infected patients. *J Cutan Pathol* 2001; 29:93-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12150139>
90. Horster S, Thoma-Greber E, Siebeck M, Bogner JR. Is anal carcinoma a HAART-related problem? *Eur J Med Res* 2003; 8:142-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12765859>
91. Hulsebosch HJ, Claessen FA, van Ginkel CJ et al. Human immunodeficiency virus exanthem. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:483-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=2120292>
92. Ippolito F, Passi S, Di Carlo A. Is seborrheic dermatitis a clinical marker of HIV-disease? *Minerva Ginecol* 2000; 52:54-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11526689>
93. Jonsson MK, Wahren B. Sexually transmitted herpes simplex viruses. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:93-101. <http://amedeo.com/lit.php?id=15061661>
94. Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Kondo S. Successful treatment of eosinophilic pustular folliculitis with topical tacrolimus. *Int J Dermatol* 2004; 43: 608-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=1530419>
95. Kaye BR. Rheumatologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1989;111:158-67. <http://amedeo.com/lit.php?id=2662849>
96. Kerr AR, Ship JA. Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4:669-80 <http://amedeo.com/lit.php?id=14507229>
97. Klencke BJ, Palefsky JM. Anal cancer: an HIV-associated cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17:859-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=12852659>
98. Koehler JE, Sanchez MA, Tye S et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:559-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=12905141>
99. Kreuter A, Hochdorfer B, Stucker M et al. Treatment of anal intraepithelial neoplasia in patients with acquired HIV with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50:980-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=15153912>
100. Kreuter A, Schugt I, Hartmann M et al. Dermatological diseases and signs of HIV infection. *Eur J Med Res* 2002;7:57-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=11891145>
101. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Rediscovering hydrxyurea: its role in recalcitrant psoriasis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 530-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11703528>
102. Lanzafame M, Rovere P, De Checchi G et al. Hypersensitivity syndrome (DRESS) and meningoencephalitis associated with nevirapine therapy. *Scand J Infect Dis* 2001, 33:475-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11450872>
103. Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al.; Viramune-Zyrtec Study Group. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2004; 38:66-72.
104. Lim et al. UVB phototherapy is an effective treatment for pruritus in patients infected with HIV. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:414-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9308556>
105. Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. *J Cutan Med Surg* 2000; 4:76-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=11179929>
106. Lowhagen GB, Bergbrant IM, Bergstrom T, Ryd W, Voog E. PCR detection of Epstein-Barr virus, herpes simplex virus and human papillomavirus from the anal mucosa in HIV-seropositive and HIV-seronegative homosexual men. *Int J STD AIDS.* 1999, 10:615-8.
107. Maguina C, Gotuzzo E. Bartonellosis. New and old. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:1-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=10738670>
108. Manzione CR, Nadal SR, Calore EE. Postoperative follow-up of anal condylomata acuminata in HIV-positive patients. *Dis Colon Rectum.* 2003; 46:1358-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=14530675>
109. Maurer T, Rodrigues LK, Ameli N et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on dermatologic disease in a longitudinal study of HIV type 1-infected women. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:579-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=14765353>
110. McNicholl IR. Drug Interactions Among the Antiretrovirals. *Curr Infect Dis Rep.* 2004; 6:159-162. <http://amedeo.com/lit.php?id=15023279>
111. Millikan LE (2001). Role of oral antifungal agents for the treatment of superficial fungal infections in immunocompromised patients. *Cutis* 68 (1 Suppl):6-14 Mirmirani P, Hessel NA, Maurer TA, et al. Prevalence and predictors of skin disease in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:785-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11312425>

112. Moiin A. Photodynamic therapy for molluscum contagiosum infection in HIV-coinfected patients: review of 6 patients. *J Drugs Dermatol*. 2003; 2:637-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14711142>
113. Moore PS, Chang Y. Kaposi's sarcoma (KS), KS-associated herpesvirus, and the criteria for causality in the age of molecular biology. *Am J Epidemiol* 1998; 147:217-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=9482495>
114. Morfeldt-Manson L, Julander I, Nilsson B. Dermatitis of the face, yellow toe nail changes, hairy leukoplakia and oral candidiasis are clinical indicators of progression to AIDS/ opportunistic infection in patients with HIV-infection. *Scand J Infect Dis* 1989; 21:497-505. <http://amedeo.com/lit.php?id=2587953>
115. Moses S. Pruritus. *Am Fam Physician*. 2003; 68:1135-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=14524401>
116. Munoz-Perez MA, Rios-Martin JJ, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Cutaneous T-cell lymphoma and HIV infection: 2 cases and a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 1999; 79:153-155. <http://amedeo.com/lit.php?id=10228639>
117. Munoz-Perez MA, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F, Colmenero MA. Dermatological findings correlated with CD4 lymphocyte counts in a prospective 3 year study of 1161 patients with human immunodeficiency virus disease predominantly acquired through intravenous drug abuse. *Br J Dermatol* 1998; 139:33-39.
118. Myskowski PL, White MH, Ahkami R. Fungal disease in the immunocompromised host. *Dermatol Clin*. 1997; 15:295-305. <http://amedeo.com/lit.php?id=9098638>
119. Namazi MR. Paradoxical exacerbation of psoriasis in AIDS: proposed explanations including the potential roles of substance P and gram-negative bacteria. *Autoimmunity*. 2004; 37:67-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115314>
120. Neumann S, Kreth F, Schubert S et al. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an HIV-infected patient: successful treatment with doxycycline. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:1628-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12802773>
121. Orrick JJ, Steinhart CR. Atazanavir. *Ann Pharmacother*. 2004; 38:1664-74.
122. Osborne GE, Taylor C, Fuller LC. The management of HIV-related skin disease. Part I: infections. *Int J STD AIDS*. 2003; 14:78-86. <http://amedeo.com/lit.php?id=12716492>
123. Paasch U, Hausteil UF. Behandlung der endemischen Skabies mit Allethrin, Permethrin und Ivermectin Evaluation eines Behandlungskonzeptes. *Hautarzt* 2001; 52:31-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11220236>
124. Paech V, Lorenzen T, Stoehr A et al., Plettenberg A. Remission of a cutaneous Mycosis fungoides after topical 5-ALA sensitisation and photodynamic therapy in a patient with advanced HIV-infection. *Eur J Med Res* 2002; 7:477-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12568975>
125. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV- negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998; 177:361-7.
126. Pallangyo KJ. Cutaneous findings associated with HIV disease including AIDS: experience from Sub Saharan Africa. *Trop Doct* 1992; 22 (Suppl 1): 35-41
127. Panse I, Vasseur E, Raffin-Sanson ML, Staroz F, Rouveix E, Saiag P. Lipodystrophy associated with protease inhibitors. *Br J Dermatol* 2000; 142:496-500. <http://amedeo.com/lit.php?id=10735957>
128. Papathanasiou K, Giannoulis C, Vaitis V, Kalahanis J. Cervical human papillomavirus infection; epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus infected women. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003; 30:107-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12854854>
129. Parsad D, Pandhi R, Negi KS, Kumar B. Topical metronidazole in seborrheic dermatitis – a double blind study. *Dermatology* 2001; 202:35-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=11244226>
130. Patton LL, Bonito AJ, Shugars DA. A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the prevention and treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92:170-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11505264>
131. Patton LL, Phelan JA, Ramos-Gomez FJ et al. Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. *Oral Dis* 2002; 8 Suppl 2:98-109. <http://amedeo.com/lit.php?id=12164670>
132. Pechere M, Krischer J, Remondat C, Bertrand C, Trellu L, Saurat JH. Malassezia spp carriage in patients with seborrheic dermatitis. *J Dermatol* 1999; 26:558-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=10535248>
133. Pedneault L, Brothers C, Pagano G, et al. Safety profile and tolerability of amprenavir in the treatment of adult and pediatric patients with HIV infection. *Clin Ther* 2000; 22:1378-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192131>
134. Penneys NS. Skin manifestations of AIDS. 2nd Edition. Martin Dunitz, London 1995.
135. Picard-Dahan C, Le Guyadec T, Grossin M, et al. Pigmented erythroderma in AIDS. 5 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123:307-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=8761082>
136. Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients--an epidemiological and clinical study. *Dermatology* 2000; 201(4):326-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11146343>
137. Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients--an epidemiological and clinical study. *Dermatology* 2000; 201:326-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11146343>
138. Porras-Luque JI, Valks R, Casal EC, Fernandez-Herrera JM. Generalized exanthem with palmoplantar involvement and genital ulcerations. Acute primary HIV infection. *Arch Dermatol*. 1998; 134:1279 <http://amedeo.com/lit.php?id=9801685>
139. Portu JJ, Santamaria JM, Zubero Z, et al. Atypical scabies in HIV-positive patients. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:915 -7. <http://amedeo.com/lit.php?id=8621828>
140. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Sierra-Madero J, et al. The changing clinical spectrum of HIV-related oral lesions in 1,000 consecutive patients: A 12-Year study in a referral center in Mexico. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:39-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=12544709>
141. Reichart PA. Oral ulcerations in HIV infection. *Oral Dis* 1997; Suppl 1:S180-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=9456685>
142. Reinmüller S. Dissertation Frankfurt/M 1999 und Abstrakt: HIV-assoziierte Dermatosen: Manifestationszeitpunkte im Verlauf der HIV-Infektion. 39. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) 1997, Karlsruhe. *Hautarzt* 1997; 48 (Suppl.1): S121.
143. Resto-Ruiz S, Burgess A, Anderson BE. The role of the host immune response in pathogenesis of Bartonella henselae. *DNA Cell Biol*. 2003; 22:431-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=12906736>
144. Rico MJ et al. Guidelines of care for dermatologic conditions in patients infected with HIV. *J Amer Acad Dermatol* 1997; 37:450-72.
145. Robert Koch Institut (2003) Syphilis in Deutschland 2002. *Epid Bull* 36/2003 S285-289.
146. Röcken M, Breit R. Dermatologie bei HIV-Infektion und AIDS. Grundlagen, Klinik, Therapie. In H. Jäger (Hrsg.): AIDS und HIV-Infektion in Klinik und Praxis (Band 1). Ecomed-Verlag, Landsberg 1990.
147. Rodriguez-Rosado R, Soriano V, Dona C, Gonzalez-Lahoz J. Opportunistic infections shortly after beginning highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 1998; 3:229-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=10682143>

148. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16:278-83.
149. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Derm Venereol* 2003; 83:1-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12636014>
150. Rudikoff D. The relationship between HIV infection and atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2:275-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12044260>
151. Sanders A, Penno S. Semiquantitative species-specific detection of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* by PCR-enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3097-101. <http://amedeo.com/lit.php?id=10488160>
152. Sanders A, Kaliebe T, Bredt W. *Bartonella* (Rochalimaea) Infektionen: Katzenkratzkrankheit und bazilläre Angiomatose. *Deutsch Med Wschr* 1996; 121:65-9
153. Scaparro E., Quadri G, Virno G, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil) in patients with seborrhoeic dermatitis. A multicentre, randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2001; 144:854-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11298548>
154. Scharitz NE, De La Blanchardiere A, Alaoui S et al. Regression of CD8+ pseudolymphoma after HIV antiviral triple therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:139-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=12833028>
155. Schöfer H, Baur S. Dermatologische Manifestationen. In: *AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis.* Hrsg: L'age-Stehr J, Helm EB, Kap. III.5, S 1-48. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo 1999.
156. Schöfer H, Imhof M, Thoma-Greber E, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). *Genitourin Med* 1996; 72:176-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=8707318>
157. Schöfer H, Reinmöller S, Milbradt R. Manifestation of HIV-associated dermatoses during the time course of HIV disease – a changing pattern? Abstracts 32264, 12th Int AIDS Conference 1998, Geneva.
158. Schöfer H. Cutaneous tumors in immunodeficient patients: pathogenetic aspects and treatment strategies. *Onkologie* 1998; 21:299-304 .
159. Schöfer H. Frühsymptome der HIV-Erkrankung an Haut und Schleimhäuten. *AIDS-Forschung (AIFO)* 1991; 6: 633-8.
160. Schöfer H. *Hauterkrankungen bei HIV-Infektion und AIDS.* Schwer Verlag, Stuttgart. (1990)
161. Schöfer H. Kaposi-Sarkom. In: Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeager M, Sterry W (Hrsg.) *Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen.* D5 S. 180-189, 3. Aufl. 2002. bzw. www.awmf-online.de (AWMF Leitlinienregister 032/025)
162. Schwartz, JJ, Myskowski PL. Molluscum contagiosum in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992;27: 583-588.
163. Schoppelrey HP, Breit R. UV-Therapie bei HIV- Patienten. *Hautarzt* 1999; 50: 643-8
164. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc*. 2003; 134:200-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12636124>
165. Segura F, Anton E, Font B et al. , Primary HIV type-1 infection misdiagnosed as Mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:478-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12111608>
166. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998; 351:228-30.
167. Shapiro DL, Masci DR. Treatment of HIV associated psoriatic arthritis with oral gold. *J Rheumatol* 1996; 23:1818-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=8895167>
168. Shimizu S, Chen KR, Tagami H, Hanabusa H. Mucocutaneous manifestations in Japanese HIV-positive hemophiliacs. *Dermatology* 2000; 201:321-325.
169. Sivayathorn A, Srihara B, Leesanguankul W. Prevalence of skin disease in patients infected with human immunodeficiency virus in Bangkok, Thailand. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24:528-533.
170. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in homosexual males, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 1981; 305:1439-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=6272110>
171. Simpson-Dent S, Fearfield LA, Staughton RC. HIV associated eosinophilic folliculitis—differential diagnosis and management. *Sex Transm Infect* 1999; 75:291-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=10616350>
172. Singh F, Rudikoff D. HIV-associated pruritus: etiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:177-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=12627993>
173. Smith KJ, Skelton H. Molluscum contagiosum: recent advances in pathogenic mechanisms, and new therapies. *Am J Clin Dermatol*. 20 2002; 3:535-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=12358555>
174. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Lee RB, Wagner KF. Pruritus in HIV-1 disease: therapy with drugs which may modulate the pattern of immune dysregulation. *Dermatology* 1997; 195:353-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9529556>
175. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Ledsky R, McCarthy W, Baxter D, Turiansky GW, Wagner KF, Turiansky G. Cutaneous findings in HIV-1-positive patients: a 42-month prospective study. Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research (MMCARR). *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:746-754.
176. Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreef H, Van Ranst M, Noel JC, Wulfsohn MS, Rooney JF, Jaffe HS, De Clercq E. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2001; 33:597-602.
177. Solomon L, Cannon MJ, Reyes M et al. Task Force on Herpes Simplex Virus Resistance. Epidemiology of recurrent genital herpes simplex virus types 1 and 2. *Sex Transm Infect*. 2003; 79:456-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12111608>
178. Spira R, Mignard M, Doutre MS, Morlat P, Dabis F. Prevalence of cutaneous disorders in a population of HIV-infected patients. *Arch Dermatol* 1998; 134:1208-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=9801675>
179. Steen R, Dallabetta G. Genital ulcer disease control and HIV prevention. *J Clin Virol*. 2004; 29:143-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=15002487>
180. Steigleder GK, Rasokat H. *Haut- und Schleimhautveränderungen bei HIV-Infektion und AIDS.* Thieme, Stuttgart, New York 1990.
181. Stern RS, Mills DK, Krell K, et al. HIV-positive patients differ from HIV-negative patients in indications for and type of UV therapy used. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:48-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=9674397>
182. Stern RS, Steinberg LA. Epidemiology of adverse cutaneous reactions to drugs. *Dermatol Clin*. 1995;13:681-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=7554515>
183. Taiwo BO. Use of thalidomide in HIV infection. *AIDS Read* 2001, 11:511-513, 518-9, 523-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11708084>
184. Tangsinmankong N, Kamchaisatian W, Lujan-Zilbermann J et al. Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113:742-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=7554515>

185. Torssander J, Karlsson A, Morfeldt-Manson L et al. Dermatophytosis and HIV infection. A study in homosexual men. *Acta Derm Venereol.* 1988, 68:53-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=2449012>
186. Tosti A, Piraccini BM, D'Antuono A, Marzaduri S, Bettoli V. Paronychia associated with antiretroviral therapy. *Br J Dermatol* 1999; 140:1165-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10354091>
187. Tourne L et al. Alleviation of HIV-associated psoriasis and psoriatic arthritis with cyclosporine. *J Amer Acad Dermatol* 1997; 37:501-2.
188. Triantos D, Porter SR, Scully C, Teo CG. Oral hairy leukoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1392-96. <http://amedeo.com/lit.php?id=9431384>
189. Tzung TY, Yang CY, Chao SC, Lee JY. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus infection in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2004; 20:216-224.
190. Vafai A, Berger M. Zoster in patients infected with HIV: a review. *Am J Med Sci* 2001; 321:372-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11417752>
191. Vukasin P. Anal condyloma and HIV-associated anal disease. *Surg Clin North Am* 2002, 82:1199-211. <http://amedeo.com/lit.php?id=12516848>
192. Walling DM, Flaitz CM, Nichols CM. Epstein-Barr virus replication in oral hairy leukoplakia: response, persistence, and resistance to treatment with valacyclovir. *J Infect Dis.* 2003; 188:883-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=12964120>
193. Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:284-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807442>
194. Weitzul S, Duvic M. HIV-related psoriasis and Reiter's syndrome. *Semin Cutan Med Surg.* 1997,16:213-8 <http://amedeo.com/lit.php?id=9300632>
195. Witkowski JA, Parish LC. Dermatologic manifestations of complementary therapy. *Skinmed.* 2003; 2:175-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=14673295>
196. Zafar AB., Beidas SO, Sylvester LK. Control of transmission of Norwegian scabies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:278-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12026155>
197. Zirwas MJ, Seraly MP. Pruritus of unknown origin: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2001,45:892-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11712035>

19. ВИЧ-инфекция и инфекции, передающиеся половым путем (ИППП)

Т. Лорензен, К. Грейф

Сифилис

Сифилис (синоним: люэс) — инфекция, вызываемая *Treponema pallidum*. Он наиболее заразен на ранних стадиях, особенно при наличии язв на коже или слизистых. Риск заражения при единственном незащищенном половом контакте составляет 30-60%. Подобно другим ИППП, сифилис способствует передаче ВИЧ, поскольку поражает слизистую половых органов. В некоторых районах Европы заболеваемость сифилисом, которая на протяжении 1980-х и в начале 1990-х годов почти не менялась, сегодня возросла и стала такой же, как в середине XX века. В некоторых немецких центрах ВИЧ-инфекции число новых случаев сифилиса возросло вдвое и даже втрое. Это результат эпидемии, которая началась в Гамбурге и захватила юг Германии. В 2003 году именно в Германии отмечалась самая высокая в Западной Европе заболеваемость сифилисом.

Клиническая картина

Классический сифилис проходит четыре клинические стадии. Они охарактеризованы в табл. 1.

Таблица 1. Классические стадии сифилиса

Стадия	Типичные проявления	Давность заражения
I (первичный сифилис)	Твердый шанкр	Примерно 3 нед
II (вторичный сифилис)	Сыпь (сифилиды)	Примерно 6-8 нед
III (третичный сифилис)	Гуммы	Несколько лет
IV (нейросифилис)	Спинная сухотка, прогрессирующий паралич	Десятилетия

У ВИЧ-инфицированных латентный период между вторичным и третичным сифилисом зачастую гораздо короче обычного. Кроме того, на фоне ВИЧ-инфекции проявления, типичные для разных стадий, иногда присутствуют одновременно.

Более того, у ВИЧ-инфицированных описаны случаи сифилиса с необычными проявлениями: обширными язвами и некрозами кожи, высокой лихорадкой и общей слабостью. Сифилис с таким течением называют злокачественным (*Lues maligna*).

Сифилис на фоне ВИЧ-инфекции обладает еще одной особенностью: *Treponema pallidum*, сохранившиеся в организме после давнего заражения, способны реактивироваться.

Диагностика

Стандартные исследования на сифилис, такие как реакция непрямой гемагглютинации, реакция латекс-агглютинации и реакция преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипиновым антигеном (VDRL) у ВИЧ-инфицированных не надежны. Они часто дают ложноотрицательные результаты, поскольку при ВИЧ-инфекции страдает продукция антител, и уровень IgM нередко снижен из-за чрезмерно высокого уровня IgG. Развеять сомнения позволяют специальные исследования, такие как реакция иммунофлюоресценции-абсорбции (на IgG и IgM) и тест на антитела к кардиолипину.

При наличии изъязвлений на коже и слизистых *Treponema pallidum* можно увидеть при микроскопии в темном поле.

После серологического подтверждения диагноза требуется провести неврологическое обследование. Оно играет особую роль при ведении ВИЧ-инфицированных, поскольку у них проявления разных клинических стадий сифилиса нередко сочетаются. Если неврологические нарушения выявлены, исследуют СМЖ. Это необходимо прежде всего для выбора метода лечения, поскольку в одних случаях препараты требуется вводить в/м, а в других — в/в.

Лечение

Тактика лечения определяется клинической стадией заболевания.

На ранних стадиях назначают бензатинбензилпенициллин: три дозы (в соответствии с английскими и американскими рекомендациями, только две дозы!) по 2 400 000 ед в/м, раз в неделю. В некоторых странах доступен еще один эффективный препарат — клемизол пенициллин. Его назначают в дозе 1 000 000 ед/сут, в/м ежедневно в течение 2 недель.

При аллергии к пенициллинам используют тетрациклин (500 мг 4 раза в сут) или эритромицин (500 мг 4 раза в сут) в течение 4 недель. Однако считается, что эти препараты уступают в эффективности пенициллинам. В связи с этим лечение ими рекомендуется проводить по схеме, принятой для нейросифилиса.

При нейросифилисе обычно назначают бензилпенициллин, 5 000 000 ед в/в каждые 4 ч в течение 21 суток. В соответствии с другими рекомендациями, лечение бензилпенициллином следует продолжать 14 суток, а затем переходить на бензатинбензилпенициллин — три дозы по 2 400 000 ед в/м раз в неделю.

Пациентам с аллергией к пенициллинам при нейросифилисе назначают цефтриаксон: 2 г/сут в/в в течение 14 суток. Судя по обсервационным исследованиям в малых группах, цефтриаксон при сифилисе не уступает в эффективности пенициллинам. К сожалению, он способен давать перекрестные аллергические реакции.

В качестве резервных средств при нейросифилисе используют доксициклин (100 мг 2 раза в сут) или эритромицин (500 мг 4 раза в сут), лечение этими препаратами продолжают 3 недели. При назначении препаратов из группы макролидов следует учитывать вероятность лекарственной устойчивости.

Приступая к лечению сифилиса, важно помнить о возможности реакции Яриша-Герксгеймера. Она возникает после приема первой дозы антибиотика, когда в результате массовой гибели возбудителя происходит массивный выброс в кровь бактериальных токсинов. Поскольку при этом активируются медиаторы воспаления, возникают озноб, лихорадка, артрит и боль в мышцах. Чтобы предотвратить или — по крайней мере — смягчить реакцию Яриша-Герксгеймера, перед приемом первой дозы антибиотика назначают 25-50 мг преднизолона.

Через 3, 6 и 12 месяцев после лечения проводят контрольные серологические исследования. Принимая во внимание вероятность реактивации возбудителя, контрольные исследования, возможно, целесообразно проводить ежегодно.

Литература

1. Arbeitsgruppe für STD und dermatologische Mikrobiologie der ÖGDV: Richtlinien zur Therapie der klassischen Geschlechtskrankheiten und Sexually Transmitted Diseases. <http://www.univie.ac.at/Immunodermatologie/download/std.pdf>
198. Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. Sex Transm Dis 2000; 27:53-9.
199. Brown TJ, Yen-Moore A, Tying SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part I. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 511-529. <http://amedeo.com/lit.php?id=10495370>
200. Czelusta A, Yen-Moore A, Van der Staten M, Carrasco D, Tying SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. J Am Acad Dermatol 2000; 43:409-432. <http://amedeo.com/lit.php?id=10954653>
201. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Neurosyphilis; 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2003, ISBN 3131324120. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/neur-101.htm>
202. Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with HIV infection. J Amer Acad Derm 1990; 6: 1061-1067. <http://amedeo.com/lit.php?id=2370332>
203. Lorenzen T, Adam A, Weitner L, et al. Increase of syphilis cases in HIV-positive patients in the metropolitan region of Hamburg, Germany. 8th ECCAT 2001, Lissabon, Portugal. <http://www.ifi-infektiologie.de/wir/Syphilis.pdf>
204. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ et al. Macrolide resistance in Treponema pallidum in the United States and Ireland. N Engl J Med 2004; 351:154-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247355>
205. Marra CM, Boutin P, McArthur JC et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. Clin Infect Dis 2000; 30:540-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10722441>
206. Medical Society for the Study of Venereal Diseases (MSSVD). Clinical standards for the screening and management of acquired syphilis in HIV-positive adults. London, 2002. http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3440
207. Plettenberg A, Bahlmann W, Stoeckl W, Meigel W. Klinische und serologische Befunde der Lues bei HIV-infizierten Patienten. Dtsch Med Wschr 1991; 116: 968-972. <http://amedeo.com/lit.php?id=2049984>
208. Robert Koch-Institut. Ausbrüche von Syphilis unter homosexuellen Männern in mehreren Ländern. Epidem Bull 2001; 10:73-74 http://www.rki.de/INFEKT/EPIDBULL/2001/10_01.PDF. In addition: <http://www.rki.de/INFEKT/STD/EPIDEM/SE.HTM>
209. Sellati TJ, Wilkinson DA, Sheffield JS, et al. Virulent Treponema pallidum, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by HIV type1. J Inf Dis 2000; 181:283-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=10608777>
210. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. Clin Microbiol Rev 1999; 12:187-209. <http://amedeo.com/lit.php?id=10194456>
211. Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European Course on HPV-Associated Pathology: Guidelines for the diagnosis and management of anogenital warts. Sex Transm Inf 2000; 76:162-168 <http://amedeo.com/lit.php?id=10961190>

Гонорея

Гонорею (синоним: триппер) вызывает диплококк *Neisseria gonorrhoeae*. Как правило, поражается слизистая мочевых путей и половых органов, но иногда — полость рта и прямая кишка. Передается гонорея почти только половым путем (исключение составляет гонококковый конъюнктивит — бленнорея — у новорожденных). Инкубационный период составляет 2-10 суток. Гонорея часто сочетается с хламидиозом.

Клиническая картина

У мужчин основные симптомы — болезненное мочеиспускание и боль в мочеиспускательном канале. Как правило, отмечаются слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала, особенно заметные по утрам. Без лечения инфекция нередко распространяется в восходящем направлении, в результате развиваются простатит и эпидидимит. В таких случаях появляются новые симптомы, в том числе боль в промежности или мошонке, отек мошонки.

У женщин гонорея часто протекает бессимптомно. Возможны выделения из влагалища, гнойные выделения из мочеиспускательного канала и боль при мочеиспускании. Цервицит и аднексит развиваются редко, однако нелеченная гонорея чревата воспалительными заболеваниями матки и придатков, что в последующем приводит к бесплодию.

Изредка встречаются экстрагенитальные нарушения, такие как гонококковый фарингит и проктит. Системная инфекция с ознобом, лихорадкой, артритом и эндокардитом — редкость.

Диагностика

Диагноз гонореи подтверждают с помощью микроскопии. Внутриклеточные диплококки *Neisseria gonorrhoeae* хорошо видны в мазках, окрашенных метиленовым синим или по Граму. Исследование занимает несколько минут и доступно многим клиникам. Прочие методы диагностики гонореи, такие как серологическое исследование, ПЦР и посев, тоже надежны, но они сложнее и дороже.

Лечение

Обычно при локализованной гонорее назначают ципрофлоксацин: 500 мг внутрь однократно. Эффективны также левофлоксацин (250 мг) и офлоксацин (400 мг).

Недавно Центры контроля и профилактики заболеваний США сообщили об учащении среди мужчин, занимающихся сексом с мужчинами, случаев гонореи, вызванной устойчивыми к фторхинолонам штаммами *Neisseria gonorrhoeae*. В связи с этим в данной группе риска Центрами контроля и профилактики заболеваний предложено использовать цефиксим (400 мг внутрь) или цефтриаксон (125 мг в/м) однократно. Применявшийся ранее спектиномицин (в/м) эффективен только при поражении мочевых путей, половых органов и прямой кишки, а при гонококковом фарингите бесполезен. Таким образом, при гонорее целесообразно и достаточно назначать азитромицин (1 г однократно) или доксициклин (100 мг 2 раза в сут в течение 7 суток). Эти лекарственные средства эффективны и в отношении хламидиоза, который часто сопутствует гонорее (см. следующий раздел).

Лечение каждого случая гонореи обязательно должно сопровождаться обследованием и — при необходимости — лечением половых партнеров пациента.

Литература

1. Anderson RMs, May RM. Epidemiological parameters of HIV transmission. *Nature* 1988; 333:514-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=3374601>
2. CDC: Increases in Fluoroquinolone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Among Men Who Have Sex with Men --- United States, 2003, and Revised Recommendations for Gonorrhea Treatment, 2004. *MMWR* 2004; 53:335-8 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5316a1.htm>
1. Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, et al. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. *Azithromycin Gonorrhea Study Group. Sex Transm Dis* 1994; 21:107-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=9071422>
3. Harrison WO, Hooper RR, Wiesner PJ, et al. A trial of minocycline given after exposure to prevent gonorrhea. *N Engl J Med* 1979; 300:1074-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=107450>
4. Rompalo AM, Hook EW 3rd, Roberts PL, et al. The acute arthritis-dermatitis syndrome. The changing importance of *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*. *Arch Intern Med* 1987; 147:281-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=3101626>

Хламидийные инфекции

Распространенность хламидийных инфекций почти вдвое превосходит распространенность гонореи. *Chlamydia trachomatis* серотипов D-K вызывают хламидиоз половых органов, а при вертикальной передаче — конъюнктивит и пневмонию у новорожденных.

Chlamydia trachomatis серотипов L1-L3 — возбудители венерической лимфогранулемы. Это заболевание относят к группе тропических болезней, редко встречающихся в развитых странах. Тем не менее с 2003 года в Европе отмечается возрождение венерической лимфогранулемы: исследовательские группы в Германии и Нидерландах сообщили об увеличении числа ее случаев, преимущественно в крупных городах.

Клиническая картина

У мужчин хламидиоз половых органов обычно протекает бессимптомно. В прочих случаях появляются выделения из мочеиспускательного канала, жжение или неопределенные болевые ощущения в половых органах. Подобно гонорее, хламидиоз иногда приводит к эпидидимиту, простатиту или проктиту. В некоторых случаях развивается синдром Рейтера с классической триадой: реактивный артрит, конъюнктивит и уретрит.

У женщин хламидиоз часто не вызывает никаких проявлений. Однако примерно в 20% случаев хламидийный уретрит и цервицит сопровождаются такими неспецифическими симптомами, как выделения из половых органов, жжение или учащенное мочеиспускание (более характерно). Иногда развиваются воспалительные заболевания матки и придатков, чреватые отдаленными осложнениями: бесплодием и внематочной беременностью в связи с непроходимостью маточных труб.

При венерической лимфогранулеме первичный очаг поражения локализуется во входных воротах инфекции. Спустя несколько недель увеличиваются и становятся болезненными регионарные лимфоузлы. В большинстве случаев лимфаденопатия является односторонней. Пораженные лимфоузлы зачастую разрастаются, превращаясь в бубоны. Со временем они вскрываются с образованием язв, на месте которых формируются рубцы, нередко развивается лимфостаз.

Диагностика

Заподозрить хламидиоз часто позволяет клиническая картина. Для подтверждения диагноза необходимо провести микробиологические исследования. До недавнего времени эталонным методом диагностики хламидиоза служил посев. В последние годы лабораторная диагностика хламидийных инфекций стала более разнообразной. Однако она сталкивается с некоторыми трудностями, поскольку *Chlamydia trachomatis* — весьма привередливый микроорганизм, в связи с чем транспортировка и посев исследуемых материалов на культуральные среды должны отвечать определенным требованиям. Несоблюдение этих требований чревато снижением чувствительности исследований. Другие методы прямого выявления возбудителя, такие как ИФА или метод прямой иммунофлюоресценции, недостаточно чувствительны. Новые методы лабораторной диагностики, основанные на амплификации генетического материала возбудителя (в частности, ПЦР и лигазная цепная реакция), обладают высокой чувствительностью, а по специфичности почти не уступают посевам.

Лечение

Средством выбора является доксициклин: 100 мг 2 раза в сут в течение 7 суток. В соответствии с международными рекомендациями, при хламидиозе можно также назначать азитромицин (1 г однократно). Данная схема лечения не менее эффективна, однако обходится почти вдвое дороже, чем лечение доксициклином. Альтернативные схемы лечения: офлоксацин, 200 мг 2 раза в сут, либо эритромицин, 500 мг 4 раза в сут; оба препарата необходимо принимать в течение 7 суток.

Венерическая лимфогранулема требует более продолжительного лечения: доксициклин назначают не менее чем на 3 недели.

Литература

1. CDC: Some facts about Chlamydia. http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Fact_Sheets/FactsChlamydiaInfo.htm
2. Deutsche STD-Gesellschaft: Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten - Leitlinien 2001 (hrsg. von D. Petzoldt u. G. Gross). Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2001.
3. European Guidelines for the management of chlamydial infection. European STI-Guidelines. http://www.iusti.org/sti/European_Guidelines.pdf

4. Gotz HM, Ossewaarde JM, Nieuwenhuis RF, van der Meijden WI, Dees J, Thio B, de Zwart O, van de Laar MJ. A cluster of lymphogranuloma venereum among homosexual men in Rotterdam with implications for other countries in Western Europe. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2004 Feb 28; 148:441-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=15038207>
5. Krosigk A, Meyer T, Jordan S, et al. Auffällige Zunahme des Lymphogranuloma venereum unter homosexuellen Männern in Hamburg. *JDDG* 2004; 8:676-80
6. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. *N Engl J Med* 1992; 327:921-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=1325036>
7. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, van der Meijden WI, Neumann HA. Unusual presentation of early lymphogranuloma venereum in an HIV-1 infected patient: effective treatment with 1 g azithromycin. *Sex Transm Infect* 2003; 79:453-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=14663119>
8. Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. From diagnosis to prevention. *Dermatol Clin* 1998; 16:747-56, xii. <http://amedeo.com/lit.php?id=9891675>
9. RKI: Infektionen durch Chlamydien - Stand des Wissens. *Epid Bull* 1997; 18: 121-122. <http://www.rki.de/INFEKT/EPIDBULL/97/9718.PDF>
10. Schachter J, Grossman M, Sweet RL, Holt J, Jordan C, Bishop E. Prospective study of perinatal transmission of Chlamydia trachomatis. *JAMA* 1986; 255:3374-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=3712696>
11. Stamm WE, Cole B. Asymptomatic Chlamydia trachomatis urethritis in men. *Sex Transm Dis* 1986; 13:163-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=3764626>

Мягкий шанкр

Мягкий шанкр (*ulcus molle*, шанкроид, язва венерическая) — заболевание, вызываемое грамотрицательной бактерией *Haemophilus ducreyi*. Это эндемическая инфекция, распространенная преимущественно в тропиках и субтропиках. Случаи, встречающиеся в развитых странах, в основном обусловлены привозной инфекцией, а национальные органы здравоохранения регистрировали мягкий шанкр всего несколько раз.

Клиническая картина

Инкубационный период обычно составляет 2-7 суток. Во входных воротах инфекции — как правило, на половых органах или в перианальной области — образуется язва (иногда не одна) с рыхлым дном. В отличие от твердого шанкра, наблюдаемого при первичном сифилисе, мягкий шанкр не уплотнен (что и отражено в названии данной инфекции). Как правило, пациенты страдают от сильной боли. Примерно в половине случаев паховые лимфоузлы (чаще с одной стороны) увеличены и болезненны. Реже наблюдаются баланит и фимоз.

Диагностика

Подтвердить диагноз мягкого шанкра сложно. По клинической картине отличить мягкий шанкр от других ИППП, сопровождающихся образованием язв (таких как первичный сифилис или герпес половых органов), почти невозможно. При микроскопии мазка со дна язвы определяются грамотрицательные бактерии, однако для диагноза этого недостаточно — необходимо выделить возбудителя при посеве соскоба с дна язвы или гноя из бубона. Иногда отличить мягкий шанкр от злокачественной опухоли позволяет только биопсия язвы.

Лечение

Назначают азитромицин, 1 г внутрь однократно. Столь же эффективен цефтриаксон, 250 мг в/м однократно. Можно также использовать ципрофлоксацин (500 мг 2 раза в сут в течение 3 суток) или эритромицин (500 мг 4 раза в сут в течение 4-7 суток). При наличии флюктуирующих бубонов иногда требуется пункционная аспирация гноя.

Литература

1. Hammond GW, Slutchuk M, Scatliff J, et al. Epidemiologic, clinical, laboratory, and therapeutic features of an urban outbreak of chancroid in North America. *Rev Infect Dis* 1980; 2:867-79. <http://amedeo.com/lit.php?id=6971469>
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <http://www.gbe-bund.de/>
3. King R, Choudhri SH, Nasio J, et al. Clinical and in situ cellular responses to *Haemophilus ducreyi* in the presence or absence of HIV infection. *Int J STD AIDS* 1998; 9:531-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9764937>
4. King R, Gough J, Ronald A, et al. An immunohistochemical analysis of naturally occurring chancroid. *J Infect Dis* 1996; 174:427-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=8699082>
5. Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Sex Transm Infect*. 2003 Feb; 79:68-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12576620>
6. Martin DH, Sargent SJ, Wendel GD Jr, et al. Comparison of azithromycin and ceftriaxone for the treatment of chancroid. *Clin Infect Dis* 1995; 21:409-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=8562752>
7. Naamara W, Plummer FA, Greenblatt RM, et al. Treatment of chancroid with ciprofloxacin. A prospective, randomized clinical trial. *Am J Med* 1987; 82:317-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=3555055>
8. Ronald AR, Plummer FA. Chancroid and *Haemophilus ducreyi*. *Ann Intern Med* 1985; 102:705-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=3872617>

Остроконечные кондиломы

Возбудителем остроконечных кондилом служит вирус папилломы человека. Излюбленная локализация остроконечных кондилом — половые органы, однако известны случаи их появления и в других местах (например, во рту). На фоне ВИЧ-инфекции риск остроконечных кондилом повышен.

Считается, что основные возбудители остроконечных кондилом — вирусы папилломы человека типов 6 и 11 — онкогенными свойствами не обладают. Тем не менее, у ВИЧ-инфицированных пациентов (как у мужчин, так и у женщин) атипичные клетки в эпителии при остроконечных кондиломах обнаруживаются чаще, чем у лиц, не инфицированных ВИЧ.

Вирус папилломы человека передается не только половым, но и контактным путем. Вероятно, возможно заражение и через загрязненные предметы. Тем не менее, главным фактором риска остроконечных кондилом остается наличие многих половых партнеров.

Клиническая картина

В целом остроконечные кондиломы никаких ощущений не вызывают. Зуд, жжение или кровоточивость для них не типичны и, если и наблюдаются, то, как правило, обусловлены механическим раздражением.

Наиболее серьезным осложнением является злокачественное перерождение поражений половых органов и мочевых путей, вызванных вирусом папилломы человека (типов 16, 18 и другими). Чаще остроконечные кондиломы провоцируют рак шейки матки, реже — другие злокачественные опухоли половых органов и рак заднепроходного канала.

Диагностика

Диагноз остроконечных кондилом устанавливается по клинической картине. Потребность в дополнительных диагностических исследованиях возникает при неэффективности лечения или ранних рецидивах. Помимо гистологического исследования, можно непосредственно выявить вирус папилломы человека и определить его тип, чтобы дифференцировать более опасные случаи инфекции от менее опасных. В действительности, это требуется в основном в гинекологической практике, когда результаты гистологического исследования сомнительны.

Лечение

Остроконечные кондиломы необходимо удалять. Используют электрокоагуляцию, криодеструкцию, выскабливание или лазерную деструкцию. Допустимо местное применение прижигающих средств, таких как подофиллин или трихлоруксусная кислота. Рекомендуются и другие методы. В клинической практике хирургическое лечение в сочетании с иммунотерапией интерфероном β или имиквимодом (вероятно, более эффективное средство) позволило сократить частоту рецидивов. По-видимому, именно такой метод лечения остроконечных кондилом оптимален.

Литература

1. Gross G, Von Krogh G. Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997).
2. Hagensee ME, Cameron JE, Leigh JE et al. Human papillomavirus infection and disease in HIV-infected individuals. Am J Med Sci 2004; 328: 57-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=15254442>
3. Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, et al: Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus-infection: a population based study. Sex Transm Dis 1995; 22: 119-126. <http://amedeo.com/lit.php?id=7624813>
4. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection Am J Med 1997; 102: 3-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9217656>
5. Ledger WJ, Jeremias J, Witkin SS. Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. Am J Obstet Gynecol 2000; 182:860-865. <http://amedeo.com/lit.php?id=10764463>
6. Leitlinien für Diagnostik und Therapie, Deutsche STD-Gesellschaft (DSTDG). Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder des Genitale und der Harnröhre; 2000. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/std-001.htm>
7. Maw R. Comparing Guidelines for the management of anogenital warts. Sex Transm Infect 2000; 76:153. <http://amedeo.com/lit.php?id=10961187>
8. Quinn TC, Glasser D, Cannon RO, et al. HIV infection among patients attending clinics for sexually transmitted diseases. N Engl J Med 1988; 318:197-203. <http://amedeo.com/lit.php?id=3336411>
9. Ramsauer J, Plettenberg A, Meigel W: HIV-associated skin diseases. 1: Follow-up and epidemiology of HIV infection, pathogen-induced HIV-associated dermatoses. Hautarzt 1996; 47:795-813. <http://amedeo.com/lit.php?id=9036132>
10. Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European Course on HPV-Associated Pathology: Guidelines for the diagnosis and management

20. ВИЧ-инфекция и болезни сердца

Т. Неуман

Новые действенные антиретровирусные средства позволили сократить смертность от ВИЧ-инфекции. В то же время антиретровирусная терапия (АРТ) не лишена побочных эффектов. Ожидается, что в ближайшие годы риск сердечных и сердечно-сосудистых заболеваний возрастет как в результате побочного действия лечения, так и в связи с ростом продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных больных (Fisher, 2001; Neumann, 2002a). Следовательно, диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при ВИЧ-инфекции должны стать неотъемлемой частью современного подхода к ведению ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Ранний атеросклероз у ВИЧ-инфицированных пациентов был описан вскоре после введения в практику антиретровирусной терапии. Клинические наблюдения были подтверждены исследованием, в котором изучались данные аутопсий. Оно показало, что за последние 20 лет среди ВИЧ-инфицированных значительно возросла частота выявления атеросклеротических бляшек (Morgello, 2002).

В отличие от сообщений об отдельных клинических случаях и исследований на основе данных аутопсий, свидетельства клинических исследований неоднозначны. Из числа крупных исследований такого рода на сегодня опубликованы результаты двух. Первое из них — ретроспективный анализ данных о 36 500 пациентах — не выявило повышения частоты ни сердечных, ни сердечно-сосудистых заболеваний (Bozzette, 2003). В то же время, второе — на настоящий момент самое обширное проспективное исследование, в котором приняли участие более 23 000 пациентов — отметило, что с каждым годом антиретровирусной терапии заболеваемости инфарктом миокарда возрастает на 26% (Friis-Moller, 2003).

Тем не менее, оба исследования отметили, что общая заболеваемость инфарктом миокарда была низкой. Следовательно, современные схемы лечения ВИЧ-инфекции, судя по всему, не оказывают существенного влияния на частоту инфаркта миокарда, так что опасениям перед возможными сердечно-сосудистыми осложнениями важно противопоставлять громадную пользу, которую приносит антиретровирусная терапия. Как бы то ни было, профилактика ИБС должна стать неотъемлемой частью современного подхода к ведению ВИЧ-инфицированных пациентов.

Профилактика

Основой профилактики сердечно-сосудистых нарушений служит борьба с известными факторами риска. Недавно была выявлена связь между приемом антиретровирусных средств и уровнем липопротеидов крови — сообщалось о повышении уровней холестерина и триглицеридов (Stocker, 1998; Sullivan, 1997). Выраженность этих изменений зависит от группы и дозы антиретровирусных средств. Так, особенно выраженной способностью повышать содержание липопротеидов в крови обладают ингибиторы протеазы (ИП). Помимо гиперлипидемии на фоне приема средств данной группы отмечено и развитие инсулинорезистентности (Behrens, 1999; Noor, 2001).

Помимо метаболических изменений, у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечена повышенная частота многих других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (Neumann, 2003, 2004a, 2004b). Из них особенно заметным является курение — в некоторых странах потребление сигарет среди ВИЧ-инфицированных в 2-3 выше, чем среди остального населения.

Профилактика ИБС основана на рекомендациях для не инфицированных ВИЧ лиц (De Backer, 2003; Таблица 1). На первом месте среди мер борьбы с гиперхолестеринемией стоит диета. Второе место занимают гиполипидемические средства (Dube, 2003). Хорошие результаты дает сочетание ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, 10 мг/сутки) с производными фиброевой кислоты (гемифиброзил, 600 мг 2 раза в сутки) (Henry, 1998). Однако по некоторым предположениям, данный метод лечения сопряжен с повышенным риском рабдомиолиза, так что необходимо проявлять бдительность.

Помимо прочего, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут влиять на метаболизм широко применяемых антиретровирусных средств. В частности, некоторые ИП выступают в качестве субстрата для изофермента 3A4 системы цитохрома p450. Они подавляют активность изофермента 3A4, в результате чего сывороточная концентрация ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы возрастает и, следовательно, его побочное действие усиливается (Dube, 2000). В отличие от большинства ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, парва-

статинов и флувастатин метаболизируются без участия изофермента 3A4. В связи с этим некоторые авторы отдают предпочтение именно этим двум ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные средства.

Таблица 1. Профилактика ишемической болезни сердца

-
- 1) Отказ от курения
 - 2) Нормализация уровня липопротеидов крови
 - а. Холестерин ЛПНП
 - низкий риск (0-1 фактор риска): < 160 мг% (4,14 ммоль/л)
 - средний риск (2 и более факторов риска): < 130 мг% (3,36 ммоль/л)
 - высокий риск (ИБС или сахарный диабет): < 100 мг% (2,59 ммоль/л)
 - б. Холестерин ЛПВП: > 35 мг% (0,90 ммоль/л) (повышенный риск > 40 мг%)
 - с. Триглицериды: < 200 мг% (5,17 ммоль/л) (повышенный риск < 150 мг%)
 - 3) Оптимизация уровня глюкозы крови (гликозилированный гемоглобин A1c < 6,5%)
 - 4) Сокращение потребления алкоголя (< 15 мл/сутки в пересчете на чистый спирт)
 - 5) Регулярные физические нагрузки (1-2 ч в неделю)
 - 6) Нормализация веса (индекс массы тела 21-25 кг/м²)
 - 7) Нормализация артериального давления (АДс < 130 мм рт. ст.; АДд < 85 мм рт. ст.)
-

Диагностика

ВИЧ-инфицированным пациентам, у которых имеются факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также пациентам пожилого возраста исследовать состояние сердечно-сосудистой системы, в том числе проводить ЭКГ в покое, необходимо раз в год. При повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний такое обследование следует проводить чаще. При выявлении тех или иных отклонений требуются дополнительные исследования (нагрузочные ЭКГ-пробы, ЭхоКГ на фоне физической нагрузки, по показаниям — сцинтиграфия миокарда, коронарная ангиография). Клинические признаки ИБС (стенокардия) обычно наблюдаются, когда просвет коронарных артерий суживается на 75% и более. Следовательно, при появлении, увеличении тяжести, продолжительности или частоты симптомов со стороны сердца необходимо безотлагательно выяснять причины этих изменений (Erhardt, 2002).

Лечение

По данным рандомизированных клинических испытаний, снизить риск смерти и повторного инфаркта миокарда позволяет аспирин в низких дозах (100 мг/сутки), а также иногда клопидогрель (75 мг/сутки), β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Для снятия симптомов медикаментозную терапию можно дополнить средством из группы антагонистов кальция или нитратов.

Манипуляции на сосудах (такие как коронарная ангиография, баллонная коронарная ангиопластика и установка стентов) проводятся согласно действующим рекомендациям (см. Silver et al., Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions [Рекомендации по чрескожным вмешательствам на коронарных артериях]; <http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>). Показаниями к таким вмешательствам служат зарегистрированная стенокардия напряжения, а также типичные клинические признаки ишемии миокарда в сочетании с изменениями на ЭКГ, повышением активности сердечных изоферментов или выраженным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Важно отметить, что ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к инвазивным процедурам. Вмешательства на сердце, в том числе катетеризация коронарных сосудов и коронарное шунтирование, с успехом проводились у ВИЧ-инфицированных пациентов (Escut, 2003; Bittner, 2003).

Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность наблюдается при самой разной патологии миокарда. У ВИЧ-инфицированных пациентов ее ведущей причиной служит ВИЧ-ассоциированная дилатационная кардиомиопатия. Для нее характерно растяжение и снижение сократительной функции миокарда левого желудочка.

Этиология

Наиболее изученной причиной дилатационной кардиомиопатии при ВИЧ-инфекции является миокардит. К настоящему времени установлено, что поражение миокарда у ВИЧ-инфицированных пациентов бывает обусловлено многими патогенными микроорганизмами (Patel, 1996; Wu, 1992). Более того, очаговое поражение миокарда способен вызывать и сам ВИЧ. Как ВИЧ-1 проникает в кардиомиоциты, на которых рецепторы CD4 отсутствуют, пока не ясно. Вероятно, взаимодействие между вирусом и кардиомиоцитами опосредовано клетками, выступающими в качестве резервуара ВИЧ-1.

Среди причин дилатационной кардиомиопатии, помимо непосредственного повреждения миокарда ВИЧ или другими возбудителями, некоторые авторы упоминают аутоиммунную реакцию. Сообщалось, что до 30% ВИЧ-инфицированных пациентов с кардиомиопатией имеют кардиоспецифические аутоантитела (антитела к α -миозину). В то же время, несколько исследований показали, что дилатационная кардиомиопатия при ВИЧ-инфекции бывает обусловлена как кардиотоксическим действием ряда лекарственных средств (в частности, пентамидина, интерлейкина-2, доксорубина), так и истощением (Nosanchuk, 2002). Кроме того, отрицательно влиять на сердце способны и некоторые антиретровирусные средства, оказывающие побочное действие на митохондрии (Lewis, 2000; Frerichs, 2002).

По оценкам, частота клинически выраженной дилатационной кардиомиопатии составляет 1-5%. Однако диагностика сердечной недостаточности сталкивается с рядом трудностей. В одном исследовании типичные клинические проявления наблюдались лишь у 30% ВИЧ-инфицированных с нарушением функции левого желудочка (Roy, 1999).

Диагностика

Диагноз сердечной недостаточности основывается на клинической картине. Помимо сниженной переносимости физической нагрузки часто наблюдаются одышка и отеки. Возможны также никтурия, кашель по ночам (сердечная астма), периферический цианоз и прибавка в весе. Подтвердить диагноз сердечной недостаточности помогают ЭКГ, рентгенография и ЭхоКГ.

Недавно в диагностике сердечной недостаточности стали использовать новый показатель — уровень мозгового натрийуретического гормона или его предшественника. Он позволяет отличать сердечную патологию от легочной.

Переносимость физической нагрузки определяют с помощью одноступенчатой нагрузочной пробы (ходьба в течение 6 минут), нагрузочных ЭКГ-проб или нагрузочных проб с исследованием функции внешнего дыхания. Иногда для уточнения диагноза используют магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию (КТ). В случаях, когда причина хронической сердечной недостаточности остается неясной, зачастую прибегают к инвазивным диагностическим методам, в том числе к биопсии миокарда. При стабильном состоянии на фоне легкой хронической сердечной недостаточности обследование необходимо проводить раз в год. При умеренной и тяжелой сердечной недостаточности контрольное обследование проводят раз в 6 месяцев, оно должно включать ЭКГ, Эхо-КГ и — по возможности — определение уровня мозгового натрийуретического гормона.

Лечение

Лечение сердечной недостаточности проводят согласно действующим рекомендациям (Remme, 2001 или Рекомендации в отношении хронической сердечной недостаточности; www.escardio.org/knowledge/guidelines). Начинают лечение с регулярной умеренной физической нагрузки в сочетании с диетой с пониженным потреблением жидкости и соли. Применение нестероидных противовоспалительных средств, антагонистов кальция и антиаритмических средств следует ограничить.

Медикаментозная терапия сердечной недостаточности:

- Сердечная недостаточность I функционального класса (физическая активность не ограничена): ингибитор АПФ (нормализация артериального давления и функции почек) и β -адреноблокатор (лечение начинают с низких доз, регулярно определяют артериальное давление и частоту сердечных сокращений; при хорошей переносимости дозу постепенно наращивают).
- Сердечная недостаточность II функционального класса (небольшое ограничение физической активности): сердечные гликозиды и диуретики.
- Сердечная недостаточность III функционального класса (выраженное ограничение физической активности): спиронолактон (в низкой дозе под контролем уровня калия).

В лечении больных с сердечной недостаточностью III и IV функционального класса должен участвовать кардиолог. При желудочковой аритмии необходимо обсудить вопрос об имплантации кардиостимулятора.

Если причины сердечной недостаточности устранимы, то первоочередную роль должны играть методы лечения, направленные именно на них (например, протезирование сердечных клапанов при первичных пороках сердца или антибактериальная терапия при инфекционном миокардите). В таких случаях рекомендуется обратиться в специализированный центр.

Прогноз

Хроническая сердечная недостаточность сопряжена с сокращением продолжительности жизни. Летальность при сердечной недостаточности III-IV функционального класса достигает 30% в год. Тогда как описаны и случаи полного выздоровления (Fingerhood, 2001; Tayal, 2001), у большинства пациентов с ВИЧ-ассоциированной дилатационной кардиомиопатией левожелудочковая недостаточность прогрессирует (Felker, 2000). Влияют ли на восстановление функции левого желудочка антиретровирусные средства, до сих пор не известно. По-видимому, наиболее перспективными средствами борьбы с прогрессированием заболевания являются ранняя диагностика и стандартные методы лечения.

Экссудативный перикардит

Пока не появились эффективные антиретровирусные средства, экссудативный перикардит был самым частым заболеванием сердца среди ВИЧ-инфицированных. По данным клинических исследований, заболеваемость им составляла 11% в год (Heidenreich, 1995). В то же время, в большинстве случаев поражение перикарда при ВИЧ-инфекции протекает бессимптомно. При этом тяжесть болезни варьирует от острого или хронического перикардита до острой тампонады сердца (Silva-Cardoso, 1999). Поражение перикарда бывает обусловлено самим ВИЧ, другими возбудителями или опухолями (Stotka, 1989). Однако следует помнить и о других, не имеющих отношения к ВИЧ-инфекции причинах экссудативного перикардита, таких как уремия, травма, облучение и лекарственные средства. Иногда картину, напоминающую выраженный экссудативный перикардит, вызывают липодистрофия и ожирение сердца (Neumann, 2002с).

Основным методом диагностики экссудативного перикардита и наблюдения за его течением считается ЭхоКГ. Тем не менее, для подтверждения диагноза при подозрении на опухоль или ожирение сердца необходима КТ или МРТ. При наличии симптомов следует рассмотреть вопрос о перикардиоцентезе.

Аритмии

Как возникновение аритмии, так и ее характер часто обусловлены лекарственными средствами. На фоне приема антиретровирусных средств (в частности эфавиренза) с метадоном возможно удлинение интервала QT на ЭКГ, проявляющееся пируэтной тахикардией (Castillo, 2002). Такие же последствия бывают спровоцированы сочетанием макролидов с фторхинолонами.

После назначения или изменения дозы лекарственного средства, способного повлиять на интервал QT, необходимо ежедневно регистрировать ЭКГ. При возникновении аритмии следует периодически определять уровни электролитов и глюкозы.

Приобретенные пороки сердца

Причиной поражения клапанов сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов служит инфекционный эндокардит бактериальной или грибковой этиологии. Его главным возбудителем является *Staphylococcus aureus*, обнаруживаемый у более 40% ВИЧ-инфицированных с инфекционным эндокардитом. Частые возбудители — *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (Curtie, 1995). Возбудителями грибкового эндокардита (встречается не только у потребителей инъекционных наркотиков) служат, как правило, *Aspergillus fumigatus*, *Candida* spp. или *Schistosoma neofomans*.

К симптомам инфекционного эндокардита относятся лихорадка (наблюдается у 90% больных), утомляемость и снижение аппетита. Иногда (в 30% случаев) выслушивается шум в сердце. При развитии такой клинической картины необходимы повторные исследования крови и чреспищеводная ЭхоКГ (Bayer, 1998). В действительности, определить возбудителя зачастую трудно, поэтому антимикробную терапию следует начинать как можно раньше — даже в отсутствие результатов микробиологического исследования.

В большинстве случаев поражаются клапаны, которые уже были повреждены. В связи с этим всем пациентам с повреждениями эндокарда перед плановыми инвазивными процедурами (в частности, перед стоматологическими вмешательствами, операциями на дыхательных путях или ЖКТ) показана антимикробная профилактика.

Другие болезни сердца

Опухоли сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов встречаются редко, преимущественно на поздних стадиях заболевания. При аутопсии поражение сердца, обусловленное саркомой Капоши, обнаруживается реже, чем в 1% случаев.

Подобно опухолям, поражение сосудов, в том числе васкулит и периваскулит, описаны на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. В частности, возможно поражение сосудов легких, в результате которого развивается артериальная легочная гипертензия с последующим расширением правых отделов сердца (Mehta, 2000). Подробнее об артериальной легочной гипертензии см. в главе о легочной гипертензии при ВИЧ-инфекции.

Таблица 2. Болезни сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов

Поражение перикарда

- Экссудативный перикардит
- Перикардит (вирусный, бактериальный, грибковый)
- Опухоли (саркома Капоши, лимфома)

Поражение миокарда

- ВИЧ-ассоциированная дилатационная кардиомиопатия
- Миокардит (острый, хронический)
- Опухоли (саркома Капоши, лимфома)
- Побочное действие лекарственных средств (особенно при антиретровирусной терапии)

Поражение эндокарда

- Инфекционный эндокардит (бактериальный, грибковый)
- Неинфекционный тромботический (марантический) эндокардит

Поражение сосудов

- Атеросклероз
- Васкулит, периваскулит
- Легочная гипертензия

Данная глава написана при поддержке Германской сети по сердечной недостаточности.

Литература

1. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2946-48. <http://amedeo.com/lit.php?id=9860802>
2. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: F63-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=10416516>
3. Bittner HB, Fogelson BG. Off-pump coronary artery bypass grafting in a patient with AIDS, acute myocardial infarction, and severe left main coronary artery disease. *J Cardiovasc Surg* 2003; 44: 55-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12627072>
4. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003; 348: 702-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=12594314>
5. Castillo R, Pedalino RP, El-Sherif N, Turitto G. Efavirenz-associated QT prolongation and Torsade de Pointes arrhythmia. *Ann Pharmacother* 2002; 26: 1006-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12022902>
6. Currie PF, Sutherland GR, Jacob AJ, et al. A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J* 1995; 16: 15-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=7671917>
7. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10 (Suppl 1): S1-S78. <http://amedeo.com/lit.php?id=14555889>
8. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the adult AIDS clinical trial group cardiovascular disease focus group. *Clin Inf Dis* 2000; 31: 1216-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=11073755>
9. Dube MP, Stein JH, Aberg JA. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 613-27. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942391>

10. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, et al. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002;23:1153-1176. <http://amedeo.com/lit.php?id=12206127>
11. Escaut L, Monsuez JJ, Chironi G, et al. Coronary artery disease in HIV infected patients. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 969-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=12739013>
12. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000, 342: 1077-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=10760308>
13. Fingerhoo M. Full recovery from severe dilated cardiomyopathy in an HIV-infected patient. *AIDS Read* 2001; 11: 333-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11449927>
14. Fisher SD, Lipshultz SE. Cardiovascular abnormalities in HIV-infected individuals. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Saunders 2001: 2211-21.
15. Frerichs FC, Dingemans KP, Brinkman K. Cardiomyopathy with mitochondrial damage associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *N Engl J Med* 2002; 347: 1895-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12466522>
16. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003. <http://amedeo.com/lit.php?id=14627784>
17. Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, et al. Pericardial effusion in AIDS incidence and survival. *Circulation* 1995; 92: 3229-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=7586308>
18. Henry K, Melroe H, Huebesch J, et al. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet* 1998; 352: 1031-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=9759748>
19. Lewis W, Grupp IL, Grupp G et al. Cardiac dysfunction occurs in the HIV-1 transgenic mouse treated with zidovudine. *Lab Invest* 2000; 80: 187-97. <http://amedeo.com/lit.php?id=10701688>
20. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, et al. HIV-related pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 118: 1133-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=11035689>
21. Morgello S, Mahboob R, Yakoushina T, et al. Autopsy findings in a human immunodeficiency virus-infected population over 2 decades. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 182-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11825115>
22. Neumann T, Ross B, Hengge UR, et al. Kardiale Manifestationen der HIV-Infektion. *Med Klin* 2002a; 97: 659-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=12434274>
23. Neumann T, Canbay A, Barkhausen M, et al. Paracardial lipodystrophy versus pericardial effusion in HIV positive patients. *Heart* 2002c; 87: e4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11997434>
24. Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part I: Differences due to the acquisition of HIV-infection. *Eur J Med Res* 2003; 8: 229-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=12911871>
25. Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part II: Gender differences. *Eur J Med Res* 2004a; 9: 55-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090290>
26. Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part III: Age differences. *Eur J Med Res* 2004b; 9: 267-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=15257881>
27. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15: F11-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399973>
28. Nosanchuk JD. Fungal myocarditis. *Front Biosci* 2002; 7: d1423-38. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045009>
29. Patel RC, Frishman WH. Cardiac involvement in HIV infection. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1493-512. <http://amedeo.com/lit.php?id=8941233>
30. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force Report. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60. <http://amedeo.com/lit.php?id>
31. Roy VP, Prabhakar S, Pulvirenti J, Mathew J. Frequency and factors associated with cardiomyopathy in patients with human immunodeficiency virus infection in an inner-city hospital. *J Natl Med Assoc*. 1999; 91: 502-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10517069>
32. Silva-Cardoso J, Moura B, Martins L, et al. Pericardial involvement in human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1999; 115: 418-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=10027441>
33. Stocker DN, Meier PJ, Stoller R, Fattinger KE. „Buffalo hump“ in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 352: 320-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=9690434>
34. Stotka JL, Good CB, Downer WR, et al. Pericardial effusion and tamponade due to Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1989; 95: 1359-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=2721281>
35. Sullivan AK, Nelson MR. Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy. *AIDS* 1997; 11: 938-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9189227>
36. Tayal SC, Ghosh SK, Reaich D. Asymptomatic HIV patient with cardiomyopathy and nephropathy: case report and literature review. *J Infect* 2001; 42: 288-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11545577>
37. Wu TC, Pizzorno MC, Hayward GS, et al. In situ detection of human cytomegalovirus immediate-early gene transcripts within cardiac myocytes of patients with HIV-associated cardiomyopathy. *AIDS* 1992; 6: 777-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=1329847>

21. ВИЧ-ассоциированная легочная гипертензия

Джордж Фризе, Мирко Штейнмюллер, Ардешир Гофрани

Легочная гипертензия — тяжелое, сокращающее жизнь заболевание, которое нередко развивается у молодых. Связь между легочной гипертензией и ВИЧ-инфекцией подробно описана (Mette 1992, Simonneau 2004). В то же время патогенез легочной гипертензии при ВИЧ-инфекции остается неясным. Принимая во внимание, что благодаря ВААРТ прогноз при ВИЧ-инфекции улучшился, тяжелая легочная гипертензия может сокращать продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных (Nunes 2002).

Этиология, патогенез, классификация

Причиной легочной гипертензии служат вазоконстрикция, снижение эластичности артерий из-за структурной перестройки стенок сосудов, а также выключение части сосудистого русла. При всех формах легочной гипертензии обнаруживаются функциональные нарушения (обратимая вазоконстрикция) и структурные нарушения (перестройка сосудов), которым нередко сопутствует тромбоз *in situ*. Повышение постнагрузки правого желудочка приводит к гипертрофии правого желудочка и его дилатации.

Хроническую легочную гипертензию разделяют на 5 групп в соответствии с классификацией, разработанной в 1998 г. *Всемирным симпозиумом по первичной легочной гипертензии* в Эвиане (с последующей доработкой в 2003 г. в Венеции). ВИЧ-ассоциированная легочная гипертензия относится к группе номер один (артериальная легочная гипертензия).

Артериальная легочная гипертензия

1.1. Первичная легочная гипертензия:

- а) спорадическая;
- б) семейная;

1.2. Вторичная — вследствие:

- а) коллагенозов;
- б) врожденного системно-легочного шунта;
- в) портальной гипертензии;
- г) ВИЧ-инфекции;**
- д) лекарственных воздействий;
- е) персистирующая ЛАГ новорожденных.

В течении легочной гипертензии выделяют три клинических стадии:

1. Латентная легочная гипертензия характеризуется средним давлением в легочной артерии (СДЛА) менее 21 мм рт. ст. в покое и 30 мм рт. ст. при нагрузке. Эти больные при физической нагрузке испытывают одышку.
2. На стадии манифестной легочной гипертензии СДЛА превышает 25 мм рт. ст. в покое. Больные испытывают одышку уже при легкой нагрузке.
3. Тяжелая легочная гипертензия характеризуется выраженным снижением сердечного выброса в покое, который не может возрасти при нагрузке из-за повышения постнагрузки на правый желудочек. У этих больных дискомфорт возникает при малейшем физическом усилии.

Диагностика

Катетеризация правых отделов сердца

В диагностике хронической легочной гипертензии катетеризация правых отделов сердца по-прежнему считается эталонным методом диагностики. Она позволяет оценить ключевые параметры легочной гемодинамики. Главный из них — легочное сосудистое сопротивление, которое может быть повышенным даже при нормальном давлении в легочной артерии. На стадии манифестной легочной гипертензии сле-

дует провести исследование на обратимость вазоконстрикции, чтобы определить, будут ли больному полезны вазодилататоры или нет. Для этого во время катетеризации правых отделов сердца больному дают кислород или вазодилататоры. У некоторых больных при вдыхании окиси азота снижается легочное артериальное давление на 30% и одновременно нормализуется сердечный выброс.

ЭКГ

Изменения на ЭКГ при легочной гипертензии появляются тогда, когда толщина миокарда правых отделов сердца увеличивается вдвое. Характерные признаки:

- отклонение оси сердца вправо (в среднем $> +110^\circ$);
- соотношение зубцов R и S в отведении V6 < 1 ;
- зубец S в отведении I и зубец Q в отведении III;
- зубец S в отведениях I, II и III;
- повышение амплитуды зубца R (не всегда).

Рентгенография грудной клетки

На рентгенограмме грудной клетки легочную гипертензию можно выявить по следующим признакам:

- расширение нисходящей части правой легочной артерии (диаметр более 20 мм);
- расширение центральных легочных артерий на фоне сужения сегментарных артерий;
- обрыв периферических легочных сосудов;
- расширение поперечного диаметра сердца и увеличение объема правого желудочка в ретростеральном пространстве.

Эхокардиография

Эхокардиография (ЭхоКГ) позволяет выявить расширение правых отделов сердца и оценить систолическое давление в легочной артерии. Характерные признаки легочной гипертензии:

- гипертрофия миокарда правого желудочка;
- аномальные движения межжелудочковой перегородки;
- изменения длительности фаз систолы;
- аномальные движения клапана легочной артерии;
- изменение направления выброса крови из правого желудочка (при чреспищеводной доплеровской ЭхоКГ).

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, ангиопульмонография и КТ

Эти методы лучевой диагностики используются для выявления хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, которая важна в дифференциальной диагностике у ВИЧ-инфицированных, употребляющих инъекционные наркотики, у которых возможны повторные тромбоэмболии; кроме того, эти методы помогают подобрать лечение (рис. 1).

Лечение

Неспецифическое лечение

Исходя из клинического опыта в лечении легочной гипертензии применяют различные неспецифические средства, которые перечислены ниже.

1. Диуретики

На поздних стадиях легочной гипертензии задержка жидкости может привести к значительному повышению преднагрузки на правый желудочек и как следствие — к застойной гепатомегалии, отекам и асциту. Причиной задержки жидкости служит не только хроническая правожелудочковая недостаточность, но и стимуляция ренин-ангиотензиновой системы повышенными уровнями альдостерона. В связи с этим комбинация петлевых диуретиков (например, фуросемид 20-80 мг/сут) с антагонистами альдостерона

(например, альдактон 50-200 мг/сут) дает хорошие результаты. Следует принять во внимание обычные противопоказания, а также риск обезвоживания с последующим критическим снижением преднагрузки на правый желудочек. Для оптимального функционирования правого желудочка преднагрузка должна составлять около 6-10 мм рт. ст.

2. Сердечные гликозиды

Применение сердечных гликозидов пока остается спорным. Согласно рандомизированному плацебо-контролируемому двойному слепому исследованию, сердечные гликозиды приносят пользу только больным с легочным сердцем, у которых снижена функция левого желудочка. Однако сердечные гликозиды всегда принимаются во внимание в случае предсердных тахикардий. Следует иметь в виду, что сердечные гликозиды обладают высоким аритмогенным действием на фоне гипоксемии, что может вызвать серьезные осложнения.

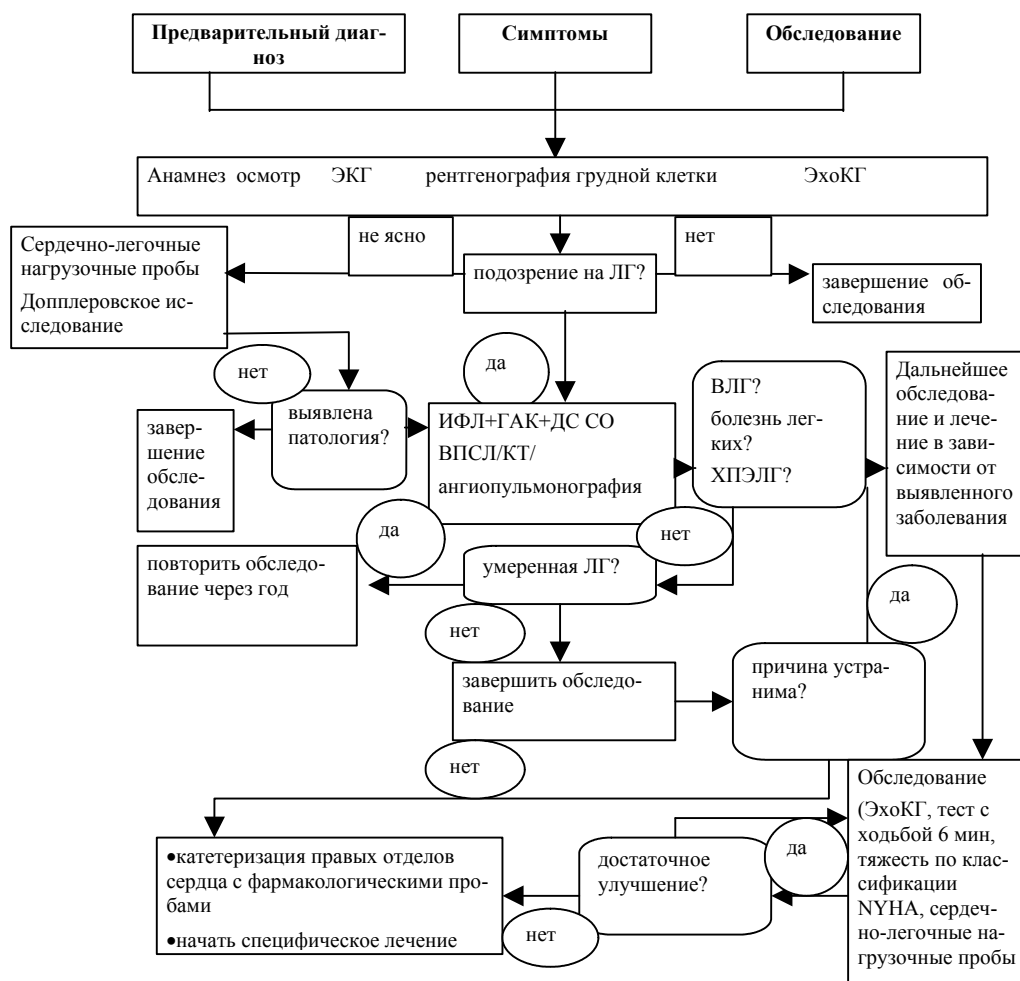


Рисунок 1. Алгоритм диагностики и лечения: выбор методов обследования при подозрении на легочную гипертензию. ИФЛ — исследование функции легких; ГАЗ — газы артериальной крови; ДС СО — диффузионная способность по СО; ВПСЦ — вентиляционно-перфузионная скintiграфия легких; ХПЭЛГ — хроническая постэмболическая легочная гипертензия; КТ — компьютерная томография; ВЛГ — венозная легочная гипертензия, NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

3. Антикоагулянты

Для лечения хронической легочной гипертензии применяются гепарин и непрямые антикоагулянты (фенпрокумон, варфарин), при условии, что у больного нет противопоказаний к ним. Основанием для длительного лечения антикоагулянтами служат следующие особенности патофизиологии артериальной легочной гипертензии:

- повышенный риск тромбоза in-situ, обусловленный замедленным кровотоком в суженных и деформированных легочных сосудах;
- повышенный риск тромбоза, вызванный застоем в периферических венах, дилатацией правого желудочка и малой физической нагрузкой;
- сниженные уровни циркулирующих продуктов распада тромбина и фибриногена, которые действуют как факторы роста в ремоделировании сосудов.

Дозу антикоагулянтов следует подобрать так, чтобы поддерживать международное нормализованное отношение на уровне 2,5.

4. ВААРТ

ВААРТ считают неспецифическим средством лечения ВИЧ-ассоциированной легочной гипертензии. Согласно классификации Центров по контролю заболеваемости легочная гипертензия является клинически выраженным осложнением ВИЧ-инфекции и поэтому относится к критериям категории В. Поэтому независимо от числа лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки легочная гипертензия служит показанием к началу антиретровирусной терапии. По имеющимся данным, эффективная антиретровирусная терапия улучшает прогноз при ВИЧ-ассоциированной легочной гипертензии (Zuber 2004). Кроме того, стабилизация иммунного статуса в группах высокого риска способствует профилактике системных инфекций, и в первую очередь, пневмонии.

Специфическое лечение

Цель специфического лечения — снизить артериальное давление в легочной артерии и, тем самым, ослабить постнагрузку на правый желудочек. Ниже перечислены препараты, которые уже используются в лечении легочной гипертензии или проходят клинические испытания:

- блокаторы кальциевых каналов;
- аналоги простагландинов (для в/в, ингаляционного, подкожного ведения и приема внутрь);
- блокаторы эндотелиновых рецепторов (селективные, неселективные);
- ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа.

Помимо немедленного расслабления мышц некоторые вазодилататоры (особенно аналоги простагландинов и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа) оказывают, по-видимому, устойчивый антипролиферативный эффект.

1. Блокаторы кальциевых каналов

Сегодня из препаратов этой группы чаще всего используются нифедипин и дилтиазем. Они дают желаемый эффект примерно у 5-10% больных с первичной легочной гипертензией. Действие блокаторов кальциевых каналов следует оценить во время катетеризации правых отделов сердца.

Главный недостаток блокаторов кальциевых каналов — действие на системный кровоток. Периферическая вазодилатация приводит к артериальной гипотонии, а отрицательный инотропный эффект блокаторов кальциевых каналов приводит к снижению сердечного выброса. Кроме того, неселективная вазодилатация легочных сосудов может вызвать нежелательные изменения газообмена вследствие усиления неравномерности вентилиционно-перфузионного отношения. Для длительного лечения доза нифедипина составляет до 250 мг, дилтиазема — до 750 мг. Начинают с низких доз и постепенно повышают дозу в течение нескольких недель.

2. Препараты простагландина в/в

У больных с легочной гипертензией отмечено снижение синтеза простагландина в эндотелии легких (Christman 1992, Tudor 1999). Поэтому для лечения этого заболевания стали использовать препараты простагландина (например, илопрост). Из-за короткого периода полувыведения илопрост вводят путем постоянной внутривенной инфузии с помощью портативного насоса и катетера или имплантированного под кожу резервуара. Дозу препарата медленно повышают до 0,5-2,0 нг/кг/мин.

Сегодня амбулаторное лечение простагландином в/в является признанным методом длительного лечения тяжелой легочной гипертензии (Barst 1996, Sitbon 2002). Длительная терапия простагландином в/в приводит к стойкому улучшению гемодинамики у больных с первичной легочной гипертензией (например, ВИЧ-ассоциированной).

Недостатки внутривенного введения препаратов простаглицлина:

- Системные побочные эффекты неселективных вазодилаторов, такие как артериальная гипотония, ортостатическая гипотония, гиперемия кожи, диарея, боль при жевании и головная боль;
- риск острой сердечной недостаточности вследствие нежелательного системного действия;
- риск катетерной инфекции;
- тахифилаксия.

Тахифилаксия наблюдается при длительном внутривенном введении простаглицлина и требует повышения дозы препарата.

Выводы: опыт применения препаратов простаглицлина при ВИЧ-ассоциированной легочной гипертензии ограничен маленькими неконтролируемым испытаниями. Однако эти исследования показывают улучшение прогноза (Aguilar 2000, Cea-Calvo 2003).

3. Ингаляционные аналоги простаглицлинов

Аналоги простаглицлинов для аэрозольного введения (например, недавно одобренный препарат илопрост, Ventavis®) лишены многих недостатков аналогов простаглицлинов для внутривенного введения. Поступление препарата в альвеолы позволяет ему оказывать избирательное действие на легкие. Недавнее кооперированное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что у ВИЧ-отрицательных больных ингаляции илопроста безопасны и эффективны (Olschewski 2002). У больных, получавших илопрост, обнаружено значительное улучшение переносимости физической нагрузки (оценивалось с помощью ходьбы в течение 6 минут), а также тяжести по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

Эффективность илопроста при ВИЧ-ассоциированной легочной гипертензии была подтверждена в клиническом исследовании, проведенном в нашей клинике (Ghofrani 2004). Недостатки этого вида терапии — сложная технология ингаляционного введения препарата и короткое действие препарата после однократного введения (60-90 мин), из-за чего требуются частые ингаляции (от 6 до 9 в сутки), а также ночные перерывы в лечении. В сутки больные получали 25-75 мг илопроста за 6-9 ингаляций.

4. Блокаторы эндотелиновых рецепторов

В нескольких предварительных испытаниях селективные и неселективные блокаторы эндотелиновых рецепторов показали свою эффективность. В III фазе клинических испытаний блокаторов эндотелиновых рецепторов у больных с первичной легочной гипертензией босентан для приема внутрь приводил к улучшению переносимости физической нагрузки и продлевал неосложненный период болезни (Rubin 2002). Дозы препарата составляли 62,5-125 мг два раза в сутки. Основным побочным эффектом — повышение активности печеночных ферментов. Применять босентан у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С следует с осторожностью.

На основании этих данных в Европе босентан был одобрен для лечения артериальной легочной гипертензии. Необходимо часто определять активность печеночных ферментов, так как она может повышаться. Босентан могут назначать только врачи, зарегистрированные в компании Actelion и получившие соответствующее разрешение.

В неконтролируемом исследовании уже получены первые результаты применения босентана у больных с ВИЧ-ассоциированной легочной гипертензией (Sitbon 2004).

5. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

По последним данным, силденафил — селективный ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа — способен вызывать значительную вазодилатацию легочных сосудов. В клинических испытаниях у небольшого числа больных с разными формами легочной гипертензии показана высокая эффективность и хорошая переносимость этого препарата для приема внутрь (Ghofrani 2002, Schumacher 2001, Carlsen 2002). Предполагается, что недавно завершенная III фаза клинических испытаний силденафила позволит одобрить этот препарат для лечения артериальной легочной гипертензии.

Заключение

На сегодняшний день четких и общепринятых рекомендаций по лечению ВИЧ-ассоциированной легочной гипертензии не существует. Однако, принимая во внимание ее сходство с другими видами артериальной легочной гипертензии первой группы (Venice 2003), например идиопатической, для ее лечения

можно использовать те же методы в зависимости от клинической тяжести заболевания (рис. 2). Обычно назначают силденафил 25-150 мг/сут в 2-3 приема.

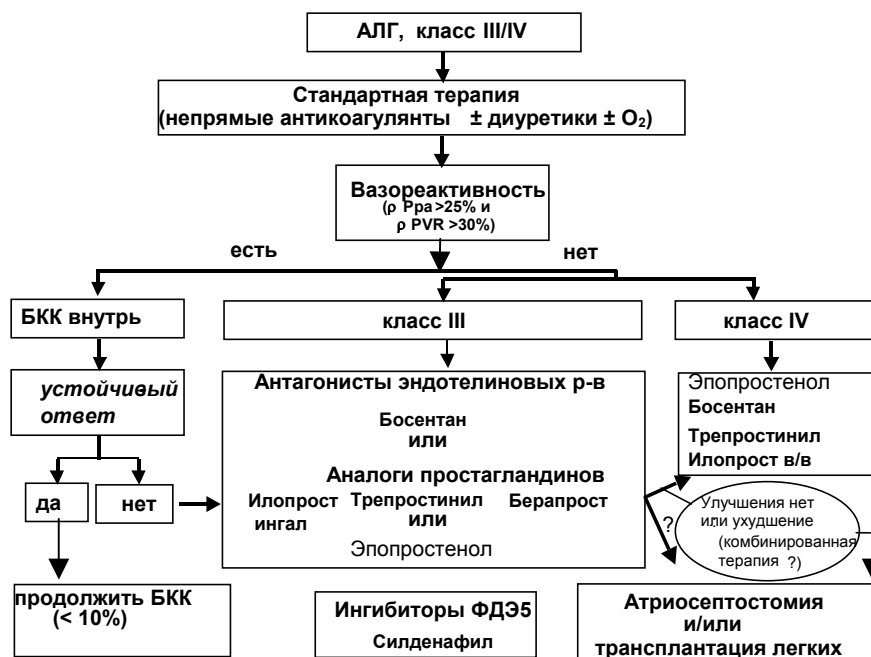


Рисунок 2. Алгоритм лечения артериальной легочной гипертензии в зависимости от тяжести и ответа на вазодилататоры (вазореактивности) (публикуется с изменениями по материалам Всемирного симпозиума на легочной гипертензии, Венеция, 2003 г.) Класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; АЛГ — артериальная легочная гипертензия; Ppa — давление в легочной артерии; PVR — легочное сосудистое сопротивление; БКК — блокаторы кальциевых каналов; ФДЭ5 — фосфодиэстераза 5 типа.

Практические выводы

ВИЧ-инфицированных, страдающих одышкой при нагрузке, нужно обследовать на предмет легочной гипертензии, если исключены другие легочные и сердечные заболевания (например, обструктивные или рестриктивные нарушения вентиляции легких, пневмония, ишемическая болезнь сердца). Заболеваемость легочной гипертензией среди ВИЧ-инфицированных примерно в 1000 раз выше, чем у населения в целом. При этом не учитываются недиагностированные случаи, которые тоже имеют место.

При подозрении на легочную гипертензию диагноз можно подтвердить неинвазивными методами (например, ЭхоКГ). Поскольку в последнее время появились новые методы лечения, правильный диагноз необходим.

Дальнейшее обследование и лечение больных с любым видом легочной гипертензии нужно проводить в специализированных центрах с опытом лечения легочной гипертензии и ВИЧ-инфекции.

Литература

1. Aguilar R, Farber H. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. Am.J.Respir.Crit Care Med. 2000; 162: 1846-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11069824>
2. Barst R, Rubin L, Long W, McGoon M, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 296-302. <http://amedeo.com/lit.php?id=8532025>
3. Bower M, Fox P, Fife K, et al. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. AIDS 1999; 13:2105-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546864>
4. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. AIDS 2002; 16:1568-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131202>

5. Cea-Calvo L, Escribano S, Tello de M, et al. [Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil]. *Rev.Esp.Cardiol.* 2003; 56: 421-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12689580>
6. Christman B, McPherson C, Newman J, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N.Engl.J.Med.* 1992; 327: 70-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=1603138>
7. Cooper, D. Immunological effects of antiretroviral therapy. *Antivir.Ther.* 3 1998; Suppl 4: 19-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=10723505>
8. Ghofrani H, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann.Intern.Med.* 2002; 136: 515-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=11926786>
9. Ghofrani H, Friesse G, Discher T, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur.Respir.J.* 2004; 23: 321-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=14979511>
10. McNaghten A., Hanson D, Jones J, et al. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. *AIDS* 1999; 13: 1687-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509570>
11. Mette, S, Palevsky H, Pietra G, et al. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1992; 145: 1196-1200. <http://amedeo.com/lit.php?id=1586065>
12. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Declining mortality from HIV-associated pulmonary arterial hypertension with combined use of highly active antiretroviral therapy and long-term epoprostenol infusion. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2002; 165: A 412.
13. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N.Engl.J.Med.* 2002; 347: 322-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12151469>
14. Opravil M, Pechere M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1997; 155: 990-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=9117037>
15. Rubin L, Badesch D, Barst R, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N.Engl.J.Med.* 2002; 346: 896-903. <http://amedeo.com/lit.php?id=11907289>
16. Schumacher Y, Zdebik A, Huonker M, et al. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001; 15: 1747-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11546958>
17. Simonneau, G, Galie N, L. Rubin J, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004; 43: 5S-12S. <http://amedeo.com/lit.php?id=15194173>
18. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 2004; 170: 1212-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15317666>
19. Sitbon O., Humbert M, Nunes H, et al. Intravenous infusion of epoprostenol in severe primary pulmonary hypertension (PPH): long-term survival and prognostic factors. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2002; 165: A 517.
20. Tudor R., Cool M, Geraci M, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1999; 159: 1925-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10351941>
21. Zuber J, Calmy A, Evison J, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved haemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 1178-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095226>

22. ВИЧ-инфекция и заболевания дыхательных путей

Свен Ф. Эрис, Бернхард Шаф

Спектр заболеваний дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных наряду с осложнениями самой ВИЧ-инфекции (туберкулез, бактериальная пневмония, лимфомы, ВИЧ-ассоциированная легочная гипертензия и другие) охватывает и обычные болезни, в частности острый бронхит, бронхиальную астму, хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ), рак легкого (табл. 1).

Таблица 1. Заболевания дыхательных путей, осложняющие течение ВИЧ-инфекции

Инфекции/возбудители	Опухоли	Другие
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Саркома Капоши	Лимфоидная интерстициальная пневмония
Бактериальные пневмонии	Лимфомы	Неспецифическая интерстициальная пневмония
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Лимфогранулематоз	Легочная гипертензия
<i>Staphylococcus aureus</i>	Рак легкого	ХОЗЛ
<i>Haemophilus influenzae</i>		Повышенная реактивность бронхов
<i>Moraxella catarrhalis</i>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
<i>Rhodococcus equi</i>		
<i>Nocardia asteroides</i>		
Микобактериальные инфекции		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		
Атипичные микобактерии		
Прочие		
Цитомегаловирус		
<i>Aspergillus</i> spp.		
<i>Cryptococcus neoformans</i>		
<i>Histoplasma capsulatum</i>		
<i>Toxoplasma gondii</i>		

Пневмоцистная пневмония и другие классические оппортунистические инфекции вследствие внедрения ВААРТ и медикаментозной профилактики наблюдаются реже, поэтому возросла относительная частота других осложнений. Наиболее частым из заболеваний дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных является острый бронхит (Wallace, 1997). Тем не менее, у больных с глубоким иммунодефицитом перечень заболеваний, включаемых в дифференциальный диагноз, должен быть по возможности полным. Отличить серьезное заболевание, представляющее угрозу для жизни, от простого и неопасного часто удается на основании анамнеза и клинической картины.

В настоящей главе кратко изложена дифференциальная диагностика у больных с симптомами поражения дыхательных путей. Пневмоцистная пневмония, микобактериальные инфекции и легочная гипертензия рассматриваются в других главах.

Анамнез

Какие заболевания перенес ранее больной?

Пациенты, перенесшие пневмоцистную пневмонию, в дальнейшем подвержены более высокому риску заболеть этой инфекцией.

У пациентов с гиперлиппротеидемией и со стенозом сонных артерий следует заподозрить ишемическую болезнь сердца.

Какие препараты принимает больной?

Прием котримоксазола (триметоприм/сульфаметоксазол) обычно позволяет предупредить пневмоцистную пневмонию и заодно снижает риск бактериальной пневмонии (Beck, 2001). У тех, кому профилактика пневмоцистной пневмонии проводится с помощью ингаляций пентамидина, нередко наблюдается атипичное течение пневмоцистной пневмонии с поражением верхушек легких. Назначение абакавира может усилить реактивность бронхов и стать причиной обострения бронхиальной астмы. Лечение энфувиртидом (T20), по-видимому, повышает риск бактериальной пневмонии, по крайней мере у курильщиков.

Курит ли больной?

Курение шире распространено среди ВИЧ-инфицированных, хотя для них оно представляет большую опасность, чем для не инфицированных ВИЧ людей (Rouse, 1990). У курильщиков частота всех заболеваний дыхательных путей, в том числе ВИЧ-ассоциированных, выше, чем у некурящих. Это касается не только бактериальной и пневмоцистной пневмонии, но и бронхиальной астмы, ХОЗЛ и рака легкого (Hirschtick, 1996). Курение нарушает местный иммунитет в легких: оно уменьшает количество лимфоцитов CD4 в альвеолах и подавляет продукцию важнейших провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО α (Wewers, 1998). Кроме того, курение подавляет фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов. Этот эффект сильнее выражен у ВИЧ-инфицированных. Однако сама по себе ВИЧ-инфекция, по-видимому, не оказывает прямого влияния на способность макрофагов убивать бактерий (Elssner, 2004).

Настроить пациента на отказ от курения — важная задача, стоящая перед врачом, особенно когда он консультирует ВИЧ-инфицированного. Подходы, которые обещают быть успешными и правильность которых подтверждена клиническими исследованиями, включают групповую мотивационную психотерапию, заместительную терапию препаратами никотина и прием бупроприона. Назначая бупроприон, следует учитывать его взаимодействия с другими препаратами, особенно с ритонавиром.

Откуда приехал больной?

Собирая анамнез, важно выяснить этническую принадлежность больного и поездки, которые он совершал. Существуют местности, эндемичные по гистоплазмозу и кокцидиозу. Так, гистоплазмоз в некоторых штатах США и в Пуэрто-Рико распространен шире, чем пневмоцистная пневмония, в то время как в Европе он встречается редко.

Каким путем больной заразился ВИЧ?

Потребители внутривенных наркотиков чаще болеют бактериальной пневмонией и туберкулезом (Hirschtick, 1995). Саркома Капоши в легких развивается почти исключительно у гомосексуалистов.

Каковы результаты рентгенографии грудной клетки?

Таблица 2. Рентгенологические признаки болезней дыхательных путей.

Рентгенологическая картина	Дифференциальный диагноз
Изменения отсутствуют	Пневмоцистная пневмония, бронхиальная астма, саркома Капоши с поражением трахеи
Ограниченное затемнение	Бактериальная пневмония, микобактериальные инфекции, лимфомы, грибковые инфекции
Множественные очаговые тени	Бактериальная пневмония, микобактериальные инфекции, пневмоцистная пневмония, саркома Капоши
Сетчатая перестройка легочного рисунка	Пневмоцистная пневмония (поражены прикорневые зоны), цитомегаловирусная инфекция, саркома Капоши, лимфоидная интерстициальная пневмония, сердечная недостаточность, грибковые инфекции
Милиарные тени	Микобактериальные инфекции, грибковые инфекции
Пневмоторакс	Пневмоцистная пневмония
Каверны	Микобактериальные инфекции (если число CD4 более 200 мкл ⁻¹), бактериальный абсцесс легкого (<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.)
Кисты	Пневмоцистная пневмония, грибковые инфекции
Плевральный выпот	Бактериальная пневмония, микобактериальные инфекции, саркома Капоши, лимфомы, сердечная недостаточность
Двустороннее увеличение бронхолегочных лимфоузлов	Микобактериальные инфекции, саркома Капоши, саркоидоз

Каковы симптомы заболевания?

На основании кашля и одышки не всегда удастся отличить пневмоцистную пневмонию от бактериальной, поэтому возникает необходимость в дополнительной информации. Так, для бактериальной пневмонии характерно острое начало. Больные обычно обращаются к врачу на 3-5-й день заболевания, в то время как при пневмоцистной пневмонии период от появления первых симптомов до обращения к врачу в среднем составляет 28 дней (Kovasc, 1984). Для пневмоцистной пневмонии характерны одышка и непродуктивный кашель. При выделении обильной бесцветной мокроты более вероятна бактериальная или смешанная этиология пневмонии.

Самый важный вопрос: каков иммунный статус больного?

Количество лимфоцитов CD4 в крови служит лучшим показателем риска тех или иных оппортунистических инфекций. Если оно превышает 200 мкл^{-1} , риск классических оппортунистических инфекций незначителен. У таких пациентов следует ожидать заболеваний, наблюдающихся и при нормальном иммунитете, например острого бронхита или бактериальной пневмонии. Однако никогда нельзя забывать о возможности туберкулеза. Хотя риск туберкулеза растет по мере усугубления иммунодефицита, более половины случаев этой инфекции наблюдаются у ВИЧ-инфицированных с количеством лимфоцитов CD4 более 200 мкл^{-1} (Lange, 2004; Wood 2000).

При количестве лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} развивается пневмоцистная, реже — криптококковая пневмония, но и на этой стадии ВИЧ-инфекции наиболее частой является бактериальная пневмония.

При количестве лимфоцитов CD4 менее 100 мкл^{-1} возрастает заболеваемость саркомой Капоши и токсоплазмозом (*Toxoplasma gondii*). Дальнейшее снижение числа лимфоцитов CD4 (менее 50 мкл^{-1}) сопровождается возникновением глубоких микозов (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*), аспергиллеза (*Aspergillus* spp.), кандидоза (*Candida* spp.), инфекций, вызванных атипичными микобактериями, и различных вирусных инфекций (главным образом цитомегаловирусной). При глубоком иммунодефиците поражение дыхательных путей часто бывает органным проявлением системной инфекции. Поэтому таких больных следует обследовать с применением инвазивных методов диагностики.

Легочные осложнения ВИЧ-инфекции**Бактериальная пневмония**

Бактериальная пневмония у ВИЧ-инфицированных наблюдается чаще, чем у остального населения, и подобно пневмоцистной пневмонии оставляет после себя рубцы в легких. Это нередко приводит к рестриктивным нарушениям дыхания, которые сохраняются годами (Alison, 2000). Бактериальная пневмония встречается и на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, однако по мере усугубления иммунодефицита ее риск возрастает. Заболевание бактериальной пневмонией значительно ухудшает долгосрочный прогноз (Ostmond, 1999). Поэтому бактериальная пневмония, возникающая чаще одного раза в год, считается СПИД-индикаторным заболеванием. Внедрение в клиническую практику ВААРТ привело к значительному уменьшению частоты бактериальной пневмонии (Jeffrey, 2000).

Клиническая картина и прогноз при бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных и у лиц с нормальным иммунитетом существенно не различаются. Тем не менее, у ВИЧ-инфицированных чаще отмечаются нормальное количество лейкоцитов в крови и слабо выраженная симптоматика (Feldman, 1999). Наиболее часто возбудителями оказываются пневмококки и *Haemophilus influenzae*. На фоне ВИЧ-инфекции чаще, чем при нормальном иммунитете, высеваются *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, а на поздних стадиях, когда количество лимфоцитов CD4 не превышает 100 мкл^{-1} , еще и *Pseudomonas* spp. При наличии в легких медленно увеличивающегося инфильтрата с полостью распада следует заподозрить редко встречающуюся инфекцию, вызываемую *Rhodococcus equi*, и легочный нокардиоз. У 10-30% больных возбудителей пневмонии бывает несколько, причем одним из них может быть *Pneumocystis jiroveci*, что затрудняет диагностику (Miller, 1994).

Важным показателем для оценки тяжести состояния больных наряду с общепринятыми критериями (PO_2 , размер инфильтрата, плевральный выпот, гемодинамические параметры, внелегочное поражение, спутанность сознания) является также количество лимфоцитов CD4. Снижение его до уровня менее 100 мкл^{-1} сопровождается шестикратным увеличением летальности. Поэтому, оценивая состояние ВИЧ-инфицированных с пневмонией, не следует полагаться на критерии риска, принятые для больных с нормальным иммунитетом. Таких больных целесообразно госпитализировать и при менее выраженной клинической картине (Cordero, 2000).

Если подозрений на микобактериальную инфекцию нет, больным с количеством лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} назначают препараты, активные в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*. Однако контролируемые исследования, подтверждающие эффективность такой тактики, не проводились. Согласно рекомендациям для больных с внебольничной пневмонией и сопутствующими заболеваниями, назначают цефалоспорины второго (например, цефуроксим) или третьего поколения (например, цефотаксим и цефтриаксон) либо комбинированный препарат ампициллина и ингибитора β -лактамаз — ампициллин/сульбактам или амоксициллин/клавуланат (например, Аугментин® в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки). В местностях, где повышена заболеваемость легионеллезом, к этим препаратам добавляют макролид, например Кларитин® в дозе 500 мг 2 раза в сутки. После получения результатов посева подбирают более специфичные препараты. При глубоком иммунодефиците, когда количество лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл^{-1} , спектр возможных возбудителей более широк, поэтому для диагностики целесообразно сразу выполнить бронхоскопию (Dalhoff, 2002).

ВИЧ-инфицированным рекомендуется вакцинация против пневмококковой пневмонии, однако ее эффективность при количестве лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} не доказана. В связи с тем что грипп нередко осложняется вторичными бактериальными инфекциями, целесообразна также ежегодная вакцинация против гриппа.

Какой должна быть тактика обследования при выявлении инфильтрата в легких?

Объем исследований при выявлении у больного инфильтрата в легких зависит от стадии ВИЧ-инфекции и предполагаемого спектра возбудителей. При количестве лимфоцитов CD4 более 200 мкл^{-1} можно ограничиться неинвазивными методами исследования и назначить эмпирическую антибиотикотерапию. Обследование в таких случаях включает в себя двукратный посев крови и бактериологическое исследование мокроты (микроскопия мазка и посев). Бактериemia наблюдается у 25-60% ВИЧ-инфицированных — намного чаще, чем у больных с нормальным иммунитетом (Miller, 1994). Роль бактериологического исследования мокроты сводится главным образом к исключению микобактериальных инфекций и аспергиллеза.

В отдельных случаях для уточнения диагноза (например, при пневмококковой инфекции, легионеллезе, криптококкозе, гистоплазмозе) исследуют мочу на присутствие специфических антигенов. Выявление криптококкового антигена в сыворотке с большой долей вероятности свидетельствует о легочном криптококкозе (Saag, 2000). Иногда, например при пневмоцистной пневмонии, диагноз удается поставить с помощью КТ с высоким разрешением, в то время как обычное рентгенологическое исследование оказывается неинформативным.

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда число лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл^{-1} , рекомендуется бронхоскопия (Dalhoff, 2002). С помощью этого метода диагноз удается установить у 55-70% ВИЧ-инфицированных с инфильтратами в легких, а при использовании всех бронхоскопических методик, включая трансбронхиальную биопсию, — у 89-90% (Cadranell, 1995). Чувствительность бронхоальвеолярного лаважа как метода диагностики у больных бактериальной пневмонией, ранее не получавших антибиотиков, составляет 60-70%, а при пневмоцистной пневмонии — 85-100% (Baughman, 1994). Учитывая высокую чувствительность бронхоальвеолярного лаважа, трансбронхиальную биопсию рекомендуется выполнять лишь при подозрении на пневмоцистную пневмонию, когда предыдущие исследования оказались неинформативными или когда больному проводится медикаментозная профилактика (Dalhoff, 2002). При подозрении на инвазивный легочный аспергиллез и цитомегаловирусную пневмонию трансбронхиальная биопсия становится методом выбора, так как она позволяет отличить обсемененность дыхательных путей этими возбудителями от собственно инфекции. Необходимость в открытой биопсии легкого или трансторакальной биопсии под контролем КТ возникает редко.

Бронхиальная астма

Логично было бы ожидать, что снижение иммунологической реактивности при иммунодефицитах, в том числе ВИЧ-инфекции, по крайней мере ослабит проявления аллергических реакций и бронхиальной астмы. Однако в действительности наблюдается обратная картина. По данным канадского исследования, проведенного среди ВИЧ-инфицированных мужчин, более чем у половины опрошенных имел место эпизод бронхоспазма в течение предшествующих 12 месяцев и примерно у половины из них отмечались признаки повышенной реактивности бронхов. Эти нарушения оказались особенно выраженными у курящих (Poiger, 2001). По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции возрастает несоответствие между пониженным количеством «полезных» Т-хелперов типа 1, продуцирующих интерферон и ИЛ-1, и слишком большим количеством Т-хелперов типа 2, опосредующих аллергические реакции, вкпе с повыше-

нием уровня IgE. У больных с кашлем, одышкой и повторными бронхитами следует иметь в виду возможность повышенной реактивности бронхов, бронхиальной астмы и эмфиземы легких.

Эмфизема легких

У ВИЧ-инфицированных курильщиков эмфизема легких развивается чаще, чем у лиц, не страдающих этой инфекцией. По-видимому, курение усугубляет инфильтрацию легочной ткани цитотоксическими Т-лимфоцитами, вызываемую ВИЧ (Diaz, 2000). При курении крэка (дешевого порошкового кокаина) риск эмфиземы легких еще выше, так как в этом случае разрушается эпителиальная выстилка дыхательных путей (Fliegil, 1997). Кроме того, кокаин может стать причиной и других необычных осложнений, например пневмоторакса или ограниченного затемнения легочного поля.

Лимфоидная интерстициальная пневмония

Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП) представляет собой пневмонию с хроническим или подострым течением, которая у взрослых наблюдается крайне редко. Для рентгенологической картины характерна сетчато-узелковая перестройка легочного рисунка, подобная наблюдаемой при пневмоцистной пневмонии. ЛИП обычно носит паранеопластический характер, изредка — идиопатический, а при ВИЧ-инфекции и инфекционном мононуклеозе — параинфекционный. В отличие от пневмоцистной пневмонии, количество лимфоцитов CD4 при ЛИП обычно превышает 200 мкл^{-1} , а активность ЛДГ находится в нормальных пределах. Характерны альвеолит с преобладанием лимфоцитов CD8 и отсутствие специфического возбудителя. Для постановки окончательного диагноза нередко требуется открытая биопсия легкого. ЛИП поддается лечению глюкокортикоидами. Роль ВААРТ неясна; более того, ЛИП иногда развивается на фоне восстановления иммунитета под действием ВААРТ.

Рак легкого

ВИЧ-инфекция существенно увеличивает риск рака легкого. Ретроспективный анализ историй болезни 8400 ВИЧ-инфицированных, наблюдавшихся с 1986 по 2001 г., выявил у них восьмикратное увеличение частоты рака легкого по сравнению с не инфицированными ВИЧ курильщиками после 1996 г. Примечательно, что большинство опухолей при гистологическом исследовании оказались аденокарциномами: эта находка стала поводом для обсуждения роли самого ВИЧ в возникновении нестабильности генома (Bower, 2003). Рак легкого развивается у ВИЧ-инфицированных в более молодом возрасте, чем у остального населения, быстрее прогрессирует и диагностируется на более поздней стадии (White, 1996; Кагр, 1993). Вопрос о показаниях к химиотерапии и выборе противоопухолевых препаратов решается в каждом случае индивидуально. Небольшое когортное исследование (Powlers, 2003) показало, что прогноз у ВИЧ-инфицированных с далеко зашедшим раком легкого столь же неблагоприятен, сколь и у остальных больных, и не зависит от восстановления иммунного статуса с помощью ВААРТ.

Менее частые оппортунистические инфекции

Вопрос о клиническом значении цитомегаловируса, который выявляется при бронхоальвеолярном лаваже, обсуждался неоднократно. Антитела к цитомегаловирусу имеют 90% больных, обсемененность вирусом дыхательных путей также наблюдается часто. Цитомегаловирусная пневмония служит причиной инфильтратов в легких у 3,5% больных СПИДом. Для терминальной стадии ВИЧ-инфекции эта цифра, по-видимому, занижена, так как при аутопсии цитомегаловирусную пневмонию обнаруживают в 17% случаев (Afessa, 1998; Waxman, 1997). Инвазивный легочный аспергиллез, который относится к поздним осложнениям ВИЧ-инфекции и развивается на фоне дополнительных факторов риска, в частности нейтропении и лечения глюкокортикоидами (Mylonakis, 1998), обсуждается в главе, посвященной оппортунистическим инфекциям.

Литература

1. Afessa B, Green W, Chiao J, et al. Pulmonary complications of HIV infection: autopsy findings. *Chest*. 1998;113:1225-1229. <http://amedeo.com/lit.php?id=9596298>
2. Baughman R, Dohn M, Frame P. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. *Am J Med*. 1994;97:515-522. <http://amedeo.com/lit.php?id=7985710>
3. Beck JM, Rosen MJ, Peavy H. Pulmonary Complications of HIV. Report of the fourth NHLBI Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2120-2126. <http://amedeo.com/lit.php?id=11739145>
4. Bower M, Powles T, Nelson M, et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:371-375. <http://amedeo.com/lit.php?id=12556691>

5. Cadranet J, Gillet-Juvin K, Antoine M, et al. Site-directed bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in HIV-infected patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1103-1106. <http://amedeo.com/lit.php?id=7663791>
6. Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: validation of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2063-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11112115>
7. Dalhoff K, Ewig S, Hoffken G, et al; German Pneumology Society. Recommendations for the diagnosis, therapy and prevention of pneumonia in the immunocompromised host. *Pneumologie*. 2002;56:807-831. <http://amedeo.com/lit.php?id=12486620>
8. Diaz P, King M, Pacht E, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med*. 2000;132:369-372. <http://amedeo.com/lit.php?id=10691587>
9. Elssner A, Carter J, Yunger T, Wewers M. HIV-1 infection does not impair human alveolar macrophage phagocytic function unless combined with cigarette smoking. *Chest*. 2004;125:1071-1076. <http://amedeo.com/lit.php?id=15006971>
10. Feldman C, Glatthaar M, Morar R, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia in HIV-seropositive and HIV-seronegative adults. *Chest*. 1999;116:107-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=10424512>
11. Fligiel S, Roth M, Kleerup E, et al. Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest*. 1997;112:319-326. <http://amedeo.com/lit.php?id=9266864>
12. Hirschtick R, Glassroth J, Jordan M, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333:845-851 21 Conley LJ, Bush TJ, Buchbinder SP, et al. The association between cigarette smoking and selected HIV-related medical conditions. *AIDS* 1996; 10:1121-1126. <http://amedeo.com/lit.php?id=7651475>
13. Hirschtick R, Glassroth J, Jordan M, et al. Bacterial pneumonia in patients with HIV infection. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:845-851. <http://amedeo.com/lit.php?id=7651475>
14. Karp J, Profeta G, Marantz P, et al. Lung cancer in patients with immunodeficiency syndrome. *Chest*. 1993;103:410-413. <http://amedeo.com/lit.php?id=8432128>
15. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: A comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984;100(5):663-671. <http://amedeo.com/lit.php?id=6231873>
16. Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. HIV and lung. *Pneumologie*. 2004;58:416-427. <http://amedeo.com/lit.php?id=15216435>
17. Miller R, Foley N, Kessel D, et al. Community acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. 1994 *Thorax*; 49:367-368. <http://amedeo.com/lit.php?id=8202910>
18. Morris A, Huang L, Bacchetti P, et al and The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Permanent Declines in Pulmonary Function Following Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 612-616. <http://amedeo.com/lit.php?id=10934095>
19. Mylonakis E, Barlam TF, Flanagan T, et al. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. *Chest*. 1998;114:251-262. <http://amedeo.com/lit.php?id=9674477>
20. Osmond D, Chin D, Glassroth J, et al. Impact of bacterial pneumonia and Pneumocystis carinii pneumonia on human immunodeficiency virus disease progression. *Clin Infect Dis* 1999;29:536-543. <http://amedeo.com/lit.php?id=10530443>
21. Poirer C, Inhaber N, Lalonde R, et al. Prevalence of Bronchial Hyperresponsiveness Among HIV-Infected Men. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 542-545. <http://amedeo.com/lit.php?id=11520712>
22. Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T, et al. HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? *Br J Cancer*. 2003;89:457-459. <http://amedeo.com/lit.php?id=12888811>
23. Royce R, Winkelstein W Jr. HIV infection, cigarette smoking and CD4+ T-lymphocyte counts: preliminary results from the San Francisco Men's Health Study. *AIDS*. 1990;4:327-333. <http://amedeo.com/lit.php?id=1972021>
24. Saag M, Graybill R, Larsen R, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000 30:710-718. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770733>
25. Sullivan J, Moore R, Keruly J, et al. Effect of Antiretroviral Therapy on the Incidence of Bacterial Pneumonia in Patients with Advanced HIV Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 64-67. <http://amedeo.com/lit.php?id=10903221>
26. Wallace J, Hansen N, Lavange L, et al. Respiratory disease trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study cohort. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:72-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=9001292>
27. Waxman A, Goldie S, Brett-Smith H, et al. Cytomegalovirus as a primary pulmonary pathogen in AIDS. *Chest*. 1997;111:128-134. <http://amedeo.com/lit.php?id=8996006>
28. Wewers M, Diaz P, Wewers M, et al. Cigarette Smoking in HIV Infection Induces a Suppressive Inflammatory Environment in the Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1543-1549. <http://amedeo.com/lit.php?id=9817706>
29. White DA. Pulmonary complications of HIV-associated malignancies. *Clin Chest Med*. 1996;17:755-761. <http://amedeo.com/lit.php?id=9016376>
30. Wood R, Maartens G, Lombard C. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23:75-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10708059>

23. ВИЧ-1-ассоциированные энцефалопатия и миелопатия

Кристиан Эггерс и Торстен Розенкранц

ВИЧ-энцефалопатия

ВИЧ-энцефалопатия развивается в результате действия ВИЧ на ЦНС. В отсутствие антиретровирусной терапии ВИЧ-энцефалопатия возникает 15-20% ВИЧ-инфицированных. С появлением высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) частота этого осложнения сократилась. Такие термины, как СПИД-дементный комплекс, СПИД-дементный синдром, СПИД-деменция и ВИЧ-ассоциированный когнитивно-моторный комплекс по сути являются синонимами ВИЧ-энцефалопатии. ВИЧ-энцефалопатия развивается только на поздней стадии ВИЧ-инфекции, на фоне глубокого иммунодефицита (при числе лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹). Ожидается, что в развивающихся странах в связи с продлением ожидаемой продолжительности жизни заболеваемость ВИЧ-энцефалопатией будет расти (Valcour, 2004).

При ВИЧ-энцефалопатии происходит активная репликация ВИЧ в макрофагах и клетках микроглии головного мозга. В нейронах вирус не обнаруживается, однако в результате различных иммунопатологических механизмов они претерпевают функциональные и структурные изменения. В отношении репликации вируса и образования его новых штаммов ЦНС частично обособлена от гематолимфатической системы (Eggers, 2003). Вирусная нагрузка при ВИЧ-энцефалопатии в паренхиме головного мозга и спинномозговой жидкости высокая, но слабо коррелирует с тяжестью заболевания.

Клиническая картина

ВИЧ-энцефалопатия представляет собой подкорковую деменцию, которая обычно развивается в течение нескольких недель или месяцев. Острая симптоматика указывает на другую этиологию энцефалопатии. Лихорадка, истощение, действие транквилизаторов, а также плохое физическое состояние, например при оппортунистической инфекции, могут сопровождаться картиной деменции. В этих случаях диагноз ВИЧ-энцефалопатии можно поставить только после повторных осмотров, после того состояние будет оценено в динамике.

Иногда проявления энцефалопатии сначала замечают родственники, а не сам пациент, поэтому расспросить их очень важно. Обычные жалобы — замедленность мышления, забывчивость, затруднение концентрации внимания, недостаток мотиваций, легкие симптомы депрессии, эмоциональная холодность. Жалобы и симптомы перечислены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Симптомы ВИЧ-энцефалопатии, включая данные анамнеза, собранные со слов близких пациента

Когнитивные	Забывчивость, затруднение концентрации внимания, замедленность мышления (восприятия, обработки информации).
Эмоциональные	Утрата мотиваций, безынициативность, отстранение от общества, неспособность распоряжаться своими финансами и организовывать свою жизнь, подавленность, эмоциональная холодность.
Двигательные	Замедленность и нарушение тонких движений (например, письма, застегивания пуговиц), нарушения походки.
Вегетативные	Нарушения мочеиспускания (императивные позывы), утрата полового влечения, эректильная дисфункция.

Нарушения сознания, ригидность затылочных мышц, очаговые и асимметричные неврологические симптомы (например, гемипарез, афазия) для ВИЧ-энцефалопатии не характерны. Психотические симптомы без когнитивных или двигательных нарушений опровергают диагноз ВИЧ-энцефалопатии. Психоз и ВИЧ-энцефалопатия редко развиваются одновременно. Редко бывают проявлениями ВИЧ-энцефалопатии и парциальные и генерализованные эпилептические припадки.

Таблица 2. Проявления ВИЧ-энцефалопатии

Неврологические симптомы	На ранней стадии: нарушения походки, замедление быстро чередующихся движений, гипомимия; возможны также тремор и старческая походка маленькими шажками. На поздней стадии: усиление сухожильных рефлексов, симптом Бабинского, замедление саккад, нарушения функции сфинктеров, включая недержание мочи и кала. Ладонно-подбородочный, хватательный и глabellaрный рефлексы. Возможна сопутствующая полинейропатия. В терминальной стадии: спастическая тетраплегия и недержание мочи и кала.
Психоневрологические симптомы	Замедление психомоторики (например, перечисления месяцев в обратном порядке), нарушение кратковременной памяти (затруднено воспроизведение на слух перечисленных предметов, чисел), нарушение гибкости мышления (затруднено произношение по буквам простых слов в обратном порядке).
Психиатрические симптомы	На ранней стадии: эмоциональная холодность, утрата сильных личностных черт, повышенная отвлекаемость, безынициативность. На поздней стадии: затруднено перечисление событий в прямом порядке, дезориентация во времени, пространстве и ситуации. В терминальной стадии: мутизм.

Для градации ВИЧ-энцефалопатии по степени функциональных нарушений можно использовать классификацию Мемориального центра Слоуна и Кеттеринга (Price, 1988).

Классификация ВИЧ-энцефалопатии по степени тяжести

Стадия 0	(Норма). Нормальные психические и двигательные функции.
Стадия 0,5	(Сомнительная/субклиническая энцефалопатия). Нет нарушений работоспособности и повседневной активности; нормальная походка; возможны замедление движений глаз и конечностей.
Стадия 1	(Легкая энцефалопатия). Работоспособность и повседневная активность сохранены, за исключением трудных задач, однако имеются несомненные признаки функциональных, интеллектуальных или двигательных нарушений; ходьба без посторонней помощи возможна.
Стадия 2	(Умеренная энцефалопатия). Способность к самообслуживанию сохранена, но выполнение более сложных бытовых задач затруднено; для ходьбы может требоваться трость.
Стадия 3	(Тяжелая энцефалопатия). Серьезные нарушения интеллекта (больной не способен следить за новостями и запоминать события, касающиеся его лично, не может поддерживать разговор, имеется выраженная заторможенность); двигательные нарушения (не может ходить без посторонней помощи, обычно замедляются движения рук и появляется скованность рук).
Стадия 4	(Терминальная стадия). Состояние, близкое к мутизму. Интеллектуальные и социальные навыки на рудиментарном уровне; речь почти или полностью отсутствует; парапарез или параплегия с недержанием мочи и кала.

Диагностика

Диагноз ВИЧ-энцефалопатии ставится на основании клинической картины и результатов лабораторных исследований. Какого-либо лабораторного исследования, достаточного для постановки диагноза ВИЧ-энцефалопатии, не существует: диагноз по большей части ставится методом исключения (табл. 3).

В клинической картине когнитивные и психические нарушения всегда сочетаются с двигательными, хотя последние могут быть слабыми (см. табл. 2). Для выявления и оценки тяжести когнитивных нарушений при ВИЧ-энцефалопатии удобно пользоваться шкалой ВИЧ-деменции (Power, 1995).

Лабораторные и инструментальные исследования направлены в основном на исключение других причин неврологических нарушений. МРТ предпочтительнее, чем КТ; нередко она выявляет очаговые диффузные изменения повышенной плотности в белом веществе головного мозга. Эти изменения указывают на лейкоэнцефалопатию.

Кроме того, иногда наблюдаются атрофия вещества мозга с расширением желудочков и борозд мозга. Однако ни один из этих симптомов не специфичен для ВИЧ-энцефалопатии. Кроме того, иногда МРТ при ВИЧ-энцефалопатии никаких изменений не выявляет. В отличие от прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии очаги в белом веществе не распространяются на корковые U-волокна, т.е.

не достигают коры. Отек, сдавление тканей и усиление контраста для ВИЧ-энцефалопатии не характерны и должны навести на мысль о других заболеваниях.

При исследовании СМЖ обнаруживается нормальное или сниженное число лейкоцитов. Общий белок и уровень альбумина могут быть немного повышены (вследствие повреждения гематоэнцефалического барьера). Олигоклональные иммуноглобулины и повышенный индекс IgG свидетельствуют об аутохтонном образовании иммуноглобулинов в ЦНС. Однако эти симптомы не специфичны и часто обнаруживаются на бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции.

Хотя существует статистически значимая связь между высокой вирусной нагрузкой в СМЖ и ВИЧ-энцефалопатией, диагностического значения в каждом конкретном случае она почти не имеет. На электроэнцефалограмме отклонений нет или обнаруживаются лишь легкие признаки генерализованного замедления электрической активности. Умеренное или сильное генерализованное замедление активности, а также очаговые неправильные дельта-волны для ВИЧ-энцефалопатии не характерны.

Лечение

Таблица 3. Дифференциальный диагноз ВИЧ-энцефалопатии и методы обследования

Заболевание	Метод диагностики и комментарии
Нейросифилис	Исследование на антитела и исследование СМЖ (плеоцитоз >45/3). (серологические данные могут быть нетипичными для активного нейросифилиса).
Цитомегаловирусный энцефалит	СМЖ (плеоцитоз, иногда нейтрофильный; снижен уровень глюкозы, повышен уровень общего белка). Исследование СМЖ методом ПЦР на цитомегаловирус, выявление антигена цитомегаловируса (pp65) в крови. Исследование крови и СМЖ на антитела (уровень и индекс IgG могут быть повышены). МРТ (возможно субэпендимальное усиление плотности и накопление контраста). Развивается в основном на фоне поражения других органов (ретинита, колита, пневмонии, эзофагита).
Токсоплазмоз	КТ/МРТ (один или несколько очагов, чаще всего в области базальных ядер или таламуса, давление на соседние ткани, отек, нередко усиление контраста (очаговое или кольцевидное)). Специфичные к токсоплазме IgG в крови и СМЖ (полное отсутствие антител бывает редко). (Иногда токсоплазмоз протекает как диффузный микроглиальный узловый энцефалит).
Первичная лимфома ЦНС	КТ/МРТ (один или несколько очагов, чаще всего рядом с желудочками, объемное образование, отек, почти всегда усиление контраста (чаще очаговое, чем кольцевидное)). Цитологическое исследование СМЖ. Исследование СМЖ методом ПЦР на вирус Эпштейна-Барр (ВИЧ-ассоциированная лимфома ЦНС, вызванная вирусом Эпштейна-Барр). Позитронно-эмиссионная томография или однофотонная эмиссионная томография (очаговое накопление изотопа).
Энцефалит, вызванный вирусом varicella-zoster	СМЖ (выраженные признаки воспаления). IgG, специфичные к вирусу varicella-zoster, в крови и СМЖ (IgM могут отсутствовать). Исследование СМЖ методом ПЦР на вирус varicella-zoster. У большинства больных имеется опоясывающий лишай (в настоящее время или в анамнезе).
Криптококковый менингит	СМЖ (давление нередко повышено, число клеток и уровень белка могут быть нормальными), контрастирование мазка тушью. Выявление криптококкового антигена в крови и СМЖ, посев на среды для грибов.
Туберкулезный менингит и другие бактериальные инфекции	СМЖ, посев, ПЦР на микобактерии. Исследования в зависимости от ситуации.
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия	МРТ (один или несколько очагов в белом веществе, объемного образования нет, отека нет, усиления контраста нет). Исследование СМЖ методом ПЦР на вирус JC.
Интоксикация	Определение уровней препаратов в крови/скрининг на наркотики.
Метаболическая энцефалопатия и плохое общее состояние	Определение уровней электролитов, показателей функции почек и печени, гормонов (щитовидной железы, кортизола), анализ крови. Гипоксемия? (газы крови). Плохое общее состояние? (постельный режим, истощение, гипертермия).
Депрессия с псевдодеменцией	Психиатрическое обследование.
Другие формы подкорковой демии	Нормотензивная гидроцефалия, паркинсонизм, другие нейродегенеративные состояния, подкорковая атеросклеротическая энцефалопатия.

Учитывая патогенез ВИЧ-энцефалопатии, лечение должно быть направлено на подавление репликации вируса в ЦНС. Необходимость проникновения противовирусных средств в СМЖ пока не доказана. Ряд клинических (Letendre, 2004), вирусологических (de Luca, 2002), патологоанатомических и электрофизиологических исследований показал, что препараты, достигающие в СМЖ высоких концентраций, более эффективны. Однако авторы не обнаружили связи между числом препаратов, проникающих в СМЖ, и их концентраций в СМЖ со степенью подавления вирусной нагрузки в СМЖ (Eggers, 2003). Неврологическое и когнитивное улучшение на фоне ВААРТ сильнее зависит от подавления вирусной нагрузки в СМЖ, чем в плазме (Marra, 2003).

За отсутствием проспективных контролируемых клинических испытаний авторы считают, что у больных с ВИЧ-энцефалопатией очень важно включать в антиретровирусную схему как можно больше препаратов, проникающих в ЦНС. Авторы предлагают любой из следующих препаратов: зидовудин, ламивудин (достигает высоких концентраций в СМЖ в *желудочках* головного мозга; неопубликованные данные), невирапин и индинавир.

В нескольких небольших исследованиях при ВИЧ-энцефалопатии изучалось применение селегелина, нимодипина, лексипафанта и антиоксидантного средства СРІ-1189. Эти препараты действуют на молекулярные механизмы патогенеза ВИЧ-энцефалопатии и используются в сочетании с антиретровирусной терапией. На фоне некоторых из этих препаратов отмечена тенденция к клиническому и нейропсихическому улучшению, однако ни один из них пока нельзя рекомендовать для всех больных.

Прогноз

Правильно подобранная ВААРТ может привести к значительному клиническому улучшению у больных с ВИЧ-энцефалопатией. Улучшение может проявляться восстановлением работоспособности у больных, которые до лечения не могли обходиться без посторонней помощи. Авторы наблюдали такой эффект в течение всего периода наблюдения (четыре года), параллельно с сохранением достаточно низкой вирусной нагрузки в плазме. В первые месяцы лечения рентгенологические признаки лейкоэнцефалопатии могут усиливаться, однако со временем, в течение одного-двух лет постепенно уменьшаются.

В то же время данные аутопсий и клинический опыт показывают, что у некоторых больных развивается клинически выраженное поражение ЦНС несмотря на эффективную ВААРТ и снижение вирусной нагрузки в крови (Brew, 2002; одно неопубликованное наблюдение). Даже при быстром снижении вирусной нагрузки на фоне ВААРТ у многих больных с ВИЧ-энцефалопатией отмечается очень медленное снижение вирусной нагрузки в СМЖ (Eggers, 2003). Исходя из этого, мы рекомендуем у больных с ВИЧ-энцефалопатией в течение первого-второго года ВААРТ измерять вирусную нагрузку в СМЖ. Если на фоне полного подавления вирусной нагрузки в крови репликация вируса в ЦНС будет сохраняться, следует подумать о пересмотре схемы антиретровирусной терапии.

ВИЧ-миелопатия

Клиническая картина

У ВИЧ-инфицированных может развиваться миелопатия без неврологических и психических нарушений, свойственных ВИЧ-энцефалопатии. Такой синдром называют ВИЧ-миелопатией. Характерный гистологический признак — вакуоли, наиболее выраженные в шейном и грудном отделах спинного мозга, а также заполненные липидами макрофаги, в связи с чем появился термин «вакуолярная миелопатия» (Petito, 1985). Эти изменения напоминают тяжелые комбинированные виды дегенерации спинного мозга и иногда встречаются и у ВИЧ-отрицательных больных. Поскольку в патологических очагах продукты ВИЧ обнаруживаются не всегда, роль вируса в развитии данного заболевания остается неясной. В качестве патогенетического механизма предполагается нарушение витамин-В₁₂-зависимого переноса метильной группы. Так же, как и ВИЧ-энцефалопатия, ВИЧ-миелопатия развивается в основном у больных с глубоким иммунодефицитом. В большинстве случаев обнаруженная при аутопсии вакуолярная миелопатия при жизни никак не проявлялась (dal Pan, 1994).

Диагностика

Заподозрить ВИЧ-миелопатию можно по таким симптомам, как нарушения походки (спастичность, атаксия), гиперрефлексия с положительным симптомом Бабинского, нарушения функции сфинктеров, эректильная дисфункция и небольшие нарушения чувствительности по типу носков и перчаток. Диагноз изо-

лированной ВИЧ-миелопатии можно ставить только в том случае, когда сопутствующие когнитивные нарушения выражены значительно слабее симптомов миелопатии.

Таблица 4. Дифференциальный диагноз ВИЧ-миелопатии и методы обследования

Заболевание	Методы диагностики и комментарии
Механическое сдавление спинного мозга (шейная миелопатия, грыжа межпозвоночного диска)	Дегенеративные изменения в шейном отделе позвоночника. МРТ выявляет уменьшение ликворных пространств вокруг спинного мозга и очаги повышенной плотности в паренхиме спинного мозга.
Нейросифилис	Исследование на антитела и анализ СМЖ (плеоцитоз >45/3). (при активном нейросифилисе серологические данные могут быть нетипичными).
Цитомегаловирусная миелопатия	СМЖ (признаки воспаления). Исследование СМЖ методом ПЦР на цитомегаловирус. Исследование крови и СМЖ на антитела (уровень и индекс IgG могут быть повышены).
Токсоплазмоз	МРТ: очаг в спинном мозге с накоплением контраста.
Миелит, вызванный вирусом varicella-zoster	СМЖ (выраженные признаки воспаления). Выявление IgG к вирусу varicella-zoster в крови и СМЖ (IgM может не быть). Выявление вируса varicella-zoster в СМЖ методом ПЦР. У большинства больных имеется опоясывающий лишай (в настоящее время или в анамнезе).
Герпетический миелит	СМЖ (признаков воспаления может не быть). Исследование СМЖ методом ПЦР на вирус простого герпеса.
HTLV-1 (тропический спастический парапарез)	Анамнез (поездки на Карибские острова, в Западную Африку или Восточную Азию). Медленное развитие симптоматики, дисфункция мочевого пузыря, признаки воспаления в СМЖ, антитела к HTLV-1.
Тяжелое комбинированное дегенеративное заболевание	Уровни витамина B12, повышенный эритроцитарный объем.
Наследственные дегенеративные заболевания (семейная спастическая параплегия, адренолейкодистрофия, атаксия Фридрейха и др.)	Исследования в зависимости от ситуации.

В пользу диагноза ВИЧ-энцефалопатии свидетельствуют такие данные электрофизиологических исследований как увеличение латентного периода соматосенсорных вызванных потенциалов и двигательных вызванных потенциалов при транскраниальной магнитной стимуляции. Анализ СМЖ, микробиологические исследования и методы визуализации или дают мало информации, или неспецифичны, поэтому их роль ограничена в основном дифференциальной диагностикой (табл. 4). Методы визуализации спинного мозга включают МРТ шейного и, возможно, грудного отдела позвоночника.

Лечение

Уже при появлении монотерапии зидовудином у больных было отмечено значительное улучшение (Oksenhendler, 1990), а ВААРТ подкрепила достигнутые успехи. Поэтому всем больным с ВИЧ-миелопатией следует предлагать ВААРТ. Контролируемое испытание L-метионина показало, что он приводит к улучшению электрофизиологических показателей, но на клиническое состояние не влияет.

Литература

1. Brew B, Fulham M, Garsia R. Factors Associated with AIDS Dementia Complex. 9th CROI 2002, Seattle. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13381.htm>
2. dal Pan GJ, Glass JD, McArthur JC. Clinicopathologic correlations of HIV-1-associated vacuolar myelopathy: an autopsy-based case-control study. *Neurology* 1994; 44:2159-2164. <http://amedeo.com/lit.php?id=7969977>
3. de Luca A, Ciancio BC, Larussa D, et al. Correlates of independent HIV-1 replication in the CNS and of its control by antiretrovirals. *Neurology* 2002; 59:342-347. <http://amedeo.com/lit.php?id=12177366>
4. Eggers C, Hertogs K, Stuerenburg HJ, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Delayed CNS virus suppression during HAART is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor CNS drug penetration. *AIDS* 2003; 17:1897-1906. <http://amedeo.com/lit.php?id=12960822>
5. Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, Woods SP, Lazzaretto D, Heaton RK, Grant I, Ellis RJ. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Annals of Neurology* 2004;56:416-423. <http://amedeo.com/lit.php?id=15349869>

6. Marra CM, Lockhart D, Zunt JR, Perrin M, Coombs RW, Collier AC. Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy. *Neurology* 2003;60:1388-1390. <http://amedeo.com/lit.php?id=12707454>
7. Oksenhendler E, Ferchal F, Cadranet J, Sauvageon-Martre H, Clauvel JP. Zidovudine for HIV-related myelopathy [letter]. *Am J Med* 1990; 88:65N-66N
8. Petito CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *NEJM* 1985; 312:874-849. <http://amedeo.com/lit.php?id=3974673>
9. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV-dementia scale: a rapid screening test. *J AIDS Hum Retrovirol* 1995, 8:273-278. <http://amedeo.com/lit.php?id=7859139>
10. Price RW, Brew BJ. The AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1988; 158:1079-1083. <http://amedeo.com/lit.php?id=3053922>
11. Valcour V, Shikuma C et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology* 2004;63:822-827. <http://amedeo.com/lit.php?id=15365130>

24. Нервно-мышечные заболевания

Торстен Розенкранц, Кристиан Эггерс

Полинейропатия и полирадикулопатия

Периферические нейропатии могут развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции. На бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции электрофизиологическое исследование выявляет повреждения периферических нервов почти в 10% случаев, однако клинически эти повреждения проявляются редко. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции клинически выраженные нейропатии развиваются у 30-50% больных. При гистологическом исследовании изменения нервов обнаруживаются у всех больных СПИДом.

Нейропатии можно разделить на две группы: первичные (обусловленные ВИЧ) и вторичные (вызванные нейротоксичными веществами или оппортунистическими инфекциями). С появлением ВААРТ частота первичных нейропатий снижается, а вторичных растет (Authier, 2003). Различить эти два типа нейропатий можно по таким факторам, как стадия ВИЧ-инфекции, при которой нейропатия возникла, ее клиническое течение, основные симптомы, электрофизиологические и гистологические особенности.

Клиническая картина

Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (синдром Гийена—Барре)

Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП) обычно развивается во время сероконверсии или на бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции. Типичные симптомы — выпадение рефлексов, симметричная восходящая мышечная слабость и относительная сохранность чувствительных нервных волокон. При поражении черепных нервов и шейных и грудных спинномозговых нервов развиваются дыхательная недостаточность, дизартрия и дисфагия. При поражении парасимпатических и симпатических нервов возможны угрожающие жизни нарушения ритма сердца и тяжелая артериальная гипотония или гипертензия.

В СМЖ обычно повышена концентрация белка, что обусловлено нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера. В отличие от ОВДП у ВИЧ-отрицательных, у ВИЧ-положительных в СМЖ нередко обнаруживается умеренный цитоз (до 50 мкл⁻¹).

Стадия нарастания симптоматики сменяется стабилизацией состояния на несколько дней или недель, после чего начинается восстановительный период. При вторичном поражении аксонов восстановление может занимать до двух лет. Примерно у 30% больных возникают остаточные явления различной тяжести.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП)

Если ОВДП — монофазное заболевание с самостоятельным выздоровлением, то ХВДП — хроническое прогрессирующее или рецидивирующее заболевание. Мышечная слабость и нарушения чувствительности развиваются в течение нескольких месяцев. В некоторых случаях рецидивы чередуются с неполными ремиссиями и периодами стабилизации.

При ХВДП — как и при ОВДП — в СМЖ повышен уровень белка. Часто обнаруживается также умеренный цитоз, хотя в отсутствие ВИЧ-инфекции цитоза при ХВДП нет. Патогенез ОВДП, и ХВДП связывают с демиелинизацией, опосредованной макрофагами и комплементом. Причина хронизации аутоиммунных нарушений при ХВДП не известна.

ХВДП — редкое осложнение сероконверсии или бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции.

Нейропатия при васкулите

В редких случаях причиной нейропатии у ВИЧ-инфицированных бывает некротический васкулит с поражением периферических нервов. Обычно развивается множественная мононейропатия, которая проявляется острым рецидивирующим нарушением функции отдельных нервов. Прогноз зависит от поражения васкулитом внутренних органов, в частности сердца, почек и мышц. В патогенезе заболевания важную роль играет иммунокомплексная реакция, опосредованная вирусом гепатита С или криоглобулинами.

Таблица 1. Полинейропатии и полирадикулопатии при ВИЧ-инфекции

Тип	Стадия ВИЧ-инфекции	Клиническая картина	Данные дополнительных исследований
Первичные полинейропатии (обусловленные ВИЧ)			
Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП, синдром Гийена—Барре)	Сероконверсия, бессимптомная стадия; иммуносупрессия отсутствует или только появляется	Симметричная мышечная слабость, менее выраженные нарушения чувствительности, выпадение рефлексов	Признаки демиелинизации при электронейрографии, повышенный уровень белка и умеренный цитоз ($< 50 \text{ мкл}^{-1}$) в СМЖ
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП)	Бессимптомная стадия с началом иммуносупрессии, в редких случаях СПИД	Дистальная и проксимальная мышечная слабость, менее выраженные нарушения чувствительности, выпадение рефлексов	Признаки демиелинизации при электронейрографии, повышенный уровень белка и умеренный цитоз ($< 50 \text{ мкл}^{-1}$) в СМЖ
Нейропатия при васкулите	Бессимптомная стадия с началом иммуносупрессии или без иммуносупрессии, в редких случаях — СПИД	Обычно асимметричное острое нарушение функций отдельных нервов, изредка — дистальные симметричные двигательные и сенсорные нарушения	Повышение титра антинуклеарных антител, криоглобулинемия; сопутствующий гепатит С; васкулит в биоптатах нерва, а также мышц, почек и других органов
Нейропатия при синдроме диффузной лимфоцитарной инфильтрации (СДЛИ)	Начало иммуносупрессии	Обычно асимметричная мышечная слабость и нарушения чувствительности, изредка — дистальные симметричные нарушения	Заболевание по типу синдрома Шегрена; число лимфоцитов $\text{CD8} > 1200 \text{ мкл}^{-1}$
Дистальная симметричная сенсорная полинейропатия (ДССП)	СПИД или выраженная иммуносупрессия	Дистальные симметричные нарушения чувствительности, парестезии и боль в ногах	Признаки поражения аксонов при электронейрографии, с преимущественным поражением чувствительных нервов ног
Вторичные полинейропатии			
Лекарственные нейропатии	Легкая или тяжелая иммуносупрессия	Дистальные симметричные нарушения чувствительности, парестезии и боль в стопах и голенях	Лечение диданозином, зальцитабином, ставудином, винкристином, дапсоном
Синдром острой нейромышечной слабости	Легкая или тяжелая иммуносупрессия	Острый прогрессирующий тетрапарез	Лактацидоз на фоне лечения НИОТ, поражение аксонов, сопутствующая миопатия
Множественная мононейропатия при ЦМВ-инфекции или неходжкинской лимфоме	СПИД	Асимметричное острое нарушение функции отдельных нервов	ЦМВ-инфекция других органов, ДНК ЦМВ в плазме; неходжкинская лимфома
Полирадикулопатия при ЦМВ-инфекции, туберкулезе или лимфоме ЦНС	СПИД	Вялый парапарез, нарушения чувствительности, дисфункция мочевого пузыря	ЦМВ-инфекция или туберкулез других органов, выявление микобактерий в СМЖ, злокачественные клетки в СМЖ

Нейропатия при синдроме диффузной лимфоцитарной инфильтрации (СДЛИ)

Это редкая причина дистальной симметричной и зачастую болезненной нейропатии. Заболевание напоминает синдром Шегрена, но характеризуется диффузной инфильтрацией внутренних органов лимфоцитами CD8 (число лимфоцитов $\text{CD8} > 1000 \text{ мкл}^{-1}$). Данная аксональная нейропатия может сопровождаться сухостью глаз и полости рта в сочетании с увеличением околоушных слюнных желез, лимфоузлов и селезенки, а также пневмонией и нарушением функции почек (Gherardi, 1998).

Дистальная симметричная сенсорная полинейропатия

Дистальная симметричная сенсорная полинейропатия — самая частая нейропатия у ВИЧ-инфицированных. Она развивается на поздней стадии ВИЧ-инфекции, когда число лимфоцитов CD4 становится меньше 200 мкл^{-1} . Обычно заболевание проявляется медленно нарастающими нарушениями чувствительности — ощущением онемения, покалывания, ползания мурашек на стопах и голенях (табл. 2). Примерно 30-50% больных жалуются на жгучую, режущую или колющую боль, в основном в пальцах ног и подошвах, из-за чего может затрудняться ходьба. Основные симптомы — снижение или выпадение ахиллова рефлекса, повышение порога вибрационной чувствительности пальцев ног и лодыжек и сниже-

ние болевой и температурной чувствительности по типу носков; при этом проприоцептивная чувствительность обычно остается в норме. Слабость и атрофия собственных мышц стопы выражены незначительно и в целом для этой болезни не типичны. Кисти и пальцы рук поражаются редко.

Поражение бедер и туловища, сильная слабость мышц голени и снижение проприоцептивной чувствительности для этой нейропатии не характерны. При таких симптомах нужно исключать другие заболевания, например сопутствующую миелопатию. У многих больных с дистальной симметричной сенсорной полинейропатией утрата или нарушение функции малых симпатических и парасимпатических нервных волокон может вызвать ортостатическую гипотонию, эректильную дисфункцию, парез желудка и изменения кожи и ногтей.

Таблица 2. Симптомы дистальной симметричной сенсорной полинейропатии

Онемение, боль, дизестезии и парестезии стоп и голени.
Снижение или выпадение ахиллова рефлекса.
Снижение или выпадение вибрационной чувствительности пальцев ног и голени.
Минимальные двигательные нарушения или их отсутствие.
Поражение кистей и предплечий отсутствует или выражено незначительно.
Медленно прогрессирующее течение.
Признаки поражения аксонов при электрофизиологическом исследовании.
Вегетативные нарушения: ортостатическая гипотония, эректильная дисфункция

Лекарственные нейропатии

Примерно у 10-30% больных, получающих диданозин, ставудин или зальцитабин, развивается дистальная симметричная сенсорная нейропатия, которая клинически и электрофизиологически неотличима от дистальной симметричной сенсорной нейропатии, обусловленной ВИЧ. Единственная особенность нуклеозидной нейропатии — прием нейротоксичных АРВ препаратов в анамнезе. Есть данные, что более чем у 90% больных с нейропатией, обусловленной ставудином, в сыворотке повышен уровень лактата (Brew, 2003).

Нуклеозидная нейропатия развивается в среднем через 12-24 мес лечения препаратом. После отмены препарата состояние иногда продолжает ухудшаться в течение 2-4 недель, но через 6-12 недель обычно начинает улучшаться. Иногда восстановление бывает неполным; причиной неполного восстановления может быть исходная ВИЧ-нейропатия.

Бессимптомная нейропатия, обнаруженная при электрофизиологическом или биопсии, повышает риск нуклеозидной нейропатии. В американском исследовании «TORO 1» нейропатия возникла у 11% больных, получавших энфувиртид, и только у 5% больных из контрольной группы (Lalezari, 2003), однако европейское исследование «TORO 2» не подтвердило эти результаты (Lazzarin, 2003).

Таблица 3. Нейротоксичные препараты, часто назначаемые ВИЧ-инфицированным

НИОТ	Диданозин, зальцитабин, ставудин
Антимикробные средства	Дапсон, метронидазол, изониазид
Цитостатики	Винкристин

Синдром острой нейромышечной слабости

При лактацидозе, вызванном НИОТ, может развиваться угрожающий жизни тетрапарез, напоминающий синдром Гийена—Барре. В большинстве описанных случаев обнаружено повреждение аксонов периферических нервов, у некоторых больных ему сопутствовала демиелинизация нервов. При биопсии мышц в ряде случаев обнаружены миозит или митохондриальная миопатия (Simpson, 2004).

Полинейропатия и полирадикулопатия другой этиологии

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции причиной множественной мононейропатии могут быть цитомегаловирусная инфекция и неходжкинская лимфома. Острая или подострая пояснично-крестцовая полирадикулопатия (синдром конского хвоста) с быстро прогрессирующим вялым нижним парапарезом, недержанием кала и нарушениями чувствительности бывает обусловлена оппортунистическими инфекциями (цитомегаловирусной инфекцией, туберкулезом), а также опухолевой инфильтрацией мозговых оболочек при неходжкинской лимфоме. Другие распространенные причины полинейропатии — алкоголизм, сахарный диабет, истощение при хронических заболеваниях ЖКТ, новообразования и кахексия.

Диагностика

Нейропатия обычно диагностируется по данным анамнеза и осмотра. Для подтверждения диагноза и исключения других заболеваний (в частности, миелопатии) можно провести электрофизиологическое исследование. При подозрении на инфекции (например, цитомегаловирусную или сифилис) обязательно проводят исследование СМЖ. Биопсия икроного нерва и мышцы требуется только в атипичных случаях, например при болезненной дистальной симметричной сенсорной полинейропатии у больного с высоким числом лимфоцитов CD4 и низкой вирусной нагрузкой, который не принимал нейротоксичных препаратов и у которого нет других факторов риска. Ряд практических рекомендаций по диагностике приведен в табл. 4.

Таблица 4. Обследование при нейропатиях

Метод	Результаты	Выводы, диагноз
Общее обследование (рекомендуется во всех случаях)		
Анамнез	Прием препаратов.	Лекарственная полинейропатия.
	Опportunистические инфекции. Злоупотребление алкоголем	Нейропатия, обусловленная ЦМВ-инфекцией или лимфомой. Алкогольная полинейропатия
Неврологическое исследование	Уточнен тип нейропатии (дистальная симметричная нейропатия, множественная монойропатия и др.)	Симптомы не связаны с миелопатией и миопатией.
Электрмиография	Подтверждение нейропатии.	Симптомы не связаны с миелопатией и миопатией.
Электронейрография	Признаки демиелинизации.	Острая или хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия.
	Признаки поражения аксонов	Дистальная симметричная сенсорная полинейропатия, множественная нейропатия, синдром диффузной лимфоцитарной инфильтрации
Анализ крови	HbA1c, глюкоза	Диабетическая полинейропатия
	Витамины B12, B1, B6, железо, ферритин	Полинейропатия вследствие истощения или нарушений всасывания
	Антинуклеарные антитела, криоглобулины, антитела к ВГС, циркулирующие иммунные комплексы, антитела к цитоплазме нейтрофилов	Нейропатия при васкулите
	Макромодификация реакции непрямой гемагглютинации (ТРНА)	Нейросифилис
	Число лимфоцитов CD8 > 1200 мкл ⁻¹	Нейропатия при синдроме диффузной лимфоцитарной инфильтрации
	Повышение лактата	Нуклеозидная нейропатия
	ДНК ЦМВ (если число лимфоцитов CD4 < 100 мкл ⁻¹)	Цитомегаловирусная множественная монойропатия
Дополнительные исследования (по показаниям)		
Исследование СМЖ	Повышение уровня белка	Острая или хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
	Цитоз (нейтрофилы), ДНК ЦМВ	Цитомегаловирусная полирадикулопатия
	Лимфомные клетки, ДНК вируса Эпштейна—Барр	Лимфоматоз мозговых оболочек
	Повышение IgA, кислотоустойчивые бактерии, ДНК микобактерий	Туберкулезный полирадикулит
Исследования функций вегетативной нервной системы (кожные симпатические реакции, ЧСС)	Поражение симпатических или парасимпатических нервов	Сопутствующая вегетативная нейропатия
MPT (поясничный отдел)	Сдавление конского хвоста	Лимфома спинного мозга. Токсоплазмоз спинного мозга
Биопсия нервов и мышц	Некротический васкулит.	Нейропатия при васкулите.
	Периваскулярная инфильтрация лимфоцитами CD8 без некроза	Нейропатия при синдроме диффузной лимфоцитарной инфильтрации

Лечение

Этиотропное лечение при нейропатиях и полирадикулопатиях редко бывает возможным. При острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии эффективны нормальный иммуноглобулин для в/в введения и плазмаферез. При хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии эффективны также глюкокортикоиды. В клинических испытаниях иммуноглобулин для в/в введения, плазмаферез и глюкокортикоиды при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии по эффективности были равны. Однако у конкретного больного эффективным может быть лишь один из этих видов лечения. У больных, у которых эффективны только высокие дозы глюкокортикоидов, альтернативой длительной стероидной терапии могут быть другие иммунодепрессанты, в частности азатиоприн, либо метотрексат или циклоспорин в низких дозах с приемом раз в неделю. Мы наблюдали больных с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией, у которых удалось достичь частичной ремиссии после короткого курса глюкокортикоидов и стабилизации состояния на фоне одной только АРТ.

При лекарственной нейропатии следует отменить вызвавший ее препарат. Однако в некоторых случаях найти замену диданозину и ставудину трудно из-за множественной лекарственной устойчивости ВИЧ. В таких случаях приходится выбирать между ухудшением качества жизни из-за симптомов нейропатии и риском ухудшения иммунологических и вирусологических показателей. В небольшом неслепом исследовании показано, что лечение L-ацетилкарнитином в дозе 3500 мг 2 раза в сутки облегчает симптомы нуклеозидной нейропатии; при этом на гистологическом исследовании биоптатов были обнаружены признаки регенерации нервов (Hart, 2004).

Этиотропного лечения дистальной симметричной сенсорной полинейропатии не существует. Иногда АРТ снижает нарушения чувствительности, поэтому больным с впервые диагностированной нейропатией этого типа нужно назначить АРТ, а если они АРТ уже получают, то пересмотреть ее схему и при необходимости скорректировать. Однако в большинстве случаев симптомы нейропатии сохраняются.

Симптоматическое лечение направлено на устранение боли и парестезий. При утрате чувствительности или мышечной слабости оно не эффективно.

Таблица 5. Этиотропное лечение полинейропатий и полирадикулопатий

Заболевание	Лечение
Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Нормальный иммуноглобулин для в/в введения, 0,4 г/кг/сут в течение 5 сут <i>или</i> плазмаферез (5 раз с интервалом 7-10 сут)
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Нормальный иммуноглобулин для в/в введения, 0,4 г/кг/сут в течение 5 сут <i>или</i> плазмаферез (5 раз с интервалом 7-10 сут) <i>или</i> преднизон 1-1,5 мг/кг/сут в течение 3-4 недель с последующим постепенным снижением дозы в течение 12-16 недель
Нейропатия при васкулите	Преднизон 1-1,5 мг/кг/сут в течение 3-4 недель с последующим постепенным снижением дозы в течение 12-16 недель
Нейропатия при синдроме диффузной лимфоцитарной инфильтрации	Начать <i>или</i> скорректировать АРТ <u>плюс</u> преднизон 1-1,5 мг/кг/сут в течение 3-4 недель с последующим постепенным снижением дозы в течение 12-16 недель
Дистальная симметричная сенсорная полинейропатия	Этиотропного лечения нет, АРТ может улучшить состояние; симптоматическое лечение см. табл. 6
Лекарственная нейропатия	Отмена нейротоксичных препаратов, по возможности
Цитомегаловирусные множественная мононейропатия или полирадикулит	Фоскарнет в/в 90 мг/кг 2 раза в сутки <u>плюс</u> ганцикловир в/в 5 мг/кг 2 раза в сутки
Лимфоматоз мозговых оболочек	Начать <i>или</i> скорректировать АРТ <u>плюс</u> метотрексат интратекально (через внутрижелудочковый катетер <i>или</i> люмбальную пункцию) 12-15 мг 2 раза в неделю до исчезновения злокачественных клеток в СМЖ, затем 1 раз в неделю в течение 4 недель, затем 1 раз в мес <u>плюс</u> фолиат кальция 15 мг внутрь после каждого введения метотрексата <u>плюс</u> системное лечение лимфомы (см. главу «Лимфомы»)
Туберкулезные полирадикулопатии	Лечить туберкулез (см. главу «Опportunистические инфекции»)

Препараты, доказавшие свою пользу в повседневной практике, и вступающие в незначительные и предсказуемые взаимодействия с АРВ препаратами, перечислены в табл. 6. Контролируемое испытание пока-

зало, что ламотригин снижает симптомы лекарственной нейропатии (Simpson, 2003). Если дозу повышать постепенно, и отменить препарат при появлении сыпи, препарат переносится хорошо. При дистальной симметричной сенсорной полинейропатии в небольшом исследовании подтвержден хороший обезболивающий эффект габапентина (Hahn, 2004). Преимущества этого препарата — хорошая переносимость и отсутствие взаимодействий с АРВ препаратами.

Трициклические антидепрессанты amitriptилин и нортриптилин оказывают выраженное М-холиноблокирующее побочное действие. Для снятия нейропатической боли эти препараты нужно назначать в таких же дозах, как для лечения депрессии, но многие больные эти дозы не переносят, а меньшие дозы при дистальной симметричной сенсорной полинейропатии бесполезны. Нортриптилин седативного действия не оказывает. Мы успешно применяем этот препарат, однако клинические испытания при нейропатии у ВИЧ-инфицированных он не проходил. Для лечения нейропатической боли широко используется противосудорожное средство карбамазепин. Однако карбамазепин повышает активность ряда ферментов системы CYP450 и существенно влияет на уровни АРВ препаратов, поэтому его применение у ВИЧ-инфицированных ограничено. Недавно для лечения нейропатической боли был одобрен сходный с габапентином противосудорожный препарат прегабалин. В исследованиях у больных с диабетической нейропатией он показал хороший обезболивающий эффект. Как и габапентин он не взаимодействует с АРВ препаратами и хорошо переносится. Мы успешно применяем его у все большего числа больных с дистальной симметричной сенсорной полинейропатией и лекарственной нейропатией.

Таблица 6. Симптоматическое лечение болезненной нейропатии

	Лечение	Побочные эффекты
1-й ряд	Физиотерапия, поддерживающие меры (широкая обувь и т.д.), 5% лидокаиновый гель несколько раз в сутки	Аллергия (редко)
2-й ряд	Временно парацетамол 1000 мг 3-4 раза в сутки <i>или</i> диклофенак 50 мг 2-3 раза в сутки <i>или</i> новаминсульфон 40 капель 4 раза в сутки в течение 10-14 сут	Тошнота, рвота, аллергия (редко)
3-й ряд	Габапентин 300 мг на ночь, повышать дозу на 300 мг раз в три дня до максимальной дозы 1200 мг 3 раза в сутки <i>или</i>	Сонливость, тошнота, головокружение; редко панкреатит
	Прегабалин 75 мг 2 раза в сутки в течение первой недели, на второй неделе повысить дозу до 150 мг 2 раза в сутки, можно повышать дозу до 300 мг 2 раза в сутки, <i>или</i>	Тошнота, рвота, понос, аллергическая сыпь
	Ламотригин 25 мг на ночь, повысить дозу на 25 мг каждые 5 сут до 300 мг <i>или</i>	Аллергия, сонливость, головная боль, тошнота
	Амитриптилин 25 мг на ночь, раз в 2-3 дня повышать дозу на 10-25 мг до 50 мг 3 раза в сутки, <i>или</i>	Сонливость, ортостатическая гипотония, запор, головокружение, сухость во рту, нарушения ритма сердца, задержка мочи. Предостережение: глаукома
	Нортриптилин 25 мг утром, повышать дозу на 25 мг каждые 2-3 дня до 50 мг 3 раза в сутки	Ортостатическая гипотония, запор, головокружение, сухость во рту, нарушения ритма сердца, задержка мочи. Предостережение: глаукома
4-й ряд	Флупиртин 100 мг 3 раза в сутки, повышать дозу до 600 мг 3 раза в сутки <i>или</i>	Сонливость, запор, тошнота.
	Морфин длительного действия 10 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы до 200 мг 2 раза в сутки	Сонливость, запор, тошнота

Рекомендации для врачей общей практики:

Начинать с препаратов первого ряда. Если симптомы сохраняются, перейти на препараты следующего ряда.

Препараты 3-го ряда можно комбинировать (например, противосудорожный препарат плюс антидепрессант); также можно комбинировать препараты 3-го и 4-го ряда (например, флупиртин и противосудорожное средство).

Если нужно быстро снять симптомы, лечение начинают с препаратов 4-го ряда, одновременно назначают препараты 3-го ряда в низкой дозе и постепенно ее повышают.

Чем медленнее повышать дозу, тем больше вероятность достижения эффективной дозы.

При умеренной и сильной боли можно использовать наркотические анальгетики, если постепенное повышение дозы антидепрессанта или противосудорожного средства невозможно и требуется быстро снять боль (Sindrup, 1999). В таких случаях наркотические анальгетики следует назначать даже больным с наркоманией, независимо от того, получают они заместительную терапию или нет (Breitbart, 1997). Иногда, чтобы достичь достаточного обезболивающего эффекта, бывает достаточно умеренного повышения дозы метадона.

Миопатия

Миопатии развиваются у 1-2% ВИЧ-инфицированных. Они могут возникнуть на любой стадии инфекции. Наиболее важные виды миопатий в ВИЧ-инфицированных приведены в табл. 7.

Самый частый вид миопатии у ВИЧ-инфицированных — полимиозит, обусловленный цитотоксическими Т-лимфоцитами. Зидовудиновая миопатия при тех дозах зидовудина, которые используются сегодня, встречается очень редко. В редких случаях развиваются острый рабдомиолиз с тетрапарезом и выраженным повышением активности сывороточной креатинфосфокиназы, обусловленный рядом часто используемых у ВИЧ-инфицированных препаратов (диданозином, ТМП/СМК, пентамидином, сульфадиазином, гипополипидемическими средствами). Следует отметить, что ингибиторы протеазы повышают сывороточные концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и увеличивают риск вызванных ими миопатии и рабдомиолиза (Hare, 2002).

Клиническая картина

Миопатия у ВИЧ-инфицированных обычно проявляется болью в проксимальных группах мышц при нагрузке с последующей симметричной нарастающей мышечной слабостью и атрофией. Чаще всего страдают мышцы плечевого пояса, однако возможно и поражение дистальных мышц и мышц туловища, шеи, лица и глотки.

Диагностика

Миалгия, слабость и повышение активности креатинфосфокиназы — частые явления при ВИЧ-инфекции. Эти симптомы неспецифичны и для постановки диагноза миопатии недостаточны. Для того, чтобы поставить диагноз миопатии, нужно подтвердить мышечную слабость, атрофию мышц или признаки миопатии электрофизиологическим исследованием. Биопсия мышц подтверждает диагноз и помогает уточнить природу миопатии.

Таблица 7. Миопатии у ВИЧ-инфицированных

Первичные, обусловленные ВИЧ	Вторичные
Полимиозит	Зидовудиновая миопатия
Немалиновая миопатия (палочковидные включения)	Миопатия при васкулите
Вакуолярная миопатия	Инфильтрация мышц лимфомными клетками
Миозит с включениями	Инфекционный миозит
	Лекарственный рабдомиолиз

Лечение

При легкой миалгии помогают НПВС. При полимиозите эффективны преднизон (100 мг/сут курсом на 3-4 недели с постепенной отменой) или нормальный иммуноглобулин для в/в введения (0,4 г/кг в течение 5 сут) (Espinoza, 1991; Viard, 1992).

При миопатии, вызванной зидовудином, этот препарат отменяют. Миалгия обычно проходит в течение 1-2 недель. Если боль сохраняется в течение 4-6 недель, хороший результат может дать преднизон в указанной выше схеме.

Литература

1. Authier FJ, Gherardi RK Peripheral neuropathies in HIV-infected patients in the era of HAART. *Brain Pathol* 2003, 13: 223-228
2. Breitbart W, Rosenfeld B, Passik S, et al. A comparison of pain report and adequacy of analgesic therapy in ambulatory AIDS patients with and without a history of substance abuse. *Pain* 1997, 235-243. <http://amedeo.com/lit.php?id=9272808>
3. Brew BJ, Tisch S, Law M. Lactate concentrations distinguish between nucleoside neuropathy and HIV neuropathy. *AIDS* 2003, 17: 1094-1096. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700465>
4. Childs EA, Lyles RH, Selnes OA, et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology* 1999, 52:607-613. <http://amedeo.com/lit.php?id=10025796>
5. Cupler EJ, Danon MJ, Jay C, et al. Early features of zidovudine-associated myopathy: histopathological findings and clinical correlations. *Acta Neuropathol* 1995, 90:1-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=7572071>
6. Espinoza C, et al. Characteristics and pathogenesis of myositis in HIV infection. Distinction from Azidithymidine-induced myopathy. *Rheum Dis Clin North Am* 1991, 17:117-129. <http://amedeo.com/lit.php?id=2041882>
7. Gherardi RK, Chrétien F, Delfau-Larue MH, et al. Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Neurology* 1998, 50:1041-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=9566392>
8. Hahn K, Arendt G, Braun JS et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251:1260-1266.
9. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002; 35:e111-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=12410494>
10. Hart AM, Wilson ADH, Montovani C et al. Acetyl-L-carnitine: a pathogenesis based treatment for HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy. *AIDS* 2004, 18 :1549-1560
11. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348:2175-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12637625>
12. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348:2186-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=12773645>
13. Martin C, Solders G, Sönnnerborg A, et al. Antiretroviral therapy may improve sensory function in HIV-infected patients. *Neurology* 2000, 54:2120-27. <http://amedeo.com/lit.php?id=10851375>
14. Schifitto G, Yiannoutsos C, Simpson DM, et al. Long-term treatment with recombinant nerve growth factor for HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology* 2001, 57:1313-16. <http://amedeo.com/lit.php?id=11591856>
15. Simpson DM, Slasor P, Dafnia U, et al. Analysis of myopathy in a placebo-controlled zidovudine trial. *Muscle and Nerve* 1997, 20:383-385. <http://amedeo.com/lit.php?id=9052824>
16. Simpson DM, Haidich AM, Schifitto G, et al. Severity of HIV-associated neuropathy is associated with plasma HIV-1 RNA levels. *AIDS* 2002, 16:407-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=11834952>
17. Simpson DM, McArthur JC, Olney MD et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies. *Neurology* 2003, 60:1508-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=12743240>
18. Simpson DM, Estanislao L, Evans et al. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. *AIDS* 2004, 18:1403-12
19. Sindrup S, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999, 83:389-400. <http://amedeo.com/lit.php?id=10568846>
20. Viard JP, Vittecoq D, Lacroix C, et al. Response of HIV-1 associated polymyositis to intravenous immunoglobulin. *Am J Med* 1992, 92:580-581. <http://amedeo.com/lit.php?id=1580311>

25. Психические расстройства у ВИЧ-инфицированных

Сузанн Табризиан, Оливер Миттермейер

Психические расстройства у ВИЧ-инфицированных встречаются часто, но данные литературы о распространенности этих расстройств сильно различаются в зависимости от стадии инфекции и изучаемой группы больных. В действительности ВИЧ-инфекция сопряжена с множеством факторов, которые повышают риск психических расстройств. Во-первых, некоторые психические расстройства (например наркомания) служат независимым фактором риска заражения ВИЧ. Во-вторых, сам ВИЧ вызывает патологию ЦНС: есть данные, что инфекция микроглии приводит к повреждению нейронов нейротоксинами. Наконец, причиной психических расстройств могут быть оппортунистические инфекции и некоторые АРВ препараты.

Психические расстройства не только нарушают жизнь больных, но и затрудняют АРТ, так как ухудшают соблюдение назначений. Поэтому ранняя диагностика и лечение психических расстройств у ВИЧ-инфицированных имеют особое значение (Angelino, 2001).

Депрессия

Депрессия — самое частое психическое расстройство у ВИЧ-инфицированных. В литературе приводятся разные показатели распространенности депрессии, вплоть до 40% (Angelino, 2001). Депрессия — серьезное заболевание с тяжелыми осложнениями: до 15-20% больных с повторными депрессивными приступами совершают самоубийство. Депрессия часто нарушает физическое, социальное и личное благополучие человека (Low-Beer, 2000).

Депрессия влияет на все стороны жизни и может серьезно ухудшать качество жизни. Для депрессии характерны подавленное настроение, упадок сил, потеря жизненных интересов. Больные утрачивают способность испытывать удовольствие и удовлетворение от того, что раньше эти чувства вызывало; они могут чувствовать себя больными, обессиленными и обреченными. Также характерны чувство вины и неполноценности и самобичевание (Angelino, 2001). Часто депрессия сопровождается нейровегетативными расстройствами, такими как потеря аппетита, нарушения сна (ранние утренние пробуждения), слабость. При депрессии нередко соматические жалобы, например на боли или головокружение. Зачастую тяжесть симптоматики меняется в течение дня: усиливается утром и уменьшается вечером. Возможны также нарушения концентрации внимания и когнитивных функций (так называемая депрессивная псевдодеменция). У разных больных проявления депрессии сильно различаются, поэтому распознать депрессию иногда бывает трудно.

В диагностике помогают два простых вопроса:

8. Приходилось ли вам за последний месяц часто испытывать чувство подавленности или безнадежности?
9. Приходилось ли вам за последний месяц часто испытывать безразличие, утрату интересов или способности испытывать удовольствие?

Американская специальная комиссия по профилактике рекомендует врачам общей практики использовать эти вопросы для выявления депрессии. Если хотя бы на один из этих вопросов пациент отвечает утвердительно, рекомендуется провести дополнительные исследования (Pignone, 2002). Для диагностики депрессии рекомендуется использовать следующие критерии из МКБ-10:

- а) постоянно подавленное настроение;*
- б) утрата интересов и способности испытывать удовольствие;*
- в) упадок сил, снижение активности;*
- г) нарушения сна или удлинение сна;*
- д) снижение или повышение аппетита;*
- е) плохая концентрация внимания;*
- ж) заниженная самооценка, неуверенность в себе;*
- з) идеи виновности или собственной никчемности;*

- и) психомоторная заторможенность или возбуждение;
- к) намерения причинить себе вред, суицидальные мысли или попытки.

Если симптомы сохраняются более двух недель, и если имеется не менее двух симптомов из первых трех и не менее одного из остальных, показано лечение.

Любой из этих симптомов может быть реакцией на жизненные обстоятельства и тяжелые события. В этих случаях потребности в неотложном лечении нет. Слишком долгое сохранение симптомов (более двух недель) может означать начало депрессивного эпизода. В этом случае показано лечение (Ebert, 2001). Активное лечение также требуется при суицидальных намерениях. Отмечено, что риск самоубийства у ВИЧ-инфицированных выше, чем у населения в целом, пик суицидальных намерений и попыток приходится примерно на период через 1-2 года после постановки диагноза ВИЧ-инфекции. Однако в последнее время у ВИЧ-инфицированных частота самоубийств снижается — вероятно, это связано с успехами лечения после появления ВААРТ (Einsiedel, 2001).

Лечение

При депрессии используют два вида лечения: медикаментозную терапию и психотерапию. Поскольку в этой главе невозможно обсудить вопросы психотерапии, мы остановимся на медикаментозной терапии. В целом депрессию у ВИЧ-инфицированных лечат так же, как у остальных пациентов. Медикаментозная терапия — обязательная часть лечения депрессии. Она состоит из трех этапов: лечение приступа, поддерживающее лечение и профилактика рецидива. Цель лечения — полностью избавить больного от приступов депрессии. После устранения симптомов лечение продолжают не менее 6 мес. В конце лечения препараты отменяют постепенно, в течение нескольких недель.

Иногда от начала лечения до того, как больной почувствует улучшение, проходит две недели. Однако побочные эффекты могут появиться раньше, и об этом больных следует предупреждать заранее. Лечение признают неэффективным, если улучшения не наступает через 4-6 недель приема препарата в стандартной дозе (или при достижении терапевтической сывороточной концентрации) (Benkert, 2003).

В этом случае следует подумать о переходе на антидепрессант другого класса. Опять же, прежде чем эффект нового препарата станет заметен, пройдет 2-4 недели. Если выбрать другую тактику — добавить к прежнему препарату антидепрессант другой группы (например, литий или тиреоидные гормоны) — результат может проявиться раньше. Иногда хороший эффект достигается при комбинировании двух антидепрессантов. Такая тактика должна использоваться только опытными специалистами. Врач, не имеющий большого опыта в лечении психических расстройств, должен ограничить свой арсенал тремя-четырьмя антидепрессантами. В этом случае ему будет легче наблюдать за побочными эффектами и результатами лечения.

При выборе антидепрессантов учитывают профиль побочных эффектов — седативный или психостимулирующий. Важно учесть также, какие препараты больной принимал до этого: тот препарат, который помогал раньше, поможет данному больному и в другой раз (Ebert, 2001).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Для лечения депрессии у ВИЧ-инфицированных препаратами первого ряда считаются ингибиторы обратного захвата серотонина, так как они эффективны и хорошо переносятся. Если начинать лечение с низких доз, риск побочных эффектов снижается.

Недавно появились данные о том, что ингибиторы обратного захвата серотонина увеличивают риск самоубийства, особенно у детей и подростков. При внимательном изучении этих данных обнаруживается, что они противоречивы и в отношении взрослых спорны. В большинстве стран частота самоубийств у населения в целом в последние годы снизилась, хотя антидепрессанты — и ингибиторы обратного захвата серотонина в особенности — стали использоваться чаще. Кроме того, установить связь между лечением и самоубийствами трудно, так как последние происходят редко, даже у больных депрессией, поэтому статистически оценить риск самоубийств с лечением трудно, особенно в коротких клинических испытаниях.

В целом, складывается впечатление, что у взрослых ингибиторы обратного захвата серотонина не повышают риск самоубийства, однако чтобы окончательно выяснить этот вопрос, требуются долгосрочные исследования (Gunnell, 2004). Тем не менее, врачи должны тщательно наблюдать больных с психическими расстройствами независимо от того, какое лечение им назначено, чтобы выявить риск самоубийства, суицидальные намерения или намерения причинить себе вред, и чтобы вовремя предпринять необходимые меры.

Таблица 1. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина*

Препарат (торговое название)	Суточная доза (обычно для однократного приема в сутки)	а) Взаимодействия с ВААРТ б) Оценка, примечания в) Некоторые побочные эффекты
Циталопрам (Ципрамил™, Сепрам™)	20 мг утром, терапевтическая доза 20-60 мг	а) Лопинавир/ритонавир: ритонавир повышает уровни циталопрама. б) Эффективный антидепрессант, хорошо переносится, не оказывает седативного эффекта. в) Поначалу понос, тошнота, снижение полового влечения, эректильная дисфункция
Флуоксетин (в частности Флуктин™, Прозак™)	10 мг утром в течение 2-3 сут, затем 20 мг	а) Повышаются уровни ампренавира, делавирдина, эфавиренза, индинавира, лопинавира/ритонавира, нелфинавира, ритонавира и саквинавира. Невирапин снижает уровни флуоксетина. б) Психостимулирующее действие; флуоксетин — наиболее изученный препарат данной группы. в) См. выше.
Флувоксамин (Феварин™, Флувокса- мин-нейраксфарм™)	50 мг утром, через 3-4 дня повысить дозу до 100-200 мг	а) Повышаются уровни ампренавира, делавирдина, эфавиренза, индинавира, лопинавира/ритонавира, нелфинавира, ритонавира и саквинавира. Невирапин снижает уровни флувоксамина. б) Сильный ингибитор CYP1A2. в) См. выше.
Пароксетин (Сероксат™, Тагонис™)	10 мг утром в течение 2-3 дней, терапевтическая до- за 20 мг	а) Лопинавир/ритонавир и ритонавир повышают уровни пароксетина. б) Некоторое седативное действие, по возможности принимать на ночь. в) См. выше.
Сертралин (Гладем™, Золофт™)	25-50 мг утром, минимальная эффективная доза 50 мг, максимальная — 150 мг	а) Лопинавир/ритонавир и ритонавир повышают уровни сертралина. б) Не оказывает седативного действия. При возбуждении, акатизии или бессоннице можно назначать с бензодиазепинами — относится ко всем ингибиторам обратного захвата серотонина. в) См. выше.

* Примечание: ингибиторы обратного захвата серотонина нельзя назначать одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы, в частности с моклобемидом (Аурориксом™). При печеночной или почечной недостаточности нужно снизить дозу. (Angelino, 2001; Benkert, 2001; Einsiedel, 2001).

Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты — препараты, получившие название по своей химической структуре, содержащей три кольца — эффективны и хорошо изучены у ВИЧ-инфицированных. Однако препараты этого класса часто вызывают побочные эффекты. Следует иметь в виду их М-холиноблолирующее действие: эти препараты противопоказаны больным с задержкой мочи и закрытоугольной глаукомой, они не рекомендуются также больным с блокадой ножек пучка Гиса. Кроме того, с дозой трициклические антидепрессантов как в меньшую, так и большую сторону ошибиться легче, чем с дозами ингибиторов обратного захвата серотонина. Поэтому по возможности нужно следить за сыновоточными уровнями этих препаратов.

Таблица 2. Трициклические антидепрессанты

Препарат (торговое название™)	Суточная доза	а) Взаимодействия с ВААРТ б) Оценка, примечания в) Некоторые побочные эффекты
Амитриптилин (в частности Саротен™, Лароксил™, Новопротект™, Аминеирин™)	Начинать с 25 мг 2-3 раза в сутки, обычно терапевтическая доза составляет 50 мг 3 раза в сутки или 75 мг 2 раза в сутки	а) Лопинавир/ритонавир, ритонавир повышают уровни амитриптилина. б) Улучшает сон. Прибавка в весе, запор иногда бывают желательными побочными эффектами. в) При быстром повышении дозы возможен делирий
Кломипрамин (Анафранил™, Гидифен™)	25 мг 2-3 раза в сутки в течение трех дней, обычно терапевтическая доза составляет 50 мг 3 раза в сутки или 75 мг 3 раза в сутки	а) Лопинавир/ритонавир, ритонавир повышают уровни кломипрамина. б) Поначалу возможно возбуждение, можно сочетать с бензодиазепинами, также см. выше. в) Эффективен при хронической боли
Доксепин (Апонал™, Синекван™)	Начинать с 25 мг 3 раза в сутки, обычно терапевтическая доза составляет 50 мг 3 раза в сутки или 75 мг 3 раза в сутки	а) Лопинавир/ритонавир, ритонавир повышают уровни доксепина. б) См. выше. в) Часто развивается ортостатическая гипотония
Имипрамин (Тофранил™, Прилойган™)	25 мг 2-3 раза в сутки в течение трех дней, обычно терапевтическая доза составляет 50 мг 3 раза в сутки или 75 мг 3 раза в сутки	а) Лопинавир/ритонавир, ритонавир повышают уровни имипрамина. б) См. выше. в) М-холиноблокирующее действие, особенно в начале лечения

Дополнительную информацию см. Angelino, 2001; Benkert, 2001; Einsiedel, 2001.

Другие препараты и методы

Существует множество других антидепрессантов, однако к настоящему времени опыта их использования у ВИЧ-инфицированных немного. К этим препаратам относятся норадренергический и серотонинергический препарат миртазапин (в отличие от ингибиторов обратного захвата серотонина и трициклических антидепрессантов, по имеющимся на сегодня данным, этот препарат не вызывает нарушений половой функции) и комбинированный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина венлафаксин. Селективный ингибитор обратного захвата норадреналина ребоксетин представляет особый интерес для лечения ВИЧ-инфицированных, так как в его метаболизме не участвует цитохром P450 (CYP450) (Carvalhal, 2003).

Таблица 3. Другие антидепрессанты

Препарат (торговое название)	Суточная доза	а) Взаимодействия с ВААРТ б) Оценка, примечания в) Некоторые побочные эффекты
Миртазапин (Ремерон™)	Начальная доза 15 мг на ночь, обычно терапевтическая доза составляет 30-45 мг	а) Не известны. б) Седативный эффект, улучшается сон, прибавляется вес. Нарушений половой функции не вызывает. в) Предостережение: противопоказан при лейкопении!
Ребоксетин (Эдронакс™)	Начальная доза 2-4 мг, поддерживающая доза 8-12 мг	а) Не известны. б) Не оказывает седативного действия. в) Сухость во рту, бессонница, потливость, тремор, задержка мочи. Предостережение: при печеночной и почечной недостаточности снизить дозу до 2 мг 2 раза в сутки
Венлафаксин (Тревилор™)	Начальная доза 37,5 мг, принимать утром, затем перейти на прием 2 раза в сутки, поддерживающая доза 75-375 мг/сут	а) Лопинавир/ритонавир и ритонавир повышают уровни венлафаксина. б) Формы длительного действия вызывают меньше побочных эффектов. Эффективен при тревожности. в) Поначалу часто возникают желудочно-кишечные нарушения. Удлинение интервала RR, аллергические кожные реакции, затрудненная эякуляция

Дополнительную информацию см. Angelino, 2001; Benkert, 2003.

В последнее время появились новые лекарственные формы антидепрессантов, в частности быстродействующие препараты для в/в введения и также ингибиторы обратного захвата серотонина для приема один раз в неделю (Norman, 2004). Кроме того, в ряде стран появились отдельные энантиомеры, например S-энантиомер циталопрама — эсциталопрам. Этот препарат вдвое активнее подавляет обратный захват серотонина, поэтому может назначаться в меньшей дозе. Фармакокинетическое взаимодействие с ритонавиром — субстратом СYP3A4 и предшественником ингибитора СYP3A4 — которое теоретически может влиять на концентрацию эсциталопрама, клинического значения не имеет (Gutierrez, 2003). Однако ни один из этих препаратов не является средством на все случаи, и врач, особенно если опыт лечения психических расстройств у него не велик, должен ограничить свой арсенал небольшим числом препаратов, с которыми он хорошо знаком, вместо того, чтобы стараться испробовать все доступные средства.

Используются также фитопрепараты, однако споры об их эффективности продолжаются. Большие надежды возлагались на препараты зверобоя, которые не имеют серьезных побочных эффектов, а в первых клинических испытаниях показали хорошие результаты при легкой или умеренной депрессии (Linde, 1996). К сожалению надежды не оправдались: в дальнейших клинических испытаниях препараты зверобоя по эффективности не превосходили плацебо (Hypericum Depression Trial Study Group, 2002). Однако следует заметить, что и ингибиторы обратного захвата серотонина в этом испытании были ненамного лучше плацебо.

В довершение вышесказанного следует отметить и другие методы лечения депрессии, в том числе управляемое лишение сна, при котором больной должен бодрствовать всю ночь. После этой процедуры на следующий день состояние значительно улучшается примерно у половины больных, однако только до следующей ночи, во время которому больному дают выспаться. Тем не менее повторное лишение сна может сократить длительность депрессивного приступа. Другие методы — светолечение, особенно при сезонной депрессии, и электросудорожная терапия. Они применяются в специализированных учреждениях при неэффективности других методов. Небольшое клиническое испытание показало, что у ВИЧ-инфицированных терапевтический эффект оказывают занятия спортом (Neidig, 2003). Получасовой бег трусцой три раза в неделю — хороший способ борьбы с депрессией, который, возможно, используется недостаточно часто.

Психозы

Психозом называют состояние с бредом или выраженными галлюцинациями, патологический характер которого больной, как правило, не понимает. Частота психозов у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом в точности не известна; по разным оценкам она составляет от 0,2 до 15% (Sewell, 1996). Психозы можно разделить на две основных группы — эндогенные (первичные) и экзогенные (вторичные).

Эндогенные психозы

Эти психозы развиваются независимо от ВИЧ-инфекции и связаны непосредственно с психическим заболеванием, например шизофренией, шизофреноподобным психозом или кратковременным психотическим расстройством. Типичные симптомы — бред, галлюцинации, дезорганизация речи (например, частая смена темы или бессвязность), грубая дезорганизация поведения или кататония. Считается, что в основе предрасположенности или повышенной уязвимости к нарушениям психики лежат генетические и психосоциальные факторы. Поэтому ВИЧ, будучи патогенным для ЦНС, может спровоцировать психоз у предрасположенных к нему лиц (Einsiedel, 2001).

Экзогенные психозы

Типичные симптомы экзогенных психозов — выраженные галлюцинации и бред. Эти психозы вызваны органическим поражением ЦНС при соматическом заболевании. У ВИЧ-инфицированных причиной экзогенного психоза могут быть, например, оппортунистические инфекции, лимфома ЦНС и ВИЧ-энцефалопатия, а также лекарственные препараты и их взаимодействия. Бред бывает разным — ипохондрическим, величия, религиозным, чаще всего встречаются паранойя и бред преследования. Поражение подкорковых структур или височных долей головного мозга чаще проявляется бредом, чем другие поражения ЦНС. Галлюцинации могут быть любыми — слуховыми, зрительными, обонятельными, вкусовыми, тактильными.

У больных с недиагностированным соматическим заболеванием, например, ВИЧ-инфекцией, острый психоз может развиваться вследствие, например, ВИЧ-энцефалопатии, оппортунистической инфекции ЦНС (в частности токсоплазмоза), новообразований головного мозга или метаболических нарушений.

Всем больным с острым психозом как можно скорее следует сделать МРТ головы (этот метод более чувствителен, чем КТ) и исследовать СМЖ. Каких-либо специфических для ВИЧ-инфекции психопатологических симптомов не существует (Röttgers, 2000).

Лечение

Таблица 4. Атипичные нейролептики

Препарат (торговое название)	Суточная доза	а) Взаимодействия с ВААРТ б) Оценка, примечания в) Некоторые побочные эффекты
Амисульпирид (Солиан TM)	Продуктивная симптоматика: 400-800 мг 2 раза в сутки. Негативная симптоматика: 50-300 мг 2 раза в сутки. Поддерживающая терапия: 200-400 мг 2 раза в сутки	а) Взаимодействия маловероятны. б) Препарат почти полностью выводится почками, что является преимуществом у больных с печеночной недостаточностью. в) В дозе > 400 мг/сут возможны экстрапирамидные симптомы, обычно не тяжелые
Клозапин (Лепонекс TM)	Рецепт может выписать только врач, зарегистрированный у производителя препарата. Начинать с 6,25-12,5 мг, повышать дозу раз в 1-2 дня на 25 мг до максимальной дозы 600 мг. Поддерживающая терапия: 100-400 мг	а) ВИЧ-инфицированным не рекомендуется из-за риска агранулоцитоза (1-2%). б) Атипичный нейролептик, важный для лечения шизофрении, устойчивой к типичным нейролептиками, а также для больных с непереносимостью экстрапирамидных расстройств. в) Агранулоцитоз; эпилептические припадки; седативный эффект; прибавка в весе и гипергликемия
Оланзапин (Зипрекса TM)	Начинать с 5 мг на ночь, поддерживающая доза 5-20 мг, если желательно седативное действие днем: 2-3 дозы в сутки	а) Не взаимодействует с ИП. б) Хороший антипсихотический эффект. В дозе < 20 мг не вызывает тяжелых экстрапирамидных расстройств. Проходил испытания у ВИЧ-инфицированных. Побочные эффекты — дозозависимая прибавка в весе и седативный эффект — могут быть желательными. в) В 1-10% случаев: экстрапирамидные расстройства (в частности акатизия), сонливость, ортостатическая гипотония, ↑ активности печеночных ферментов. Предостережение: возможна гипергликемия
Кветиапин (Сероквель TM)	Начинать с 25 мг, медленно повышать дозу до 300-450 мг/сут в два приема	а) Предостережение: нельзя сочетать с ритонавиром, макролидами и кетоконазолом. б) Нет данных об испытаниях у ВИЧ-инфицированных. в) Часто (>10%) сонливость, заторможенность. Редко ортостатическая гипотония, ↑ активности печеночных ферментов, прибавка в весе. Предостережение: лейкопения.
Рisperидон (Риспердал TM)	Начинать с 0,5-2 мг, медленно повышать дозу в течение недели, поддерживающая доза 4-6 мг/сут в два приема; при почечной и печеночной недостаточности доза не должна превышать 4 мг/сут	а) НИОТ повышают уровень рисперидона в плазме. б) Хороший антипсихотический эффект. Дозозависимые экстрапирамидные расстройства, иногда при приеме дозы ≤ 6 мг. Опубликованы испытания у ВИЧ-инфицированных. Не вызывает гематологических нарушений и эпилептических припадков. Первый атипичный нейролептик, который выпускается в форме длительного действия (прием 2 раза в неделю). в) Ортостатическая гипотония, особенно в начале лечения и приеме высоких доз: следует медленно повышать дозу.
Ципразидон (Зелдокс TM)	Начинать с 20 мг 2 раза в сутки. Максимальная доза 80 мг 2 раза в сутки. Возможно в/м введение	а) Не изучались. б) Испытаний у ВИЧ-инфицированных не было. Противопоказан больным с удлинением интервала QT, нарушениями ритма сердца, инфарктом миокарда. Частота экстрапирамидных расстройств не выше, чем у плацебо. Минимальная прибавка в весе. в) Предостережение: вызывает удлинение интервала QT. > 1% случаев: сонливость, артериальная гипотония, заторможенность

При экзогенном психозе нужно начинать с этиотропного лечения, а при эндогенном — учитывая его многофакторную природу — лечение должно сочетать медикаментозную терапию, психотерапию, обучение и социально-психиатрические мероприятия.

Самое важное в лечении острых эндогенных психозов — симптоматическое лечение нейролептиками. В целом медикаментозное лечение психозов у ВИЧ-инфицированных проводится по общим принципам, однако начинать нужно с малых доз и повышать их с осторожностью (Farber, 2002), поскольку вероятны нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и как следствие — высокая частота побочных эффектов. Главное правило: тише едешь — дальше будешь!

При остром психозе независимо от его причины хорошие результаты, как правило, дают типичные нейролептики, в частности галоперидол в дозе 5 мг внутрь или в/м. При сильном возбуждении для дополнительного седативного эффекта одновременно можно назначить бензодиазепин. При агрессивном поведении препаратом выбора служит диазепам, в дозе 5-10 мг внутрь или в/м, если же ведущие симптомы — страх или тревожность — показан лоразепам в дозе до 2,5 мг. В дальнейшем рекомендуется перейти на атипичные нейролептики (см. выше).

При подостром психозе и первичном сопутствующем психозе препаратами выбора по нескольким причинам служат атипичные нейролептики: они значительно реже вызывают экстрапирамидные симптомы и поздние нейролептические гиперкинезы. Кроме того, им отдают предпочтение при неэффективности других средств и при наличии негативной симптоматики, к которой относятся: *асоциальность* (утрата связей с окружающими); *апатия* (безразличие и бездеятельность); *аффективная тупость* (эмоциональное обеднение); *алогия* (бедность речи по форме и содержанию); *ангедония* (утрата способности испытывать удовольствие). Эти симптомы нередко бывают самыми тяжелыми проявлениями психозов. Поскольку при лечении атипичными нейролептиками риск экстрапирамидных нарушений и поздних нейролептических гиперкинезов ниже (к которым ВИЧ-инфицированные особенно подвержены), больные лучше соблюдают назначения. Если эффект от лечения недостаточен, спустя примерно 4 недели следует попробовать другой атипичный нейролептик.

Неотложная помощь при психических расстройствах

Самое важное — стараться успокоить больного, поддерживать с ним разговор, сохранять спокойствие и не противоречить ему. При необходимости фиксации действовать нужно спокойно, но твердо. Всегда нужно оставлять больному возможность исправить поведение и всегда использовать наименее ограничивающий способ фиксации из приемлемых в конкретном случае.

Таблица 5. Неотложная помощь при психических расстройствах (Benkert, 2003; Currier, 2004)

Диагноз	Медикаментозное лечение
Возбуждение при остром психозе	Галоперидол 5-10 мг внутрь или в/м, можно повторить дозу через 30 мин, максимальная доза 50 мг за первые 24 ч. Предостережение: при экстрапирамидных расстройствах назначить бипериден (Акинетон™) в дозе 2,5-5 мг (1/2-1 амп.) в/в или в/м,
Возбуждение и агрессия при мании	плюс лоразепам 2 мг внутрь или в/в, если выражена паника; максимальная доза 10 мг/сут (в стационаре) или диазепам, если требуется более сильный седативный эффект; при агрессии 10 мг внутрь, в/м или медленно в/в; можно повторить дозу через 30 мин; максимальная доза 40-60 мг парентерально или 60-80 мг внутрь (в стационаре). Предостережение: артериальная гипотония, угнетение дыхания.
Острая интоксикация психоактивным веществом	или рисперидон 2 мг внутрь плюс лоразепам 2 мг внутрь (Currier, 2004)
Делирий при соматическом заболевании (например, инфекции, обезвоживании, электролитных нарушениях)	Лечить основное заболевание. При необходимости назначить нейролептик, например, мелперон 50-100 мг для седативного эффекта или галоперидол (особенно при психотических проявлениях) в дозе 2-5 мг внутрь или в/м
Лекарственный делирий (например, на фоне приема антидепрессантов, антибиотиков, эфавиренза (редко) и других препаратов)	Отменить препарат или снизить его дозу в зависимости от тяжести симптомов; при необходимости назначить нейролептик, например мелперон 50-100 мг для седативного эффекта или галоперидол 2-5 мг внутрь или в/м. Госпитализированным больным при необходимости назначают клонитазол 2 капсулы каждые 2 ч, максимальная доза 20 капсул в сутки. Предостережение: угнетение дыхания, гиперсекреция; назначать только в стационаре

Литература

1. Angelino AF, Treisman GJ. Management of psychiatric disorders in patients infected with HIV. Clin Infect Dis 2001; 33: 847-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=11512090>
2. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 4. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003.
3. Berzewski H. Juristische Aspekte des psychiatrischen Notfalls. psycho25(1999), Sonderausgabe III/99, 125-32
4. Carvalhal AS, de Abreu PB, Spode A, Correa J, Kapczinski F. An open trial of reboxetine in HIV-seropositive outpatients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64: 421-4.
5. Currier GW, Chou JC, Feifel D et al. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. J Clin Psychiatry. 2004 Mar;65(3):386-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096079>
6. Ebert D. Psychiatrie systematisch 4. Auflage - Bremen UNI-MED, 2001.
7. Einsiedel RW von, Berger T, Weisbrod M, Unverricht S, Hartmann M. HIV-Patienten mit psychiatrischen Krankheiten. Behandlungsstrategien und Medikamenteninteraktionen. Nervenarzt 2001; 72: 204-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=11268765>
8. Farber EW, Mc Daniel JS. Clinical management of psychiatric disorders in patients with HIV disease. Psychiatr Q 2002; 73: 5-16. <http://amedeo.com/lit.php?id=11780597>
9. Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. BMJ 2004; 329: 34-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15231620>
10. Gutierrez MM, Rosenberg J, Abramowitz W. An evaluation of the potential for pharmacokinetic interaction between escitalopram and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. Clin Ther 2003; 25: 1200-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=12809966>
11. Hypericum Depression Trial Study Group; Effect of Hypericum perforatum (St John's Wort) in Major Depressive Disorder. JAMA 2002; 287: 1807-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=11939866>
12. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression. BMJ 1996; 313: 253-258. <http://amedeo.com/lit.php?id=8704532>
13. Low-Beer S, Chan K, Hogg RS, et al. Depressive symptoms decline among persons on HIV protease inhibitors. Depressive symptoms decline among persons on HIV protease inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 23: 295-301. <http://amedeo.com/lit.php?id=10836751>
14. Neidig JL, Smith BA, Brashers DE. Aerobic exercise training for depressive symptom management in adults living with HIV infection. J Assoc Nurses AIDS Care 2003; 14: 30-40.
15. Norman TR, Olver JS. New formulations of existing antidepressants. CNS Drugs 2004; 18: 505-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=15182220>
16. Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, et al. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for depression: Recommendations and rationale. Ann Intern Med 2002; 136: 765-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=12020146>
17. Röttgers HR, Weltermann BM, Evers S, Husstedt IW. Psychiatrische Akutsymptomatik als Erstmanifestation einer HIV-Infektion. Nervenarzt 2000; 71: 404-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10846717>
18. Sewell D. Schizophrenia and HIV. Schizophr Bull 1996; 22: 465-73.

26. ВИЧ-инфекция и желание стать родителями

Ульрике Зонненберг-Шван, Кэрол Джиллинг-Смит, Михаэль Вейгель

Введение

С 1996 года совершенствование методов антиретровирусной терапии привело к значительному увеличению продолжительности и улучшению качества жизни людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, по крайней мере, в странах, где широко доступна ВААРТ. На сегодняшний день ВИЧ-инфекцию можно считать хронической, однако, поддающейся лечению болезнью. Такой пересмотр взглядов на это заболевание подарил многим ВИЧ-инфицированным, женщинам и мужчинам, надежду жить полноценной жизнью, включая возможность составления таких планов на будущее, об исполнении которых они не могли раньше даже мечтать. Сюда относится и возможность планирования семьи. В настоящее время можно свести к минимуму риск заражения неинфицированного партнера в дискордантных парах и риск рождения инфицированного ребенка. Успехи, достигнутые в сфере снижения риска внутриутробной передачи ВИЧ, способствовали укреплению положительного отношения к плановой беременности у серопозитивных женщин. Во многих европейских странах уже преодолены этические и юридические разногласия по данному вопросу.

Пара, в которой хотя бы один из партнеров ВИЧ-инфицирован, теоретически может реализовать свое желание иметь детей разными способами, от зачатия ребенка при незащищенном половом акте до использования различных методов искусственного оплодотворения, инсеминации донорской спермой или усыновления. Как правило, семейную пару стараются отговорить от проведения незащищенного полового акта, поскольку важнее всего профилактика заражения неинфицированного партнера и будущего ребенка.

Вероятность передачи ВИЧ при каждом незащищенном гетеросексуальном половом акте составляет 1/1000 (от мужчины к женщине) либо меньше 1/1000 (от женщины к мужчине). Такие величины едва ли могут служить весомым аргументом при консультировании конкретной пары. Вероятность передачи ВИЧ многократно повышается на фоне высокой вирусной нагрузки или при наличии других заболеваний, передающихся половым путем. Вирусная нагрузка в сперме или выделениях половых путей не всегда пропорциональна вирусной нагрузке в плазме крови, и ВИЧ может обнаруживаться в сперме даже в случаях, когда вирусная нагрузка в плазме крови ниже определяемого уровня. Другими словами, партнеров следует отговаривать от проведения незащищенных половых актов, даже если пара аргументирует их безопасность тем, что у инфицированного партнера вирусная нагрузка не определяется. Обязательное использование презервативов снижает риск передачи ВИЧ в гетеросексуальных парах на 85% (Davis, 1999), и отказ от использования презервативов во время овуляции был предложен как один из возможных методов зачатия для дискордантных пар. Mandelbrot и соавт. (1997) сообщили о том, что из 92 дискордантных пар, использовавших для зачатия незащищенные половые акты в наиболее благоприятные для зачатия периоды времени, у 4% пар произошло заражение партнера. Несмотря на то, что инфицирование произошло только в парах, которые сообщили о нерегулярном использовании презервативов в остальные периоды времени (не являющиеся благоприятными для зачатия), имеющиеся данные не могут подтвердить безопасность данного метода зачатия.

Для некоторых пар альтернативным безопасным методом может стать инсеминация донорской спермой, однако вследствие нормативных ограничений данная услуга предоставляется очень малым количеством медицинских учреждений. Например, в Великобритании нет ограничений на инсеминацию донорской спермой, в то время как в Германии такой возможностью могут воспользоваться далеко не все. Кроме того, большинство пар хотят, чтобы их ребенок был генетически родным обоим родителям. Усыновление во многих странах представляет собой лишь теоретический выход из ситуации, поскольку наличие ВИЧ-инфекции у одного из супругов, как правило, затрудняет процедуру усыновления, а в некоторых странах делает ее абсолютно невозможной (например, в Германии).

Для сведения к минимуму риска передачи ВИЧ рекомендуются следующие методы зачатия:

- Если женщина ВИЧ-инфицирована, то она может самостоятельно ввести сперму партнера во влагалище или прибегнуть к другим методам искусственного оплодотворения.
- Если ВИЧ-инфицирован мужчина, то следует провести искусственное оплодотворение партнерши предварительно очищенной от ВИЧ спермой.

В некоторых (в основном европейских) странах услуги по искусственному оплодотворению дискордантным парам начали предоставляться только в последние несколько лет, и сейчас право ВИЧ-инфицированных на искусственное оплодотворение было законодательно закреплено во Франции. Равные возможности использования методов искусственного оплодотворения ВИЧ-инфицированными мужчинами и женщинами признаны в большинстве этих стран, но не во всех.

Безопасность применения очищенной спермы

Описание технологии очищения спермы ВИЧ-инфицированных мужчин перед инсеминацией неинфицированных партнерш было впервые опубликовано Semprini и соавт. в 1992 году. Первые инсеминации очищенной от ВИЧ спермой (т. е. отмытыми живыми сперматозоидами) были проведены в Италии в 1989 году и в Германии в 1991 году. К середине 2003 года было проведено более 4500 инсеминаций отмытыми сперматозоидами с применением различных методик искусственного оплодотворения; такой процедуре (в том числе неоднократно) подверглись более 1800 пар. В результате родилось более 500 детей, при этом в медицинских учреждениях, строго соблюдавших технологию очистки и тестирования спермы на ВИЧ перед проведением процедуры искусственного оплодотворения, не было зарегистрировано ни одного случая сероконверсии.

Выделяют три основные составляющие нативного эякулята — сперматозоиды, спермоплазму и сопутствующие ядерные клетки. Из семенной жидкости был выделен вирус, а встроенная ДНК ВИЧ обнаруживалась в сопутствующих клетках и даже в неподвижных сперматозоидах. На основании результатов нескольких исследований был сделан вывод, что жизнеспособные подвижные сперматозоиды, как правило, не несут в себе ВИЧ (Weigel, 1999; Pena, 2003; Gilling-Smith, 2003).

Подвижные сперматозоиды можно выделить из эякулята стандартизованными методами. После отделения сперматозоидов от спермоплазмы и сопутствующих клеток их промывают дважды жидкой питательной средой, а затем помещают в свежую питательную среду и инкубируют в течение 20-60 минут. За это время подвижные сперматозоиды всплывают на поверхность среды, верхний слой которой (супернатант) забирают для проведения оплодотворения. Чтобы убедиться в отсутствии вирусных частиц в супернатанте, его проверяют на наличие нуклеиновой кислоты ВИЧ, используя высокочувствительные методы (Weigel, 2001; Gilling-Smith, 2003). У наиболее высокочувствительных методов порог чувствительности составляет 10 копий/мл. Поскольку теоретически не исключено, что содержание ВИЧ в супернатанте ниже порога чувствительности, метод очищения спермы в настоящее время рассматривается как высокоэффективный способ снижения риска передачи ВИЧ до минимального, но не как полностью безопасный метод.

Большинство европейских медицинских учреждений, предоставляющих услуги искусственного оплодотворения дискордантным парам, входят в сеть CREATHE (European Network of Centres Providing Reproductive Assistance to Couples with Sexually Transmitted Infections — Европейскую сеть медицинских учреждений, предоставляющих услуги искусственного оплодотворения парам, страдающим инфекциями, передающимися половым путем), которая позволяет объединить усилия по повышению эффективности и безопасности методик оплодотворения, а также вести общую базу данных. Есть серьезные основания надеяться, что вскоре будет накоплен достаточный клинический опыт по искусственному оплодотворению очищенной спермой, подтверждающий безопасность и надежность этого метода.

Консультирование перед зачатием

Во время первичного консультирования следует не только предоставить подробную информацию обо всех доступных методах оплодотворения, диагностическом обследовании перед оплодотворением, показателях и благоприятных условиях для проведения процедуры искусственного оплодотворения, но также уделить достаточно внимания психосоциальным проблемам пары. Очень важно обсудить финансовое положение семьи, имеющиеся психосоциальные проблемы, важность социальной поддержки со стороны остальных членов семьи или друзей, поговорить о планах и перспективах дальнейшей семейной жизни, в том числе о том, что произойдет в случае потери трудоспособности или смерти одного из супругов. Рекомендуется во время беседы проявлять сочувствие, поддержку и понимание, поскольку демонстрация сомнений в отношении прав или желания пары иметь детей могут нанести психологическую травму. Во многих случаях необходимо напоминать супругам о риске передачи ВИЧ при незащищенном половом акте не только в случае обращения по репродуктивным вопросам, но каждый раз при разговоре с ними. В случаях, когда к оказанию помощи ВИЧ-инфицированным не привлечены профессиональные службы психологической помощи, рекомендуется наладить сотрудничество с организациями, предоставляющими услуги консультирования ВИЧ-инфицированным, а также с группами самопомощи.

В ходе консультирования следует рассказать о различных проблемах, которые могут выявиться при диагностическом обследовании или возникнуть в процессе проведения процедуры искусственного оплодотворения, и о путях их решения, а также обсудить все сомнения и опасения, возникающие у пары. Например, многие пары боятся, что результаты обследования покажут невозможность иметь детей.

Если инфицирован мужчина, то паре следует знать, что риск передачи ВИЧ-инфекции может быть сведен к минимуму, но не исключен полностью. Инфицированную женщину нужно информировать о риске вертикальной передачи ВИЧ и необходимых мерах ее профилактики. В любом случае пару следует предупредить о том, что даже при использовании самых современных методик искусственного оплодотворения наступление беременности гарантировать невозможно.

Таблица 1. Обследование перед проведением искусственного оплодотворения

Общее	Подробный медицинский и психосоциальный анамнез
Обследование женщины	Гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование, исследование проходимости труб, измерение базальной температуры При необходимости эндокринологическое обследование, мазок с шейки матки (для цитологического и микробиологического исследования) (Великобритания: 2-5 измерений уровня ФСГ/ЛГ и уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы для установления способности к зачатию) Серологическое исследование (на краснуху, токсоплазмоз, сифилис, цитомегаловирусную инфекцию, гепатиты В и С)
Обследование для определения степени тяжести ВИЧ-инфекции	Симптомы ВИЧ-инфекции и заболеваний, осложняющих ее течение Уровень глюкозы крови, АЛТ, АСТ, ГГТ, полный клинический анализ крови Высокочувствительная ПЦР на ВИЧ, уровни лимфоцитов CD4 и CD8 Определение антител к ВИЧ у партнера
Обследование мужчины	Спермограмма, посев спермы Серологическое исследование (на гепатиты В и С)

ВИЧ-инфекция у мужчины

После принятия решения о зачатии ребенка с помощью искусственного оплодотворения, пара должна пройти комплексное обследование на предмет сохранности репродуктивных функций и наличия инфекционных заболеваний. Врач, направивший пару на искусственное оплодотворение, должен также предоставить информацию о течении ВИЧ-инфекции у мужчины. Необходимо исключить ВИЧ-инфекцию у партнерши. В некоторых случаях перед проведением процедуры оплодотворения партнерам следует сначала излечиться от инфекций половых путей.

В таблице 1 перечислены обследования в соответствии с «Германскими рекомендациями по предоставлению услуг искусственного оплодотворения ВИЧ-дискордантным парам» (*German recommendations for assisted reproduction in HIV-discordant couples*, Weigel, 2001). В других европейских странах этот перечень несколько отличается. Рекомендации, принятые в Великобритании, приведены в публикации Gilling-Smith и соавт. 2003 года.

После отделения живых сперматозоидов и тестирования полученной взвеси на ВИЧ можно применить любую из трех методик искусственного оплодотворения, в зависимости от состояния репродуктивного здоровья пары — внутриматочную инсеминацию (ВМИ), экстракорпоральное оплодотворение обычным методом (ЭКО) или методом введения сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ) с последующим переносом эмбриона в полость матки. Согласно рекомендациям, принятым в Германии, при выборе метода оплодотворения следует учитывать результаты гинекологического и андрологического обследования, а также предпочтения супругов. Было установлено, что вероятность успеха ВМИ снижается, если отмытые сперматозоиды подвергались замораживанию (криоконсервации). Замораживать сперматозоиды приходится в тех учреждениях, где нет возможности быстро получить результаты ПЦР на ВИЧ образца отмытой взвеси сперматозоидов и поэтому нельзя выполнить инсеминацию в день забора спермы. Это обстоятельство в сочетании с тем, у некоторых ВИЧ-инфицированных мужчин страдает качество спермы (Dulioust, 2002; Müller, 2003; Nicoroulllos, 2004), приводит к тому, что в ряде случаев рекомендуется ЭКО или ИКСИ.

Пару необходимо предупредить о ряде важных обстоятельств.

- Отмывание сперматозоидов с последующей проверкой на ВИЧ в значительной степени снижает риск инфицирования, но не исключают его полностью. Однако, судя по результатам недавно проведенных исследований, риск инфицирования существует только теоретически, и не может быть оценен в процентах.
- На фоне проведения искусственного оплодотворения исключительно важно пользоваться презервативами. Инфицирование женщины на раннем сроке беременности повышает риск передачи ВИЧ ребенку.
- Большинство пар, обращающихся в медицинские учреждения Европы за услугами искусственного оплодотворения, должны оплачивать их сами. Стоимость услуги зависит от применяемого метода и составляет от 500 до 5000 евро за одну попытку. Исключением является Франция, где парам предоставляются эти услуги бесплатно. В Германии медицинские страховые компании могут взять на себя часть расходов, но не обязаны это делать.
- Даже применение самых сложных методик искусственного оплодотворения не может гарантировать успешный результат.

После успешной процедуры искусственного оплодотворения женщину и ее ребенка наблюдают в течение 6-12 месяцев после родов (в зависимости от медицинского учреждения), регулярно определяя их ВИЧ-статус.

ВИЧ-инфекция у женщины

ВИЧ-положительные женщины, у которых нет нарушений репродуктивной функции, могут зачать ребенка при помощи введения спермы партнера в половые пути. Согласно клиническим стандартам, принятым в Германии, паре рекомендуется пройти обследование на предмет сохранности репродуктивной функции и прочие обследования, перечисленные в таблице 1 (как и дискордантной паре, в которой инфицирован мужчина). В некоторых случаях может потребоваться стимуляция яичников. При проведении стимуляции яичников требуется высококвалифицированное наблюдение, чтобы исключить наступление многоплодной беременности.

Очень важно точно установить момент овуляции (например, с помощью ультразвукового исследования или экспресс-анализов мочи на ЛГ). Простой и недорогой способ выяснить, являются ли циклы овуляторными, который подходит женщинам с регулярным менструальным циклом, заключается в ежедневном измерении базальной температуры в течение трех месяцев перед первой попыткой зачатия с помощью введения спермы.

В день овуляции пары могут или провести защищенный половой акт, используя презерватив без спермицидной смазки, и затем ввести эякулят во влагалище, или получить сперму при помощи мастурбации и либо ввести ее во влагалище шприцем без иглы, либо надеть на шейку матки колпачок со спермой. Так можно избежать постороннего вмешательства в процесс зачатия.

Не рекомендуется проводить более двух инсеминаций в течение одного цикла, поскольку количество подвижных сперматозоидов с каждой последующей попыткой может уменьшаться. Кроме того, пара может испытывать психологический дискомфорт, обусловленный чрезмерным количеством попыток зачатия.

После года безуспешных самостоятельных попыток забеременеть паре необходимо пройти обследование на предмет репродуктивных нарушений и определения показаний к применению методов искусственного оплодотворения.

Нарушения репродуктивной функции

Предварительные данные, недавно полученные из нескольких медицинских учреждений, свидетельствуют о том, что у ВИЧ-положительных женщин, по-видимому, чаще встречаются нарушения репродуктивной функции, чем у ВИЧ-отрицательных женщин, принадлежащих к тем же возрастным группам. В некоторых случаях женщины могут зачать только путем искусственного оплодотворения. В зависимости от состояния репродуктивного здоровья супругов методами выбора являются ЭКО и ИКСИ.

Многие медицинские учреждения Европы предоставляют услуги искусственного оплодотворения в случаях, когда в паре инфицирован мужчина, но ВИЧ-положительная женщина далеко не везде может получить такую услугу.

По данным, недавно полученным из Страсбурга, в течение 30 месяцев в местную программу оказания услуг искусственного оплодотворения было включено 48 ВИЧ-положительных женщин, из которых у 22 были выявлены нарушения репродуктивной функции. За это время у 9 из них после проведения процедур искусственного оплодотворения наступила беременность; родилось шестеро детей (Ohl, 2004).

Услуги искусственного оплодотворения ВИЧ-положительным женщинам предоставляются в Бельгии, Франции, Германии, Великобритании, Испании.

ВИЧ-инфекция у обоих партнеров

Все больше ВИЧ-конкордантных пар (пар, в которых оба партнера инфицированы ВИЧ) обращаются за консультированием по репродуктивным вопросам. В некоторых медицинских учреждениях этим парам также предоставляются услуги искусственного оплодотворения. Одним из способов зачатия служит проведение незащищенных половых актов в моменты, наиболее благоприятные для зачатия, однако до сих пор ведутся споры об опасности передачи мутантных штаммов вирусов, устойчивых к лекарственным препаратам, от одного партнера другому. Таким парам следует предложить консультирование перед зачатием и диагностическое обследование в том же объеме, что и ВИЧ-дискордантным парам. Перед зачатием супругам надлежит пройти тщательное обследование у лечащего врача-специалиста по ВИЧ-инфекции, который должен составить подробный отчет о состоянии здоровья каждого супруга.

Психосоциальные аспекты

- Опыт консультирования по репродуктивным вопросам, накопленный более чем за десятилетие, свидетельствует о важности предоставления парам профессиональной психосоциальной поддержки до, во время и после искусственного оплодотворения.
- Примерно каждая третья пара отказывается от намерения родить ребенка после обстоятельной беседы. Одобрение консультантом желания стать родителями, предоставление паре возможности обсудить глубинные предпосылки, лежащие в основе стремления родить ребенка, а также сопереживание по поводу сложившейся психосоциальной ситуации способствуют тому, что пара сможет в процессе консультирования осознать наличие различных препятствий к осуществлению своих замыслов, а также сумеет построить планы на будущее с учетом того, что их желание по каким-либо причинам может не осуществиться.
- Неудачи на пути к осуществлению своей мечты (например, несколько безуспешных попыток искусственного оплодотворения или случаев невынашивания) вызывают разочарование и чувство безысходности. Вынужденные в одиночку справляться со своими трудностями, пары иногда решаются на зачатие методом незащищенного полового акта, отказываясь от дальнейших медицинских вмешательств. В зависимости от отношения партнеров к риску заражения, такое решение может быть как тщательно запланированным, так и спонтанным, отчаянным.
- Наличие психических расстройств у одного или обоих партнеров (т. е. злоупотребление психоактивными веществами, психозы) может служить показанием к тому, чтобы по крайней мере отложить проведение искусственного оплодотворения. В таких случаях необходимо обращение к специалисту для установления диагноза и дальнейшего наблюдения.
- Часто случается так, что при проведении медицинского и психосоциального консультирования парам, иммигрировавшим в страну, их желанию стать родителями не придается должного значения. Наличие языкового барьера, сложности при общении, незнание культурных особенностей и неприятие «чуждого» образа жизни вызывают у пар ощущения дискриминации, отчуждения, беспомощности и отчаяния.

Заключение

Для многих гетеросексуальных пар рождение ребенка свидетельствует о наличии полноценных супружеских отношений, дает возможность уверенно смотреть в будущее. Это в равной степени относится к парам, в которых один или оба партнера инфицированы ВИЧ.

Парам, в которых мужчина серопозитивен, а женщина не инфицирована ВИЧ, не следует рисковать здоровьем женщины или отказываться от желания иметь детей. Результаты научных исследований, полученные за последнее десятилетие, а также результаты испытаний, полученные во всех европейских программах, показали, что применение специальных методик отделения сперматозоидов от остальных

фракций спермы, содержащих вирус, с последующим применением различных методик искусственного оплодотворения, практически не сопровождается риском инфицирования женщины.

Учитывая возможности снижения риска передачи ВИЧ от матери ребенку до 2% и ниже, помощь ВИЧ-инфицированным женщинам в осуществлении их желания испытать радость материнства становится все более доступной. Либо путем самостоятельного введения спермы партнера в половые пути, либо с использованием методов искусственного оплодотворения (в зависимости от состояния репродуктивного здоровья пары) ВИЧ-инфицированные женщины могут зачать ребенка, не подвергая риску своего неинфицированного партнера. Тем не менее, равные права ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин на зачатие ребенка соблюдаются не во всех европейских странах. В некоторых медицинских учреждениях ВИЧ-инфицированные женщины и пары, в которых оба партнера инфицированы ВИЧ, до сих пор получают отказ в предоставлении услуг искусственного оплодотворения.

За более подробной информацией, пожалуйста, обращайтесь к авторам данной главы:

Ульрике Зонненберг-Шван

Ulrike Sonnenberg-Schwan

AAWS/DAIG e.V.

Wasserturmstr. 20

D - 81827 München

Тел.: 0049-89-43766972

Факс: 0049-89-43766999

E-mail: ulrike.sonnenberg-schwan@t-online.de

Михаэль Вейгель

Prof. Dr. med. Michael Weigel

Frauenklinik im Klinikum Mannheim

Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3

D - 68167 Mannheim

Тел.: 0049-621-383-2286

Факс: 0049-621-383-3814

E-mail: michael.weigel@gyn.ma.uni-heidelberg.de

Кэрол Джиллинг-Смит

Carole Gilling-Smith, MA, FRCOG, PhD

Consultant Gynecologist

ACU Director, Assisted Conception Unit

Chelsea & Westminster Hospital

369 Fulham Road

GB - London SW10 9NH

Тел.: 0041-20-8746-8922

Факс: 0041-20-8746-8921

E-mail: cgs@chelwest.nhs.uk

Литература

1. Al-Khan A, Colon J, Palta V et al. Assisted reproductive technology for men and women infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 195-200. http://www.natap.org/2003/feb/020103_7.htm
2. Dulioust E, Du AL, Costagliola D et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod* 2002; 17: 2112-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12151446>
3. Gilling-Smith C. HIV prevention. Assisted Reproduction in HIV-Discordant Couples. *The AIDS Reader* 2000; 10: 581-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11068804>
4. Gilling-Smith C, Almeida P. HIV, Hepatitis B & Hepatitis C and Infertility: Reducing Risk. Educational Bulletin sponsored by the Practice and Policy Committee of the BFS. *Human Fertility* 2003; 6: 106-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=12960441>
5. Götz J, Peet JJ, Sydow P. Informationsblatt für HIV-infizierte Menschen mit Kinderwunsch. <http://www.dagnae.de>, 30.03.2003
6. Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Geant E, Henrion R. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet* 1997; 349: 850-1.
7. Minkoff H, Santoro N. Ethical considerations in the treatment of infertility in women with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2000; 342: 1748-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=10841881>
8. Müller D, Gentili M, Beichert M, Melchert F, Weigel M. Sind HIV-Infizierte subfertil? - Und warum? *Reproduktionsmedizin* 2003; 19: 240
9. Nicopoullos JD, Almeida PA, Ramsay JW, Gilling-Smith C. The effect of HIV on sperm parameters and the outcome of IUI following sperm washing. *Hum Reprod* 2004; 19: 2289-97. <http://amedeo.com/lit.php?id=15242991>
10. Ohl J, Partisani M, Wittemer C, et al. Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience. *Human Reproduction* 2003; 18: 1244-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12773453>
11. Ohl J, Partisani M, Wittemer C et al. Assisted reproduction techniques for HIV seropositive women. Abstract und Vortrag, ESHRE, Berlin, Juni 2004.
12. Pena JE, Thornton MH, Sauer MV. Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles. *Fertil Steril* 2003; 80: 356-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=12909499>
13. Sonnenberg-Schwan U. Beratung beim Kinderwunsch HIV-infizierter Menschen. In: Bogner, J. (Hrsg.): HIV und Schwangerschaft. 2. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag 2003.
14. Sonnenberg-Schwan U, Weigel M, Jäger H, Hollander L. Die Projekte zur assistierten Reproduktion bei HIV: Zugang, Angebote und Ergebnisse im europäischen Vergleich. In: Hoffmann C, Jäger H (Hrsg.): AIDS - die Auseinandersetzung geht weiter. Landsberg/Lech: Verlag moderne industrie 2002: 319-4.
15. Thornton AC, Romanelli F, Collins JD. Reproduction decision making for couples affected by HIV: a review of the literature. *Topics in HIV Medicine* 2004; 12: May/June 2004: 61-6. <http://www.iasusa.org/pub/topics/2004/issue2/61.pdf>
16. Weigel M, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, et al. Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 41: 2648-52.
17. Weigel MM, Gentili M, Beicher M, Friese K, Sonnenberg-Schwan U. Reproductive assistance to HIV-discordant couples - the German approach. *Eur J Med Res* 2001; 6: 259-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=11432794>
18. Weigel MM, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, Götz J et al. Diagnostics and treatment of HIV-discordant couples who wish to have children. *Eur J Med Res* 2001; 6: 317-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496900>
19. Weigel M, Sonnenberg-Schwan U, Jäger H, Melchert F. 10 Jahre Reproduktionsmedizin bei HIV-diskordanten Paaren in Deutschland. *Geburtsh Frauenheilk* 2003; 63: 315-20.
20. Weigel M. Kinderwunsch HIV-diskordanter Paare: Optionen der Reproduktionsmedizin. In: Bogner J (Hrsg.) HIV und Schwangerschaft. 2. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag 2003.

27. Постконтактная профилактика (ПКП)

Т. Лоренсен, К. Грефе

Заражение ВИЧ

По современным представлениям, заражение ВИЧ возможно при контакте с кровью, спермой или влагалищным отделяемым ВИЧ-инфицированного человека. Ведущие специалисты считают, что для передачи ВИЧ попадания содержащих его биологических жидкостей (в частности, крови) на неповрежденную кожу недостаточно.

Заражение ВИЧ возможно, если содержащая вирус биологическая жидкость проникает в организм в результате:

- случайной травмы иглой или хирургическим инструментом;
- попадания на поврежденную кожу или слизистые;
- незащищенного полового контакта с ВИЧ-инфицированным партнером;
- использования общих игл и других приспособлений потребителями инъекционных наркотиков;
- переливания зараженной ВИЧ крови и ее препаратов.

Риск заражения ВИЧ

Контагиозность ВИЧ не высока. Частота развития ВИЧ-инфекции после контакта, связанного с высоким риском заражения, составляет от 1:1000 до 1:100. Для сравнения: вирус гепатита С заразнее в 10 раз, а вирус гепатита В — в 100 раз. Вероятность заражения ВИЧ напрямую зависит от массивности его проникновения в организм и длительности контакта.

Вероятность заражения при контакте с содержащей ВИЧ биологической жидкостью с высокой вирусной нагрузкой выше, чем при аналогичном контакте с биологической жидкостью пациента, у которого на фоне ВААРТ вирусная нагрузка неопределима. Кроме того, быстрое удаление заразной биологической жидкости с, например, поврежденной кожи или слизистой путем промывания и дезинфекции предположительно сокращает риск ВИЧ-инфекции.

По мнению специалистов, общий риск заражения ВИЧ при чрескожном контакте с инфицированной кровью составляет 0,3%. Более точно оценить риск заражения при случайном контакте с ВИЧ позволяют расчеты, основанные на ретроспективно полученных данных (табл. 1).

Таблица 1. Оценка индивидуального риска заражения после контакта с ВИЧ *

Вид контакта	Относительный риск
Глубокая травма иглой или порез	16 : 1
Травма инструментом, загрязненным свежей кровью	5 : 1
Травма иглой, извлеченной из кровеносного сосуда	5 : 1
Биологическая жидкость с высокой вирусной нагрузкой (у пациента острая стадия ВИЧ-инфекции, СПИД в отсутствие АРТ)	6 : 1
Контакт со слизистыми	1 : 10
Контакт с воспаленной поврежденной кожей	1 : 10

* Источник: Германо-Австрийские рекомендации по постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции, 2002 г.

В таблице 2 представлены сведения о предполагаемом риске заражения в результате других видов контакта с ВИЧ, а именно незащищенных половых контактов. Эти оценки основаны на скудных данных, поэтому относиться к ним следует осторожно.

Таблица 2. Риск заражения ВИЧ при незащищенных половых контактах*

Вид контакта	Риск заражения при каждом контакте
Незащищенный пассивный анальный контакт с ВИЧ-инфицированным партнером	0,82% (0,24-2,76)
Незащищенный пассивный анальный контакт с партнером с неизвестным ВИЧ-статусом	0,27% (0,06-0,49)
Незащищенный активный анальный контакт с партнером с неизвестным ВИЧ-статусом	0,06% (0,02-0,19)
Незащищенный пассивный вагинальный контакт	0,05 - 0,15 %
Незащищенный активный вагинальный контакт	0,03 - 5,6 %
Оральный контакт	Вероятность неизвестна, сообщалось о единичных случаях, связанных, прежде всего с попаданием спермы в рот.

* Источник: Германо-Австрийские рекомендации по постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции, 2002 г.

Изучение первичной ВИЧ-инфекции свидетельствует, что ВИЧ заселяет ткани-резервуары не сразу после попадания в организм. На протяжении небольшого периода распространение вируса можно предотвратить с помощью мероприятий ПКП.

Эксперименты на обезьянах показали, что в слизистых ВИЧ в первую очередь поражает местные клетки иммунной системы, например, клетки Лангханса. Эти и подобные им клетки мигрируют в регионарные лимфоузлы, в крови же ВИЧ обнаруживается только спустя несколько дней. С момента местной инфекции до попадания вируса в лимфоузлы проходит примерно 24-48 часов. Теоретически, в этот период действенные антиретровирусные средства способны предотвратить переход местной инфекции в системную.

Эффективность и проблемы ПКП

Первые сообщения об использовании зидовудина после травм иглой на рабочем месте появились в 1989 году. Анализ ретроспективных исследований «случай-контроль» показал, что профилактика даже единственным антиретровирусным средством сокращает риск инфекции после контакта примерно на 80%. Предполагается, что комбинированная медикаментозная профилактика еще эффективнее. К сожалению, случаи заражения имели место, несмотря на ПКП. Заражение ВИЧ не всегда удается предотвратить. Многие из описанных случаев неудачной ПКП связаны с использованием одного только зидовудина, но известны и случаи неэффективности комбинированных схем.

Как известно, широкое применение антиретровирусной терапии сопровождается распространением штаммов ВИЧ, обладающих лекарственной устойчивостью, и вероятно, вскоре перед ПКП встанет задача бороться именно с такими штаммами.

Показания к ПКП

Риск заражения ВИЧ должен оцениваться опытным специалистом по лечению ВИЧ-инфекции. Важно знать, подтверждено ли наличие ВИЧ-инфекции у возможного источника заражения, либо только предполагается. Если ВИЧ-статус не известен, его необходимо установить с помощью тестирования на ВИЧ, которое должно проводиться с согласия пациента. В случае его отказа следует руководствоваться действующим законодательством. Если согласие пациента получено, тестирование необходимо провести безотлагательно. При подтвержденной ВИЧ-инфекции у пациента-источника требуется принять во внимание вирусную нагрузку на данный момент, стадию ВИЧ-инфекции, ранее использованные и текущую схемы ВААРТ. У человека, подвергшегося риску заражения, необходимо узнать, какие меры первой помощи уже предприняты.

После выяснения всех этих вопросов человеку, который подвергся риску заражения ВИЧ, следует рассказать о возможных побочных эффектах и неблагоприятных последствиях медикаментозной ПКП. Необходимо подчеркнуть, что ни одно из применяемых для ПКП лекарственных средств официально не одобрено для использования по данному показанию. Помимо прочего, это имеет значение и для возмещения затрат на ПКП, особенно в случае ее проведения при риске заражения после полового контакта. Стоимость профилактики не должна превышать лимит медицинской страховки. Если риск заражения возник на рабочем месте, расходы на ПКП обычно покрываются в рамках установленного законодательством страхования несчастных случаев (в Германии).

Обзор показаний к ПКП, обозначенных в действующих рекомендациях, представлен в таблице 3. Они должны служить ориентиром, но в отдельных случаях отступать от них целесообразно.

Таблица 3. Обзор рекомендаций по ПКП

Контакт на рабочем месте		
• Чрескожная травма полрой иглой (загрязнение биологическим материалом с высокой вирусной нагрузкой: кровью, спинномозговой жидкостью, биопсийным материалом, материалом с культивированным вирусом)		Рекомендуется
Глубокая травма (например, порез) иглой с видимым загрязнением кровью		Рекомендуется
Травма иглой, использованной для в/в инъекции		Рекомендуется
• Поверхностная травма (например, хирургической иглой)		Возможна
По требованию, за исключением случаев, когда у пациента-источника имеется СПИД или высокая вирусная нагрузка		Рекомендуется
• Попадание биологических жидкостей с высокой вирусной нагрузкой на слизистые или поврежденную кожу		Возможна
• Чрескожный контакт с биологическими жидкостями (мочой, слюной и др.), но не с кровью		Не рекомендуется
• Попадание крови (в том числе с высокой вирусной нагрузкой) на неповрежденную кожу		Не рекомендуется
• Попадание биологических жидкостей, таких как моча или слюна, но не крови, на слизистые или кожу		Не рекомендуется
Контакт не на рабочем месте		
• Переливание препаратов крови, содержащих (в том числе с высокой долей вероятности) ВИЧ		Рекомендуется
• Незащищенный пассивный половой контакт с ВИЧ-инфицированным партнером		Рекомендуется
• Потребление инъекционных наркотиков с использованием общих игл или других приспособлений		Рекомендуется
• Незащищенный пассивный оральный половой контакт с эякуляцией с ВИЧ-инфицированным партнером		Возможна
• Поцелуи и половые контакты без контакта со спермой, кровью, слизистыми		Не рекомендуется
• Случайная травма иглой		Не рекомендуется

* Источник: Германо-Австрийские рекомендации по постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции, 2002 г., Eur J Med Res. 2002 ;7:509-27

Возможные осложнения ПКП

Осложнения ПКП в основном сводятся к побочным эффектам антиретровирусных средств. Чаще всего это желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота или диарея. Возможны также изменения состава крови, активности аминотрансфераз или уровня креатинина. По некоторым сообщениям, даже короткий курс ИП способен спровоцировать повышение уровня триглицеридов и холестерина и инсулинорезистентность.

О возможности отдаленных последствий кратковременного использования антиретровирусных средств пока ничего не известно. Как бы то ни было, это вопрос второстепенный, поскольку основная задача ПКП — предотвратить хроническое и опасное для жизни заболевание. Следует отметить, что особой осторожности требует ПКП у беременных, поскольку данных о тератогенности антиретровирусных средств недостаточно.

Экстренные меры

Согласно действующим рекомендациям, экстренные мероприятия после контакта с ВИЧ зависят от типа контакта. После травмы иглой или инструментом, на которых мог содержаться ВИЧ, необходимо добиться выделения жидкости из раны, осторожно массируя окружающие ткани и выдавливая кровь из прилегающих кровеносных сосудов в рану. Слишком сильно массировать и растирать ткани не следует.

Затем рану требуется промыть спиртовым раствором, либо раствором вирулицидного средства или антисептика в течение минимум 10 минут. Если кровь или другая биологическая жидкость попала на кожу, ее достаточно тщательно смыть, а затем широко обработать область загрязнения антисептиком. Глаза необходимо немедленно промыть 2,5% раствором повидон-йода. Если его нет под рукой, можно промыть глаза водой. При попадании заразной биологической жидкости на слизистую рта рекомендуется тщательно несколько раз (по 10-15 секунд) прополоскать рот водой или — предпочтительнее — 80% раствором спирта.

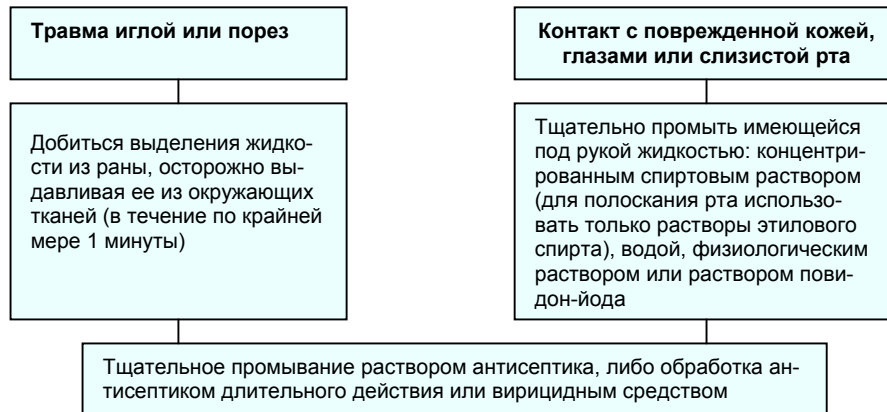


Рисунок 1. Экстренные меры после контакта с ВИЧ (* Источник: Германо-Австрийские рекомендации по постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции, 2002 г.)

Половые контакты чреваты попаданием заразных биологических жидкостей на слизистую прямой кишки и половых органов. Половой член следует вымыть водой с мылом. Слизистую половых органов необходимо промыть водой после мочеиспускания, которое позволяет удалить заразный материал из мочеиспускательного канала. Интенсивная обработка влагалища и прямой кишки не рекомендуется во избежание травмы слизистой.

Приняв экстренные меры, необходимо обратиться к специалисту по ВИЧ-инфекции и антиретровирусной терапии, чтобы с его помощью принять решение о начале или продолжении медикаментозной ПКП.

Крайне важно — особенно после контакта с ВИЧ на рабочем месте — подробно выяснить и зарегистрировать обстоятельства контакта. Необходимо также сделать четкую запись о том, что пациент был проинформирован о возможных неблагоприятных последствиях ПКП, и получить письменное информированное согласие на нее

Начало ПКП

Для начала ПКП наиболее важный фактор — время. Учитывая описанный выше механизм заражения, вероятность предотвратить его максимальна, если ПКП начата в первые 24 часа после контакта с ВИЧ. По истечении этого срока риск диссеминации вируса возрастает. Судя по всему, начинать ПКП через 72 часа после контакта и позже бессмысленно.

Начинать ПКП следует как можно раньше — предпочтительно в первые 2 часа после контакта.

В случаях, когда в этот промежуток времени получить консультацию специалиста по лечению ВИЧ-инфекции невозможно, начать ПКП все же следует. Если окажется, что показаний к медикаментозной профилактике нет, ее всегда можно отменить.

В современных рекомендациях в качестве основной схемы указывается комбинированная антиретровирусная ПКП в течение 4 недель. Желательно, чтобы в схему входили два НИОТ и один ИП (см. табл. 4). ННИОТ (особенно невирапин) в профилактических целях использовать не следует, поскольку средства этой группы оказывают выраженное побочное действие (прежде всего на печень). Судя по имеющимся данным, эфавиренз (ифавиренц) столь тяжелых побочных эффектов не дает, однако его действие на ЦНС, особенно в первые недели приема, ограничивает возможности его использования в ПКП.

По возможности в расчет следует принять сведения об устойчивости к антиретровирусным средствам у источника инфекции, но зачастую эти сведения отсутствуют. В связи с этим целесообразно использовать

стандартные схемы ПКП, тем более, что оправданность такой тактики доказана. Рекомендуемые схемы медикаментозной ПКП приведены в таблице 4.

Тенофовир в стандартные схемы ПКП еще не включен. Примечательно, что он быстрее других НИОТ превращается в активную форму, поскольку для этого требуется на один этап внутриклеточного фосфорилирования меньше. Вполне вероятно, что это обстоятельство полезно для ПКП, поскольку позволяет выиграть время. Пока научных подтверждений эта гипотеза не получила, но в настоящее время она проверяется в исследованиях.

С 2003 года в употребление введено антиретровирусное средство с новым механизмом действия — так называемый ингибитор слияния энфувиртид (T20, Фузеон®). Он препятствует проникновению вируса в клетки и, возможно, способен повысить эффективность ПКП. Широкому применению данного средства препятствуют необходимость вводить его подкожно и высокая стоимость.

Кроме того, иногда на фоне приема энфувиртида сложно зарегистрировать сероконверсию, поскольку антитела к этому препарату способны перекрестно реагировать с gp41 и давать положительный результат при ИФА на ВИЧ.

ПКП во время беременности рекомендуется проводить только при наличии веских оснований, поскольку данные о тератогенности антиретровирусных средств крайне скудны. В любом случае, оценивать целесообразность ПКП должен врач, опытный в лечении ВИЧ-инфекции на фоне беременности.

Контакт с потенциально заразной биологической жидкостью чреват не только ВИЧ-инфекцией, но и другими заболеваниями. Соответственно, обследовать пострадавшего необходимо не только на ВИЧ, но и на вирусы гепатита В и гепатита С. Лицам, контактировавшим с вирусом гепатита В, показан иммуноглобулин против гепатита В. Кроме того, всех, кто не был вакцинирован против гепатита В, следует вакцинировать.

Таблица 4. Рекомендуемые схемы антиретровирусной постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции*

НИОТ		ИП или ННИОТ	
Зидовудин + ламивудин	ПЛЮС	Нелфинавир (Вирасепт®, 1250 мг 2 раза в сутки)	
1. Комбивир® (300/150 мг 2 раза в сутки)		или	
или		лопинавир/ритонавир (Калетра®, 400/100 мг 2 раза в сутки)	
2. Ретровир® (250 мг 2 раза в сутки) плюс		или	
Эпивир® (150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки)		индинавир (Криксиван®, 800 мг 3 раза в сутки)	
		или	
		эфавиренз (Сустива®, 600 мг 1 раз в сутки)	

* Источник: Германо-Австрийские рекомендации по постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции, 2002 г.

Примечание: редакторы главы по лечению ВИЧ-инфекции не рекомендуют широко использовать эфавиренз в виду высокой частоты побочных эффектов на ЦНС.

Важно учитывать, что незащищенный половой контакт опасен передачей других ИППП, в том числе сифилиса и гонореи. Исследовать пострадавшего на эти инфекции рекомендуется через 2 и 4 недели после контакта.

Проведение ПКП

Прежде чем выписать пациента, начавшего ПКП, его обязательно следует проконсультировать по вопросам дальнейшего ведения. Прием антиретровирусных средств требует жесткой дисциплины, а побочные эффекты следует выявлять как можно раньше. Следует понимать, что человек, которому угрожает ВИЧ-инфекция, испытывает тяжелейшее психологическое потрясение. Важно не драматизировать ситуацию и делать упор на то, что в целом риск заражения невелик.

Побочные эффекты ПКП в основном сводятся к желудочно-кишечным нарушениям. Реже наблюдаются изменения формулы крови, активности печеночных ферментов или уровня креатинина. Оценивать их следует через 14 суток от начала ПКП и через 4 недели — в конце курса антиретровирусной профилактики. Хотя ПКП проводится под строгим контролем, частота ее прекращения — по разным данным — составляет от 40 до 50%. Тестирование на ВИЧ следует проводить в конце полного или досрочно прекращенного курса ПКП и затем через 6 недель, 3 и 6 месяцев после окончания приема препаратов. ПЦР на ВИЧ показана только при наличии веских оснований подозревать первичную ВИЧ-инфекцию.

Всем пациентам необходимо рекомендовать придерживаться правил безопасного секса до тех пор, пока отсутствие у них ВИЧ-инфекции не будет достоверно подтверждено.

Литература

- Centers for Disease Control. Guidelines for prevention of transmission of HIV and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. MMWR 1989, 38 (S6) 3-37. <http://hiv.net/link.php?id=42>
- Centers for Disease Control. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures---worldwide, 1997-2000. MMWR 2001, 49:1153-6. <http://hiv.net/link.php?id=43>
- Centers for Disease Control. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 2001, 50 (No. R-11): 1-41. <http://hiv.net/link.php?id=44>
- Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary HIV type 1 infection. N Engl J Med 1991, 324: 961-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=1823118>
- Deutsche Aids Gesellschaft (DAIG). Konsensusempfehlung zur Therapie der HIV-Infektion, Aktualisierung Juli 2002. <http://hiv.net/link.php?id=46>
- Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion. Eur J Med Res. 2002 ;7:509-27 <http://hiv.net/link.php?id=47>
- Gerberding JL. Incidence and prevalence of HIV, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: final report from a longitudinal study. J Infect Dis 1994, 170:1410-1417. <http://amedeo.com/lit.php?id=7995979>
- Gounden YP, Moodley J: Exposure to HIV among healthcare workers in South Africa. Int J Gynaecol Obstet 2000, 69:265-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12156187>
- Ippolito G, Puro V, De Carli G, Italian Study Group on Occupational Risk of HIV Infection. The risk of occupational HIV in health care workers. Arch Int Med 1993, 153:1451-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8512436>
- Katz MH, Gerberding JL. Postexposure treatment of people exposed to the HIV through sexual contact or injection-drug use. N Engl J Med 1997, 336: 1097-1100. <http://amedeo.com/lit.php?id=9091810>
- Limb S, Kawsar M, Forster GE. HIV post-exposure prophylaxis after sexual assault: the experience of a sexual assault service in London. Int J STD AIDS 2002, 13:602-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12230923>
- Martin LN, Murphey-Corb M, Soike KF, Davison-Fairburn B, Baskin GB. Effects of initiation of 3'-azido,3'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. J Infect Dis 1993, 168:825-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=7690823>
- Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. AIDS 2001, 15: F11-F18. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399973>
- Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (HIV type 2). J Virol 2000, 74:9771-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11000253>
- Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. <http://hiv.net/link.php?id=48>
- Parkin JM, Murphy M, Anderson J, El-Gadi S, Forster G, Pinching AJ. Tolerability and side-effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection. Lancet 2000, 355:722-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=10703807>
- Puro V. Genotypic resistance tests for the management of postexposure prophylaxis. Scand J Infect Dis Suppl. 2003; 35 Suppl 106: 93-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15000596>
- Puro V, Cicalini S, De Carli G et al. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. Euro Surveill. 2004 ;9. <http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-222.asp>
- Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. J Exp Med 1996, 183:215-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=8551225>
- Tokars JI, Marcus R, Culver DH, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. Ann Intern Med 1993, 118:913-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=8387737>
- Weiss SH, Goedert JJ, Gartner S, et al. Risk of HIV-1 infection among laboratory workers. Science 1988, 239: 68-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=3336776>
- Robert Koch-Institut : RKI Ratgeber Infektionskrankheiten. Merkblätter für Ärzte. Hepatitis B, aktualisierte Fassung vom August 2002. <http://hiv.net/link.php?id=141>
- Robert Koch-Institut : Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 2002, 28: 227-42. <http://hiv.net/link.php?id=142>

28. Описание препаратов

Бернд Себастьян Кампс, Кристиан Хоффман

ЗТС — см. Ламивудин

Абакавир (ABC)

Абакавир — аналог гуанозина, хорошо проникает в ЦНС. В настоящее время абакавир лицензирован для однократного приема в сутки как в отдельной лекарственной форме, так и в составе комбинированного препарата Кивекса®.

Основная проблема при использовании абакавира — реакции гиперчувствительности (РГЧ). В связи с этим абакавир должны назначать только специалисты по лечению ВИЧ-инфекции. В остальном препарат хорошо переносится, по имеющимся данным он менее токсичен для митохондрий, чем другие препараты. Возможна перекрестная устойчивость со многими другими НИОТ. При лечении трехкомпонентными схемами, содержащими ламивудин и тенофовир, устойчивость развивается быстро.

Торговое название: Зиаген®; абакавир входит в состав препаратов Кивекса® и Тризивир®.

Зиаген®: таблетки, содержащие 300 мг абакавира; раствор для приема внутрь, 20 мг/мл, флаконы по 240 мл.

Кивекса®: таблетки, содержащие 600 мг абакавира и 300 мг ламивудина.

Тризивир®: таблетки, содержащие 300 мг абакавира, 150 мг ламивудина и 300 мг зидовудина.

Группа: НИОТ.

Производитель: GlaxoSmithKline.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Дозы для приема внутрь: 300 мг 2 раза в сут или 600 мг 1 раз в сутки. Абакавир можно принимать с пищей или без.

Побочные эффекты: абакавир вызывает реакцию гиперчувствительности у 2-8% больных. Обычно она развивается в первые 6 недель от начала лечения. Характерны зуд и сыпь, но их может быть. Иногда реакция проявляется только повышением температуры и медленно нарастающим недомоганием. Иногда появляются желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, понос, боль в животе) и слабость, однако у этих симптомов могут быть и другие причины. Повышение активности печеночных ферментов, бессонница и головокружение отмечаются редко. Не исключено, что существует генетическая предрасположенность к синдрому гиперчувствительности на абакавир.

Примечания и предосторожности: Абакавир противопоказан при реакции гиперчувствительности на него в анамнезе. Также нельзя после перерыва возобновлять лечение абакавиром, если невозможно исключить реакцию гиперчувствительности ретроспективно. Перед началом лечения пациента следует подробно (но без устрашения) предупреждать о возможных реакциях гиперчувствительности. При появлении симптомов (см. ниже) препарат отменяют, однако если симптомы легкие, не нужно это делать слишком быстро — возможно, они вызваны сопутствующей инфекцией. При тщательном наблюдении за больным лечение абакавиром можно продолжить еще один-два дня.

При подозрении на реакцию гиперчувствительности возобновление приема препарата противопоказано, так как повторная аллергическая реакция может быть смертельной.

Пациент должен знать, что при появлении двух и более из следующих симптомов он должен **немедленно** обратиться к врачу:

- лихорадка;
- одышка, боль в горле или кашель;
- сыпь (покраснение кожи или зуд);
- тошнота, рвота, понос или боль в животе;
- сильная слабость, разбитость или общее недомогание.

Абакавир нельзя включать в схему с ламивудином и тенофовиром из-за быстрого развития устойчивости.

Взаимодействия: 0,7 г/кг алкоголя (например, 0,5 л вина) повышает AUC абакавира на 41% и увеличивает $T_{1/2}$ на 26%.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=53>

Литература

1. Cabrera C, Cozzi-Lepri A, Phillips AN, et al. Baseline resistance and virological outcome in patients with virological failure who start a regimen containing abacavir: EuroSIDA study. *Antivir Ther* 2004; 9: 787-800. <http://amedeo.com/lit.php?id=15535417>
2. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002; 288: 207-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095385>
3. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001; 15: 1517-1526. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504984>
4. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1038-46. Epub 2004 Sep 10. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472858>
5. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS* 2003; 17: 2045-2052. <http://amedeo.com/lit.php?id=14502007>
6. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1137-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915004>
7. Ibbotson T, Perry C. Lamivudine/Zidovudine/Abacavir: triple combination tablet. *Drugs* 2003; 63: 1089-98. <http://amedeo.com/lit.php?id=12749741>
8. Lack of Recurrence of Hyperlactatemia in HIV-Infected Patients Switched From Stavudine to Abacavir or Zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 935-942. <http://amedeo.com/lit.php?id=15220700>
9. Lanier ER, Ait-Khaled M, Scott J, et al. Antiviral efficacy of abacavir in antiretroviral therapy-experienced adults harbouring HIV-1 with specific patterns of resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2004; 9: 37-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040535>
10. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888582>
11. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S et al. Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004; 18: 1029-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096806>
12. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczak D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1036-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12968087>
13. Moyle GJ, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48-week, randomized, open-label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 22-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792351>
14. Pellegrin I, Caumont A, Garrigue I, et al. Predictive value of provirus load and DNA HIV genotype for successful abacavir-based simplified therapy. *J Infect Dis* 2003; 187: 38-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12508144>
15. Rodriguez B, Valdez H, Loupa C, et al. ABC Hypersensitivity reactions are heralded by transient declines in circulating CD4+ cell counts. Abstract H-171, 44th ICAAC 2004, Washington.
16. Sankatsing SU, Prins JM. Agranulocytosis and fever seven weeks after starting abacavir. *AIDS* 2001; 15: 2464-5.
17. Stekler J, Maenza J, Stevens C, et al. Abacavir hypersensitivity reaction in primary HIV infection. Abstract H 168, 44th ICAAC 2004, Washington.
18. Toerner JG, Cvetkovich T. Kawasaki-like syndrome: abacavir hypersensitivity? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 131-3.
19. Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. *AIDS* 2001; 15: 2423-2429. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740193>

Агенереза® — см. Ампренавир.

Азитромицин

Торговые названия: Ултреон®, Зитромакс®.

Ултреон®: таблетки 600 мг.

Зитромакс®: таблетки 250 мг.

Зитромакс®: порошок для приготовления суспензии 200 мг на 5 мл.

Группа: макролид, антибиотик.

Производитель: Pfizer, Mack-Ilert.

Показания: лечение и профилактика инфекций, вызванных *Mycobacterium avium-intracellulare*. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, средний отит. Неосложненная гонорея, неосложненный хламидиоз половых органов, мягкий шанкр.

Дозы: первичная профилактика диссеминированной инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*: 1200 мг азитромицина 1 раз в неделю (2 таблетки Ултреона® по 600 мг в неделю). Лечение

инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*: 1 таблетка Ултреона® 600 мг 1 раз в сутки, обязательно в сочетании с этамбутолом и рифабутином.

Неосложненная гонорея: 1000 мг азитромицина однократно.

Неосложненный хламидиоз половых органов (если требуется альтернатива доксициклину): 1000 мг азитромицина однократно.

Мягкий шанкр: 1000 мг азитромицина однократно.

Побочные эффекты: чаще всего — желудочно-кишечные нарушения: схваткообразная боль в животе, потеря аппетита, рвота, диарея. Редко — повышение активности аминотрансфераз, холестатическая желтуха. Обратимая ототоксичность при приеме высоких доз. Изредка нарушения вкуса.

Примечания и предосторожности: применять с осторожностью у больных с аллергией к макролидам в анамнезе. При одновременном приеме с магний- и алюминий-содержащими антацидами снижается всасывание азитромицина. Эти препараты следует принимать через 1-2 ч после азитромицина.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=176>

Литература

1. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with HIV. Clin Infect Dis 2000; 31:1245-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=11073759>
2. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. N Engl J Med 1996; 335:392-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8676932>
3. Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Clin Infect Dis 1998; 26:611-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9524832>
4. Phillips P, Chan K, Hogg R, et al. Azithromycin prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex during the era of HAART: evaluation of a provincial program. Clin Infect Dis 2002; 34: 371-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11774085>
5. Sendi PP, Craig BA, Meier G, et al. Cost-effectiveness of azithromycin for preventing *Mycobacterium avium* complex infection in HIV-positive patients in the era of HAART. J Antimicrob Chemother 1999; 44:811-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10590283>
6. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 1998; 27:1278-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=9827282>

Амбизом® — см. Амфотерицин В.

Ампренавир

Без усиления ритонавиром ампренавир сегодня используется редко из-за необходимости принимать большое количество таблеток (8 таблеток 2 раза в сут.). При усилении ритонавиром эффективность препарата повышается, но по некоторым данным уступает эфавирензу. В США в 2003 г. была лицензирована улучшенная форма этого препарата — фосампренавир (см. соответствующий раздел). Не исключено, что Агенераза® будет снята с производства, когда фосампренавир станет доступен повсеместно.

Торговое название: Агенераза®.

Капсулы 50 и 150 мг, раствор для приема внутрь 15 мг/мл.

Группа: ингибитор протеазы.

Производитель: GlaxoSmithKline.

Показания: ВИЧ-инфекция у больных, уже принимавших ИП.

Доза для приема внутрь: 8 капсул ампренавира по 150 мг 2 раза в сут (1200 мг 2 раза в сут).

Важно: биодоступность ампренавира в растворе для приема внутрь на 14% ниже, чем ампренавира в капсулах. Поэтому доза ампренавира в капсулах в пересчете на мг/кг будет отличаться от дозы раствора. Доза раствора будет выше: 17 мг/кг 3 раза в сутки (=1,1 мл/кг 3 раза в сутки), максимальная доза составляет 2800 мг/сут.

Доза усиленного ампренавира (в комбинации с ритонавиром): ампренавир, 4 капсулы по 150 мг 2 раза в сутки плюс ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, или ампренавир, 8 капсул по 150 мг 1 раз в сутки плюс ритонавир, 200 мг 1 раз в сутки.

Доза раствора ампренавира для приема внутрь: 1,5 мл/кг 2 раза в сут.

Побочные эффекты: Преобладают желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота, диарея, метеоризм, тенезмы. Возможна околоротовая парестезия, а также головная боль, слабость, сыпь (у 5-10% больных, обычно появляется на второй неделе лечения). В редких случаях развивается синдром Стивенса-Джонсона (< 1%).

В сочетании с ритонавиром ампренавир чаще вызывает повышение уровней холестерина, триглицеридов и печеночных аминотрансфераз. Снижается толерантность к глюкозе, в редких случаях развивается сахарный диабет. Возможна липодистрофия.

Примечания и предосторожности: Ампренавир противопоказан беременным и детям до 4 лет жизни, а также при лечении рифампицином, алкалоидами спорыньи, цизапридом, бепридилом, пимозидом, мидазоламом и триазоламом. Следует избегать сочетания с амиодароном, варфарином, лидокаином, трициклическими антидепрессантами, хинидином, циклоспорином и такролимусом. Желательно измерять уровни препаратов в плазме. Не рекомендуется также применять ампренавир на фоне ловастатина, симвастатина, карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина, а также силденафила (повышается риск артериальной гипотонии, приапизма).

У пациентов с аллергией к сульфаниламидам в анамнезе ампренавир применяют с осторожностью.

При одновременном лечении рифабутином дозу последнего снижают вдвое.

Интервал между приемами ампренавир и антацидов или дидазона должен составлять не менее 1 часа. При сочетании ампренавир с лопинавиром нужно корректировать дозу (следить за концентрацией препарата в плазме).

Раствор ампренавир содержит 50% пропиленгликоля, поэтому он противопоказан получающим дисульфирам или метронидазол.

Источники информации в интернете (США):

капсулы: <http://hiv.net/link.php?id=61>

раствор: <http://hiv.net/link.php?id=62>

комбинация с ритонавиром: <http://hiv.net/link.php?id=63>

Литература

- Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady-State Pharmacokinetics of Saquinavir Hard-Gel/Ritonavir/Fosamprenavir in HIV-1-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37: 1376-1384. <http://amedeo.com/lit.php?id=15483467>
- Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naïve patients with HIV infection. *Drugs* 2004; 64: 2101-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=15341507>
- Corbett AH, Eron JJ, Fiscus SA, Rezk NL, Kashuba AD. The pharmacokinetics, safety, and initial virologic response of a triple-protease inhibitor salvage regimen containing amprenavir, saquinavir, and ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 921-928. <http://amedeo.com/lit.php?id=15220698>
- De Luca A, Baldini F, Cingolani A, Di Giambenedetto S, Hoetelmans RM, Cauda R. Deep Salvage With Amprenavir and Lopinavir/Ritonavir: Correlation of Pharmacokinetics and Drug Resistance With Pharmacodynamics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 359-366. <http://amedeo.com/lit.php?id=15097152>
- Demarles D, Gillotin C, Bonaventure-Paci S, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir coadministered with grapefruit juice. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1589-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11959608>
- Diallo K, Brenner B, Oliveira M, et al. The M184V Substitution in HIV Type 1 Reverse Transcriptase Delays the Development of Resistance to Amprenavir and Efavirenz in Subtype B and C Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2376-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12821504>
- Dube MP, Qian D, Edmondson-Melancon H, et al. Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 475-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12145733>
- Duval X, Lamotte C, Race E, et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 570-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796381>
- Engelhorn C, Hoffmann F, Kurowski M, et al. Long-term pharmacokinetics of amprenavir in combination with delavirdine in HIV-infected children. *AIDS* 2004; 18: 1473-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15199327>
- Gathe JC Jr, Ives P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 1529-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=15238771>
- Goujard C, Vincent I, Meynard JL, et al. Steady-state pharmacokinetics of amprenavir coadministered with ritonavir in HIV type 1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 118-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=12499178>
- Guffanti M, De Pascalis CR, Seminari E, et al. Pharmacokinetics of amprenavir given once or twice a day when combined with atazanavir in heavily pre-treated HIV-positive patients. *AIDS* 2003; 17: 2669-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=14685066>
- Hasson H, Gianotti N, Danise A, et al. Resistance to amprenavir before and after treatment with lopinavir/ritonavir in highly protease inhibitor-experienced HIV patients. *AIDS* 2004; 18: 123-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090838>
- Lastere S, Dalban C, Collin G, et al. Impact of insertions in the HIV-1 p6 PTAP region on the virological response to amprenavir. *Antivir Ther* 2004; 9: 221-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15134184>
- Mauss S, Schmutz G, Kuschak D. Unfavourable interaction of amprenavir and lopinavir in combination with ritonavir? *AIDS* 2002; 16: 296-7.

16. Pereira AS, Smeaton LM, Gerber JG, et al. The pharmacokinetics of amprenavir, Zidovudine, and Lamivudine in the genital tracts of men infected with HIV. *J Infect Dis* 2002; 186: 198-204. <http://amedeo.com/lit.php?id=12134255>
17. Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, et al. Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. *AIDS* 2002; 16: 1009-17. <http://amedeo.com/lit.php?id=11953467>
18. Preston SL, Piliero PJ, Bilello JA, Stein DS, Symonds WT, Drusano GL. In vitro-in vivo model for evaluating the antiviral activity of amprenavir in combination with ritonavir administered at 600 and 100 milligrams, respectively, every 12 hours. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3393-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14576093>
19. Raguin G, Chene G, Morand-Joubert L, et al. Salvage therapy with amprenavir, lopinavir and ritonavir 200 mg/d or 400 mg/d in HIV-infected patients in virological failure. *Antivir Ther* 2004; 9: 615-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=15456093>
20. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of HIV protease inhibitors used in combination with amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3663-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11709366>
21. Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. *AIDS* 2003; 17: 1258-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=12819531>
22. Wood R, Arasteh K, Stellbrink HJ, et al. Six-week randomized controlled trial to compare the tolerabilities, pharmacokinetics, and antiviral activities of GW433908 and amprenavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 116-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=14693528>
23. Wood R, Eron J, Arasteh K, et al. A 42-week open-label study to assess the pharmacokinetics, antiretroviral activity, and safety of amprenavir or amprenavir plus ritonavir in combination with abacavir and lamivudine for treatment of HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 591-4. Epub 2004 Jul 26. <http://amedeo.com/lit.php?id=15356829>
24. Zachary KC, Hanna GJ, D'Aquila RT. HIV type 1 hypersusceptibility to amprenavir in vitro can be associated with virus load response to treatment in vivo. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 2075-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11700580>

Амфотерицин В

Торговые названия: Амфотерицин В[®], Амбизом[®].

Амфотерицин В[®]: флаконы, содержащие 50 мг порошка амфотерицина В.

Липосомный амфотерицин В: флаконы по 50 мг Амбизома[®].

Группа: противогрибковое средство.

Производители: Амфотерицин В[®]: Bristol-Myers Squibb; Амбизом[®]: Gilead.

Показания: аспергиллез, криптококкоз, устойчивый к другим препаратам кандидоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз.

Показания к Амбизому[®]: угрожающие жизни грибковые инфекции, перечисленные выше. Применяется в основном у больных с исходным нарушением функции почек, повышением уровня креатинина на фоне лечения амфотерицином В (креатинин > 2,0 мг%) или плохой переносимости инфузий амфотерицина В.

Амбизом[®] — дорогой препарат.

Суточные дозы амфотерицина В[®]:

Аспергиллез: 1,0-1,5 мг/кг.

Кандидоз: 0,2-0,8 мг/кг.

Кокцидиомикоз: 0,5-1,0 мг/кг.

Криптококкоз: 0,7-1,0 мг/кг.

Гистоплазмоз: 0,5-1,0 мг/кг.

Дозы Амбизома[®]: начальная доза 1 мг/кг/сут, при необходимости дозу постепенно повышают до 3 мг/кг/сут.

Побочные эффекты: нефротоксичность; гипокалиемия; желудочно-кишечные нарушения. Частые: лихорадка, озноб, артериальная гипотония через 10-20 мин после начала инфузии. Тромбофлебит (для введения нелипосомного амфотерицина В обязательно требуется катетеризация центральной вены). Побочные эффекты Амбизома[®] как правило слабее.

Примечания и предосторожности: ежедневно определять уровни электролитов (катетеризация центральной вены обязательна, так как из-за гипокалиемии часто требуется введение препаратов калия; необходимо поддерживать уровень натрия в пределах нормы), креатинина, АМК, АлАТ; проводить анализ крови. По возможности избегать других нефротоксичных препаратов.

Обязательно предварительное введение жидкости: 1000 мл 0,9% NaCl. После этого обязательно ввести пробную дозу препарата: 5 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы в течение 30-60 мин при тщательном мониторинге АД и пульса в течение часа. Если пробная доза переносится хорошо, в тот же день можно ввести половину планируемой поддерживающей дозы. При появлении лихорадки или озноба (бывают очень тяжелыми): ввести петидин, 50 мг в/в, плюс клемастин, 1 ампулу; можно повторить через 30 минут; глюкокортикоиды назначать только при сохранении жалоб (преднизолон 1 мг/кг).

При тяжелых побочных эффектах перейти на Амбизом®: он не всегда эффективнее обычного амфотерицина В (нормализация температуры, выживаемость), но значительно лучше переносится и менее нефротоксичен (не требуется введение пробной дозы, предварительной инфузии жидкости, катетеризации центральной вены). Нельзя смешивать препараты амфотерицина В с другими препаратами, обязательно защищать их от света. Вводить медленно; чем дольше инфузия (>3 часов), тем лучше переносимость. Для разведения препарата всегда использовать 5% раствор глюкозы.

Источники информации в интернете (США):

Амбизом®: <http://hiv.net/link.php?id=58>

Литература

1. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin b for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 451-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796357>
2. Barchiesi F, Spreghini E, Schimizzi AM, et al. Posaconazole and amphotericin B combination therapy against *Cryptococcus neoformans* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3312-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15328090>
3. Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs* 1998; 55:585-612. <http://amedeo.com/lit.php?id=9561346>
4. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137:105-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12118965>
5. Larsen RA, Bauer M, Thomas AM, Graybill JR. Amphotericin B and fluconazole, a potent combination therapy for cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 985-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=14982793>
6. Wheat LJ, Cloud G, Johnson PC, et al. Clearance of fungal burden during treatment of disseminated histoplasmosis with liposomal amphotericin B versus itraconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2354-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11451696>

Атазанавир

Атазанавир — новый ингибитор протеазы, который был лицензирован в 2004 г. для схем второго ряда. По сравнению с другими ИП атазанавир меньше нарушает липидный профиль. Приведет ли это к меньшей частоте липодистрофии, покажет время. Еще одно преимущество — возможность однократного приема в сутки.

Рекомендуется усиление ритонавиром (100 мг ритонавир, 300 мг атазанавир), особенно в сочетании с тенофовиром и эфавирензем.

Наиболее важные побочные эффекты атазанавира — повышение уровней билирубина, иногда с развитием желтухи.

Торговое название: Реатаз®.

Капсулы 100, 150 и 200 мг.

Группа: ингибитор протеазы (ИП).

Производитель: Bristol-Myers Squibb.

Показания: атазанавир в комбинации с другими АРВ препаратами используется для лечения ВИЧ-1-инфицированных, которые уже получали лечение, но оно было неэффективным. В 2005 г. ожидается лицензирование этого препарата для схем первого ряда.

Доза для приема внутрь: атазанавир 300 мг 1 раз в сутки плюс ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, принимать во время еды.

Побочные эффекты: гепатотоксичность, гипербилирубинемия (почти у 50%), повышение активности aminотрансфераз; нередко желтуха. Диарея примерно в 30% случаев. Кроме того: тошнота, рвота, головная боль, бессонница, боль в животе, сыпь, астения. В отличие от других ИП атазанавир не вызывает дислипидемии. Значение этого для липодистрофии неизвестно.

Примечания и предосторожности: капсулы следует глотать не разжевывая.

Атазанавир нельзя сочетать с цизапридом, пимозидом, мидазоламом, триазоламом, симвастатином, ловастатином, алкалоидами спорыньи, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами H⁺,K⁺-АТФазы. Угрожающие жизни реакции возможны при назначении вместе с амиодароном, лидокаином (системное введение), трициклическими антидепрессантами и хинидином (следить за сывороточной концентрацией).

Не следует назначать атазанавир с рифампицином (снижается сывороточный уровень атазанавира на 90%), препаратами зверобоя и антацидами; осторожно сочетать с силденафилом, варденафилом.

В сочетании с эфавирензом: эфавиренз следует принимать 1 раз в сутки (600 мг), а дозу атазанавира следует повысить до 400 мг.

Не сочетать с индинавиром.

Атазанавир не следует принимать одновременно с диданозином. Комбинировать эти препараты можно только, если диданозин принимать не менее чем через 2 часа после приема атазанавира/ритонавира и пищи. Причина: буфер в жевательных таблетках диданозина нарушает всасывание атазанавира.

Рифабутин: снизить дозу рифабутина на 75% (вместо 300 мг/сут назначить 150 мг через день или 3 раза в неделю).

Кларитромицин: не сочетать с усиленным атазанавиром.

Необходима осторожность при нарушении функции печени. Атазанавир противопоказан больным с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (классы В и С по Чайлду-Пью).

Контрацепция: взамен пероральных контрацептивов рекомендуется использовать другие методы.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=224>

Литература

1. Agarwala S, Mummaneni V, Randall D, et al. Pharmacokinetic effect of rifabutin on atazanavir with and without ritonavir in healthy subjects. Abstract 445, 9th CROI 2002, Washington, USA. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13619.htm>
2. Boffito M, Kurowski M, Kruse G, et al. Atazanavir enhances saquinavir hard-gel concentrations in a ritonavir-boosted once-daily regimen. AIDS 2004; 18: 1291-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15362661>
3. Colonno R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Friborg J. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naïve HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. J Infect Dis 2004; 189: 1802-10. Epub 2004 Apr 27. <http://amedeo.com/lit.php?id=15122516>
4. Colonno RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of HIV type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1324-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12654666>
5. Goldsmith D, Perry C. Atazanavir. Drugs 2003; 63: 1679-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12904086>
6. Guffanti M, De Pascalis CR, Seminari E, et al. Pharmacokinetics of amprenavir given once or twice a day when combined with atazanavir in heavily pre-treated HIV-positive patients. AIDS 2003; 17: 2669-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=14685066>
7. Haas DW, Zala C, Schrader S, et al. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. AIDS 2003; 17: 1339-1349. <http://amedeo.com/lit.php?id=12799555>
8. Havlir DV, O'Marro SD. Atazanavir: new option for treatment of HIV infection. Clin Infect Dis 2004; 38: 1599-604. Epub 2004 May 13. <http://amedeo.com/lit.php?id=15156449>
9. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. AIDS 2003; 17: 2603-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14685054>
10. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS-232632, a highly potent HIV protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:2093-2099. Original-Artikel: <http://aac.asm.org/cgi/content/full/44/8/2093?view=full&pmid=10898681>
11. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a Phase 2 Clinical Trial at 48 Weeks (AI424-007): A Dose-Ranging, Safety, and Efficacy Comparative Trial of Atazanavir at Three Doses in Combination with Didanosine and Stavudine in Antiretroviral-Naïve Subjects. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32: 18-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=12514410>
12. Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. AIDS 2003; 17: 1258-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=12819531>
13. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine, As Initial Therapy for Patients Infected With HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 36: 1011-1019. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247553>
14. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2091-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15155205>
15. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Atazanavir With Stavudine and Lamivudine in Patients Previously Treated With Nelfinavir or Atazanavir. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 36: 684-692. <http://amedeo.com/lit.php?id=15167287>

Атоваквон

Торговое название: Веллвон®.

Суспензия 750 мг/5 мл.

Группа: антимикробное средство.

Производитель: GlaxoSmithKline.

Показания: профилактика пневмоцистной пневмонии при гиперчувствительности к ТМП/СМК; препарат резерва для лечения легких и среднетяжелых случаев пневмоцистной пневмонии и церебрального токсоплазмоза.

Дозы для лечения: 750-1500 мг 2 раза в сут (1-2 мерных ложки по 5 мл 2 раза в сут) в течение 21 сут. Доза для профилактики: 750 мг 2 раза в сут (1 мерная ложка по 5 мл 2 раза в сут) или 1500 мг 1 раз в сут.

Побочные эффекты: желудочно-кишечные нарушения, такие как тошнота, рвота, диарея — возникают часто, но обычно бывают легкими, так же как и сыпь — примерно в 20% случаев. Реже головная боль, бессонница. Повышение активности печеночных ферментов, сывороточной амилазы. Анемия (редко).

Примечания и предосторожности: атоваквон следует принимать во время еды, лучше с жирной пищей, так как при этом улучшается всасывание. Атоваквон значительно дороже других препаратов, используемых для профилактики пневмоцистной пневмонии (около 1000 евро в месяц).

Рифампицин и, возможно, рифабутин, снижают сывороточный уровень атоваквона примерно на 50%. Поэтому сочетать эти препараты не рекомендуется. Флуконазол может повышать уровень атоваквона.

По имеющимся данным, лопинавир снижает уровень атоваквона в плазме. Может требоваться коррекция дозы.

Источники информации в интернете (Великобритания):

<http://hiv.net/link.php?id=174>

Литература

1. Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis* 1999, 180:369-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395851>
2. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: ACTG 237/ANRS 039 Study. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1243-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11941551>
3. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. *N Engl J Med* 1998, 339:1889-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=9862944>
4. Rosenberg DM, McCarthy W, Slavinsky J, et al. Atovaquone suspension for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *AIDS* 2001, 15:211-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216929>

Ацикловир

Торговое название: Зовиракс®.

Группа: противовирусное средство.

Производитель: ацикловир выпускается несколькими компаниями. Непатентованные препараты чаще оказываются значительно дешевле, чем патентованный (Зовиракс®).

Показания: лечение и профилактика герпеса и инфекций, вызванных вирусом *varicella-zoster*.

Доза при герпесе половых органов: 400 мг 5 раз в сутки; при тяжелом течении (язвы на половых органах) внутривенное введение 5-10 мг/кг 3 раза в сутки. При герпетическом энцефалите и эзофагите доза составляет 10 мг/кг в/в 3 раза в сутки.

При опоясывающем лишае в пределах дерматомы: 800 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 1 недели. При диссеминированном и осложненном опоясывающем лишае: 10 мг/кг в/в 3 раза в сутки.

Побочные эффекты: редко. Головная боль, тошнота, повышение уровня креатинина. При в/в введении возможен флебит.

Примечания и предосторожности: ацикловир противопоказан при гиперчувствительности к ацикловиру или валацикловиру. Начинать лечение герпеса по возможности надо в первые 24 ч от появления симптомов, а инфекций, вызванных вирусом *varicella-zoster*, — в первые 4 сут. Важен достаточный прием жидкости.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=55>

Литература

1. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002, 13:12-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11802924>
2. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002, 347:340-6.
3. Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *J Infect Dis* 1998, 178:349-59. <http://amedeo.com/lit.php?id=9697714>
4. Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47:153-205. <http://amedeo.com/lit.php?id=7510619>

Валганцикловир

Валганцикловир — это первый препарат, активный против цитомегаловируса, с хорошей эффективностью при приеме внутрь. Валганцикловир — это предшественник ганцикловира, и поэтому имеет сходные с ним побочные эффекты: нейтропению, анемию, тромбоцитопению. Благодаря лучшей биодоступности, валганцикловир в основном заменил прежнюю форму ганцикловира.

Торговое название: Вальцит®.

Таблетки 450 мг.

Группа: противовирусное средство.

Производитель: Hoffmann-La Roche.

Показания: основное и поддерживающее лечение цитомегаловирусного ретинита.

Доза: первый этап лечения: 900 мг 2 раза в сут в течение 3 недель (или до образования рубца), затем поддерживающее лечение 900 мг 1 раз в сутки.

Дозы при почечной недостаточности:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Первый этап	Поддерживающее лечение
≥ 60	900 мг 2 раза в сут	900 мг 1 раз в сутки
40 - 59	450 мг 2 раза в сут	450 мг 1 раз в сутки
25 - 39	450 мг 1 раз в сутки	450 мг через день
10 - 24	450 мг через день	450 мг 2 раза в неделю

Побочные эффекты: часто лейкопения, реже тромбоцитопения, анемия. Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота и диарея (чаще, чем при в/в введении ганцикловира).

Примечания и предосторожности: на первом этапе лечения необходимо проводить анализ крови не реже 2-3 раз в неделю. Отменять препарат, если число нейтрофилов становится менее 500 мкл^{-1} (при необходимости назначить Г-КСФ). Валганцикловир противопоказан при нейтропении 500 мкл^{-1} , тромбоцитопении $< 25\,000 \text{ мкл}^{-1}$ и сопутствующей химиотерапии (саркома Капоши, неходжкинская лимфома).

Валганцикловир повышает уровни дидаозина, поэтому сочетать эти препараты следует с осторожностью (повышается токсичность).

Валганцикловир может оказывать тератогенное и канцерогенное действие; требуется надежная контрацепция.

Валганцикловир следует принимать во время еды.

Препарат очень дорогой. При достаточном восстановлении иммунитета, его следует отменить (см. главу про оппортунистические инфекции).

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=135>

Литература

1. Boivin G, Gilbert C, Gaudreau A, et al. Rate of emergence of cytomegalovirus mutations in leukocytes of patients with AIDS who are receiving valganciclovir as induction and maintenance therapy for CMV retinitis. J Infect Dis 2001, 184:1598-1602. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740736>
2. Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 30: 392-400. <http://amedeo.com/lit.php?id=12138345>
3. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 2002, 346: 1119-26. <http://amedeo.com/lit.php?id=11948271>

Вальцит® — см. валганцикловир.

Видекс® — см. Диданозин.

Вирамун® — см. Невирапин.

Вирасепт® — см. Нелфинавир.

Вирид® — см. Тенофовир.

Вистид® — см. Цидофовир.

Вифенд® — см. Вориконазол.

Вориконазол

Вориконазол — многообещающий противогрибковый препарат широкого спектра действия для приема внутрь. Сравнительное исследование вориконазола и амфотерицина В при инвазивном аспергиллезе показало, что результаты вориконазола через 12 недель лечения были значительно лучше (53% против 32%).

Торговое название: Вифенд®.

Таблетки 50 мг и 200 мг.

Флаконы для инъекций по 200 мг.

Группа: противогрибковое средство.

Производитель: Pfizer.

Показания: лечение инвазивного аспергиллеза; лечение устойчивого к флуконазолу тяжелого кандидоза (включая *C. krusei*); лечение тяжелых грибковых инфекций, вызванных *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.

Дозы: 200 мг 2 раза в сут внутрь.

Для в/в введения: 3–6 мг/кг каждые 12 ч.

Побочные эффекты: повышение активности аминотрансфераз, сыпь и нарушения зрения чаще всего были причиной отмены препарата в клинических испытаниях.

Нарушения зрения (вспышки, затуманенность зрения, светобоязнь, нарушения цветового зрения) развиваются примерно в 30% случаев, обычно появляются в течение 30 минут после приема препарата и длятся около 30 минут.

Реже лихорадка, тошнота, рвота, диарея, головная боль, боль в животе.

Примечания и предосторожности: в метаболизме вориконазола участвует цитохром 450. Некоторые препараты могут значительно снижать сывороточные уровни вориконазола, и поэтому противопоказаны (рифампицин, карбамазепин, барбитураты).

Вориконазол существенно повышает сывороточные уровни некоторых препаратов и поэтому не сочетается с ними: сиролимус, алкалоиды спорыньи, терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин.

Также противопоказано одновременное лечение рифабутином.

Одновременное лечение ННИОТ или ингибиторами протеазы (исключение индинавир) может потребовать коррекции доз; тоже самое относится и к некоторым другим препаратам: циклоспорино, такролимусу, антикоагулянтам, дигоксину, статинам, антагонистам кальция, винкристину, винбластину, фенитоину, омепразолу (см. инструкцию к препарату).

Таблетки вориконазола следует принимать за час до еды или через два часа после.

Следует избегать сильного воздействия солнечных лучей и вождения автомобиля ночью (из-за риска нарушений зрения).

Литература

1. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Nangia S, Rex JH. Microdilution susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* and *Fusarium* species. *J Clin Microbiol* 1999, 37:3946-3951. <http://hiv.net/link.php?id=10565912>
2. Chavez M, Bernal S, Valverde A, et al. In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY303366 and other antifungal agents against oral *Candida* spp. isolates from HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 1999, 44: 697-700. <http://amedeo.com/lit.php?id=10552989>
3. Clancy CJ., Nguyen MH. In vitro efficacy and fungicidal activity of voriconazole against *Aspergillus* and *Fusarium* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998, 17:573-575. <http://amedeo.com/lit.php?id=9796657>
4. Espinel-Ingroff A. In vitro activities of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol* 1998, 36:198-202. <http://amedeo.com/lit.php?id=9431946>
5. Martin CA, Roberts S, Greenberg RN. Voriconazole treatment of disseminated *paecilomyces* infection in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 2002, 35: e78-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12228840>
6. Nguyen MH, Yu CY. Voriconazole against fluconazole-susceptible and resistant *Candida* isolates: in-vitro efficacy compared with that of itraconazole and ketoconazole. *J Antimicrob Chemother* 1998, 42:253-256. <http://hiv.net/link.php?id=9738846>
7. Odds FC, Cheesman SL, Abbott AB. Antifungal effects of fluconazole (UK 49858), a new triazole antifungal, in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1986, 18:473-478. <http://hiv.net/link.php?id=3021710>
8. Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with HIV. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41: 575-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9055995>
9. Sanati H, Belanger P, Fratti R, Ghannoum M. A new triazole, voriconazole (UK-109,496), blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:2492-2496. <http://hiv.net/link.php?id=9371355>
10. Scherpier HJ, Hilhorst MI, Kuijpers TW. Liver failure in a child receiving highly active antiretroviral therapy and voriconazole. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 828-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=12955645>

11. Weig M, Muller FM. Synergism of voriconazole and terbinafine against *Candida albicans* isolates from HIV-infected patients with oropharyngeal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 966-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11181393>
12. Wildfeuer A, Seidl HP, Paule I, Haberleiter A. In vitro evaluation of voriconazole against clinical isolates of yeasts, moulds and dermatophytes in comparison with itraconazole, ketoconazole, amphotericin B and griseofulvin. *Mycoses* 1998; 41:309-319. <http://hiv.net/link.php?id=9861837>

Ганцикловир

Торговое название: Цимевен®.

Флаконы для инъекций по 500 мг.

Капсулы (500 мг) больше не должны использоваться: валганцикловир предпочтительнее.

Группа: противовирусное средство.

Производитель: Hoffmann-La Roche.

Показания: цитомегаловирусный ретинит. После одобрения валганцикловира ганцикловир применяется только у больных, которые не могут принимать препарат внутрь.

Доза: первый этап лечения при нормальной функции почек: 5 мг/кг 2 раза в сут — в/в инфузия в течение 1 ч и более. Длительность лечения 14-21 сут.

Второй этап (поддерживающая терапия): 6 мг/кг в/в 1 раз в сутки, 5 раз в неделю.

Побочные эффекты: лейкопения, анемия, тромбоцитопения (дозолимитирующие). Тошнота, рвота, диарея, нарушения со стороны ЦНС, в частности спутанность сознания и головная боль.

Примечания и предосторожности: проводить анализ крови не реже 1 раза в 2 дня. Снизить дозу на 30-50%, если число нейтрофилов упало до $500-800 \text{ мкл}^{-1}$; отменить препарат, если оно стало меньше 500 мкл^{-1} (при необходимости назначить Г-КСФ).

Противопоказан при нейтропении $< 500 \text{ мкл}^{-1}$, тромбоцитопении $< 25\,000 \text{ мкл}^{-1}$ и химиотерапии (саркома Капоши, неходжкинская лимфома).

С осторожностью сочетать с диданозином (увеличивается токсичность), так как ганцикловир вдвое повышает уровни диданозина. Избегать сочетания с зидовудином (анемия).

Ганцикловир обладает тератогенным и канцерогенным действием. Необходимы надежные методы контрацепции.

При почечной недостаточности требуется коррекция дозы.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=97>

Литература

1. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman's disease with ganciclovir treatment. *Blood* 2003; : Blood 2003 Nov 13 <http://amedeo.com/lit.php?id=14615380>
2. Czock D, Scholle C, Rasche FM, Schaarschmidt D, Keller F. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir in renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 142-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=12189361>
3. Imai Y, Shum C, Martin DF, Kuppermann BD, Drew WL, Margolis TP. Emergence of drug-resistant cytomegalovirus retinitis in the contralateral eyes of patients with AIDS treated with ganciclovir. *J Infect Dis* 2004; 189: 611-5. Epub 2004 Jan 28. <http://amedeo.com/lit.php?id=14767813>

Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор)

Торговые названия: Нейпоген® (Филграстим), Граноцит® (Ленограстим).

Граноцит®: флаконы по 13,4 млн МЕ и 33,6 млн МЕ.

Нейпоген®: заполненные шприцы с 300 мкг и 480 мкг.

Нейпоген®: флаконы с 300 мкг в 1 мл и 480 мкг в 1,6 мл.

Группа: цитокин.

Производители: Amgen, Chugai Pharma.

Показания: нейтропения, особенно лекарственная (зидовудин, ганцикловир, интерферон, угнетающая кроветворение химиотерапия), редко — нейтропения, обусловленная ВИЧ.

Доза: согласно протоколу химиотерапии, обычно около 5 мкг/кг Нейпоген® сутки в установленные дни. Если не используется протокол химиотерапии: 1-5 мкг/кг Нейпоген® 1-3 раза в неделю, постепенно сни-

жать дозу. Как правило, цель лечения — не менее 1000 гранулоцитов в мкл. Дозы Граноцита® см. в инструкции к препарату.

Побочные эффекты: боль в костях, мышцах, спине у 10-20% больных, иногда сильная (требует общей анальгезии). Раздражение в месте инъекции.

Примечания и предосторожности: Г-КСФ — дорогой препарат. Длительного лечения следует избегать (по возможности, следует отменить препарат, вызвавший нейтропению). Оставшийся препарат в индивидуальных флаконах следует хранить в шприце в холодильнике.

Мониторинг: анализ крови 2 раза в неделю.

Источники информации в интернете (США):

Нейпоген®: <http://hiv.net/link.php?id=100>

Литература

1. Campbell TB, Rapaport E, Schooley RT, Kuritzkes DR. Increased replication of HIV-1 minor variants during hematopoietic stem-cell mobilization with filgrastim. J Infect Dis 2004; 190: 257-66. Epub 2004 Jun 22. <http://amedeo.com/lit.php?id=15216459>
2. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. AIDS 2002, 16:757-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964532>
3. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Influence of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) on HIV type 1 RNA in patients with cytomegalovirus retinitis. J Infect Dis 2002, 186: 1013-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12232843>

Дапсон

Торговое название: Дапсон-Фатол®.

Таблетки 50 мг.

Группа: антимикробное средство.

Производитель: Fatol.

Показания: препарат резерва для профилактики пневмоцистной пневмонии и церебрального токсоплазмоза.

Доза: 100 мг/сут или (50 мг 1 раз в сутки плюс пириметамин 50 мг 2 раза в сут 1 раз в неделю плюс фолиат кальция 30 мг в неделю).

Побочные эффекты: аллергические реакции (зуд, сыпь), лихорадка. Часто — гемолитическая анемия (почти всегда повышается активность ЛДГ), гепатит.

При тяжелой сыпи, мышечной слабости или выраженном угнетении кроветворения отменить препарат.

Примечания и предосторожности: дапсон противопоказан при тяжелой анемии и должен применяться с осторожностью у больных с недостаточностью Г-6-ФД. Он противопоказан больным со средиземноморским вариантом недостаточности Г-6-ФД. Нельзя принимать дапсон одновременно с дидазином, антацидами и H2-блокаторами (промежуток должен составить не менее 2 ч). Оценка активности ЛДГ при лечении дапсоном диагностического значения обычно не имеет.

Лекарственные взаимодействия: рифабутин и рифампицин снижают уровни дапсона.

Литература

1. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. N Engl J Med 1998, 339:1889-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=9862944>
2. Girard PM, Landman R, Gaubert C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. N Engl J Med 1993, 328:1514-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=8479488>
3. Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis. Am J Med 1993, 95:573-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=8018144>

Дараприм® — см. пириметамин.

Даунорубицин, липосомный

Торговое название: Дауноксом®.

Флаконы, содержащие 50 мг липосомного даунорубина.

Группа: цитостатик.

Производитель: Gilead.

Показания: СПИД-ассоциированная саркома Капоши у больных с числом лимфоцитов $CD4 < 200 \text{ мкл}^{-1}$ и саркома Капоши с тяжелым поражением кожи, слизистых или внутренних органов.

Доза: начинать лечение с 40 мг/м^2 1 раз в 2 недели; продолжать лечение, пока саркома Капоши остается клинически стабильной.

Дауноксом вводят внутривенно в течение 30-60 минут.

Побочные эффекты: во время инфузии: боль в спине, приливы, чувство давления в груди. Симптомы обычно проходят при снижении скорости введения препарата или при прекращении инфузии. Слабость, головная боль, озноб. Панцитопения, повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы.

При угнетении кроветворения (абсолютное число нейтрофилов менее 1000 мкл^{-1}): назначить Г-КСФ или отложить следующую дозу до повышения числа нейтрофилов. Внезапно может развиваться декомпенсированная сердечная недостаточность, даже через несколько недель после прекращения терапии.

Примечания и предосторожности: препарат противопоказан при гиперчувствительности к даунорубину или другим антрациклинам; а также больным, у которых хорошие результаты может дать местное лечение. Назначать с осторожностью больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также получавшим антрациклины ранее.

Перед началом лечения нужно оценить фракцию выброса левого желудочка и определять ее повторно, когда кумулятивная доза препарата составит 240 мг/м^2 (риск кардиомиопатии).

Регулярно снимать ЭКГ. Временные изменения, такие как уплощение зубца Т, снижение сегмента ST и умеренная аритмия не всегда требуют отмены даунорубина.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=82> (2,3 MB).

Литература

1. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2353-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=8708728>
2. Fumagalli L, Zucchetti M, Parisi I, et al. The pharmacokinetics of liposomal encapsulated daunorubicin are not modified by HAART in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000, 45: 495-501. <http://amedeo.com/lit.php?id=10854138>
3. Hjortsberg C, Persson U, Lidbrink E, Bennett C. Cost-effectiveness analysis of pegylated-liposomal doxorubicin and liposomal daunorubicin treatments in patients with Kaposi's sarcoma. *Acta Oncol* 1999, 38:1063-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10665764>
4. Rosenthal E, Poizot-Martin I, Saint-Marc T, Spano JP, Cacoub P. Phase IV study of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in AIDS-related Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002, 25:57-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11823698>
5. Tulpule A, Yung RC, Wernz J, et al. Phase II trial of liposomal daunorubicin in the treatment of AIDS-related pulmonary Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998, 16:3369-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=9779714>

Делавирдин

Из-за взаимодействий с другими препаратами и неудобства дозировки делавирдин используется редко. Однако препарат обладает достоинствами. Он очень хорошо переносится (не токсичен ни для печени, ни для ЦНС), и повышает уровни индинавира и саквинавира. Недостатки: обычная для ННИОТ перекрестная устойчивость и большое число таблеток в сутки.

Торговое название: Рескриптор®.

Таблетки 100 и 200 мг.

Группа: Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ).

Производитель: Pfizer.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза для приема внутрь: 400 мг 3 раза в сутки.

Побочные эффекты: сыпь (обычно появляется в первые 6 недель лечения). При легкой сыпи ограничиваются симптоматическим лечением антигистаминными средствами. При появлении общих симптомов, например лихорадки, конъюнктивита, миалгии и артралгии, делавирдин отменяют. Возможны тошнота, повышение активности аминотрансфераз.

Примечания и предосторожности: делавирдин не совместим с рифабутином, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, алпрозоламом, атемизолом, фенобарбиталом, цизапридом, мидазоламом, терфенадином и триазололамом.

Сведений о сочетании с нелфинавиром, лопинавиром и ритонавиром недостаточно. По некоторым данным, делавирдин снижает уровень ампренавира.

Делавирдин подавляет активность изоферментов CYP3A и тем самым влияет на метаболизм многих препаратов. Делавирдин увеличивает AUC силденафила, дапсона, кларитромицина, хинидина и варфарина. Уровень делавирдина снижается на фоне диданозина, H₂-блокаторов, карбамазепина, фенитоина и антацидов.

Пациент должен знать, что делавирдин можно растворять в воде: развести таблетку в стакане воды, подождать несколько минут, пока она полностью растворится, и выпить. После этого налить в стакан еще немного воды, чтобы смыть остатки лекарства со стенок, и выпить.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=178>

Литература

1. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. Clin Infect Dis 2000; Suppl 2:S130-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860897>
2. Engelhorn C, Hoffmann F, Kurowski M, et al. Long-term pharmacokinetics of amprenavir in combination with delavirdine in HIV-infected children. AIDS 2004; 18: 1473-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15199327>
3. Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. AIDS 2002; 16: 798-9.
4. Shelton MJ, Hewitt RG, Adams J, Della-Coletta A, Cox S, Morse GD. Pharmacokinetics of Ritonavir and Delavirdine in HIV-Infected Patients. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1694-1699. <http://amedeo.com/lit.php?id=12709342>
5. Smith D, Hales G, Roth N, et al. A randomized trial of nelfinavir, ritonavir, or delavirdine in combination with saquinavir-SGC and stavudine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. HIV Clin Trials 2001; 2:97-107. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590517>

Диданозин (ddI)

Диданозин — это нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, который появился в начале 90-х. Основным побочным эффектом диданозина — желудочно-кишечные нарушения. Специфический побочный эффект, хотя и редкий — панкреатит, предположительно, дозозависимый. Риск панкреатита составляет до 10%, возможны смертельные исходы.

У диданозина большой внутриклеточный T_{1/2}. Поэтому препарат можно принимать 1 раз в сутки, обязательно — натощак.

В комбинации с тенофовиром дозу диданозина нужно снизить (см. ниже); некоторые авторы не рекомендуют сочетать эти препараты (Clotet 2004, Negredo 2004). Комбинация со ставудином тоже проблематична из-за кумулятивной токсичности.

В США патентная охрана для диданозина истекает в августе 2006 г. (<http://hiv.net/link.php?id=243>).

Торговое название: Видекс®.

Кишечнорастворимые капсулы: 125 мг, 200 мг, 250 мг, 400 мг. Порошок: 4 г во флаконе.

Группа препаратов: НИОТ.

Производитель: Bristol-Myers Squibb.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза для приема внутрь: 400 мг 1 раз в сутки при массе тела ≥ 60 кг и 250 мг 1 раз в сутки при массе тела < 60 кг. Диданозин следует принимать натощак, не менее чем за 1 час до еды или через 2 ч после еды.

Побочные эффекты: диарея, тошнота, головная боль, сыпь. Панкреатит (может развиваться даже после длительного благополучного лечения препаратом). Периферическая полинейропатия. Редко (обычно при комбинации со ставудином) — лактацидоз.

Примечания и предосторожности: препарат противопоказан при остром и хроническом панкреатите — с осторожностью назначать больным алкоголизмом. По возможности следует избегать одновременного лечения препаратами, которые могут вызвать панкреатит (например, не вводить пентамидин в/в). Следующие препараты следует применять с осторожностью: этамбутол, цисплатин, дисульфiram, этионамид, изониазид, винкристин и другие, которые могут вызывать периферическую нейропатию.

Тенофовир повышает $C_{\max}$ и AUC диданозина на 28% и 44% соответственно. Поэтому дозу диданозина нужно снизить до 250 мг. Тенофовир следует принимать за 2 ч до или через час после диданозина.

Интервал между приемом диданозина и индинавира, зальцитабина, дапсона, кетоконазола, итраконазола и тетрациклинов должен составлять не менее 2 ч.

Начав лечение, ежемесячно определяют активность амилазы и печеночных аминотрансфераз, уровень билирубина и делают общий анализ крови. Пациента следует предупредить о риске панкреатита. При подозрении на панкреатит диданозин отменяют и в дальнейшем больше не назначают.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=86>

Литература

- Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. *AIDS Read* 2003; 13: 344-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12889452>
- Clotet B, Negredo E, Bonjoch A, Paredes R. Concurrent administration of tenofovir (TDF) and didanosine (ddl) compromises immunologic recovery in treatment-experienced patients. Results from the TORO studies. Abstract P3, 7th Int Congress Drug Therapy HIV Inf 2004, Glasgow.
- Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. *AIDS* 2001; 15: 1269-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426071>
- Damle BD, Mummaneni V, Kaul S, Knupp C. Lack of effect of simultaneously administered didanosine encapsulated enteric bead formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazole, or ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 385-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796346>
- Guo Y, Fung HB. Fatal lactic acidosis associated with coadministration of didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1089-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=15338857>
- Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500/ μ l. *N Engl J Med* 1996; 335:1081-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813038>
- Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004; 364: 65-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234858>
- Mira JA, Lozano F, Santos J, Rama et al. Gynaecomastia in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: association with efavirenz and didanosine treatment. *Antivir Ther* 2004; 9: 511-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15456082>
- Moreno A, Quereda C, Moreno L, et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther* 2004; 9: 133-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040545>
- Moyle G, Maitland D, Hand J, et al. Early virological failure in persons with viral loads > 100,000 cps/ml and CD4 counts < 200/mm³ receiving ddl/tenofovir/efavirenz as initial therapy: Results from a randomised comparative trial. Abstract H-566, 44th ICAAC 2004, Washington.
- Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing Didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1082-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12684925>
- Negredo E, Molto J, Burger D, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS* 2004; 18: 459-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090798>
- Negredo E, Molto J, Munoz-Moreno JA, et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther* 2004; 9: 335-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=15259896>
- Rollot F, Nazal EM, Chauvelot-Moachon L, et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e174-6. Epub 2003 Nov 18. <http://amedeo.com/lit.php?id=14689363>
- Winters MA, Bosch RJ, Albrecht MA, Katzenstein DA. Clinical impact of the M184V mutation on switching to didanosine or maintaining lamivudine treatment in nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis* 2003; 188: 537-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=12898440>

Дифлюкан® — см. флуконазол.

Доксорубицин, липосомный

Торговое название: Келикс®.

Флаконы по 10 мл (20 мг) и 25 мл (50 мг).

Группа: антрациклины.

Производитель: Essex.

Показания: СПИД-ассоциированная саркома Капоши с числом лимфоцитов < 200 мкл⁻¹, а также саркома Капоши с тяжелым поражением кожи, слизистых или внутренних органов при непереносимости или неэффективности других препаратов для химиотерапии.

Доза: у взрослых 20 мг/м² в 250 мл 5% раствора глюкозы, в/в инфузия в течение 30 минут. Повторить через 3 недели.

Побочные эффекты: угнетение кроветворения (только в 10-15% случаев нейтропения III-IV степени), кардиомиопатия, стоматит (редко бывает тяжелым), ладонно-подошвенная эритродизестезия (эритема, иногда очень болезненная; лечение: холод местно). Редко: тошнота (легкая), диарея, алопеция.

Примечания и предосторожности: липосомный доксорубин противопоказан при декомпенсированной кардиомиопатии, тяжелом угнетении кроветворения (число нейтрофилов $< 1000 \text{ мкл}^{-1}$, тромбоцитов $< 50\,000 \text{ мкл}^{-1}$), а также больным, которые ранее уже получили максимальную кумулятивную дозу антрациклинов.

Перед началом лечения и затем регулярно важно проводить кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭхоКГ для определения фракции выброса левого желудочка). Если кумулятивная доза превышает 450 мг/м^2 , ЭхоКГ следует проводить перед каждым следующим циклом.

Важно предупредить больного о ладонно-подошвенной эритродизестезии (может усиливаться потливостью, давлением, трением, поэтому рекомендуется отказаться от тесных перчаток, пребывания на солнце, длительного теплого душа).

Не вводить внутримышечно и подкожно. Препарат дорогой: два флакона по 20 мг стоят около 1343 евро.

Литература

1. Lucia MB, Rutella S, Leone G, Larocca LM, Vella S, Cauda R. In vitro and in vivo modulation of MDR1/P-glycoprotein in HIV-infected patients administered HAART and liposomal doxorubicin. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 30: 369-78. <http://amedeo.com/lit.php?id=12138343>
2. Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2004; 18: 1737-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=15280789>
3. Newell M, Milliken S, Goldstein D, et al. A phase II study of liposomal doxorubicin in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. *Aust N Z J Med* 1998, 28: 777-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=9972406>
4. Nunez M, Saballs P, Valencia ME, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving HAART. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 429-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=11673818>
5. Nunez M, Machuca A, Soriano V, Podzamczar D, Gonzalez-Lahoz J. Clearance of human herpesvirus type 8 viraemia in HIV-1-positive patients with Kaposi's sarcoma treated with liposomal doxorubicin. *AIDS* 2000, 14: 913-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853972>

Зальцитабин (ddC)

Один из первых антиретровирусных препаратов, НИОТ. Сегодня используется редко из-за необходимости многократного приема в сутки, риска полинейропатии и перекрестной устойчивости с диданозином. По имеющимся данным зальцитабин менее активен, чем диданозин и ставудин.

Торговое название: Хивид®.

Таблетки 0,375 мг и 0,75 мг.

Группа: НИОТ.

Производитель: Hoffmann-La Roche.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза для приема внутрь: 0,75 мг 3 раза в сутки. При почечной недостаточности дозу снижают:

при клиренсе креатинина 40-10 мл/мин — 0,75 мг 2 раза в сутки,

при клиренсе креатинина $< 10 \text{ мл/мин}$ — 0,75 мг 1 раз в сутки.

Побочные эффекты: периферическая нейропатия (до 30% случаев), афтозный стоматит (до 4% случаев), панкреатит ($< 1\%$ случаев). В редких случаях возникают сыпь, лактацидоз, жировая дистрофия печени.

Примечания и предосторожности: Зальцитабин противопоказан при полинейропатии. Пациентам с панкреатитом в анамнезе зальцитабин назначают с осторожностью.

Зальцитабин нельзя назначать одновременно с нейротоксичными препаратами, в том числе этамбутолом, цисплатином, дисульфирамом, этионамидом, винкристином, изониазидом. Не рекомендуется сочетание с диданозином и ставудином из-за недостаточно изученных взаимодействий и риска перекрестной устойчивости. Лучшее сочетание — с зидовудином.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=84>

Литература

1. Adkins JC, Peters DH, Faulds D. Zalcitabine. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of HIV infection. *Drugs* 1997; 53: 1054-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=9179531>

Зерит[®] — см ставудин.

Зиаген[®] — см. абакавир.

Зидовудин (AZT)

Зидовудин остается важным компонентом многих схем ВААПТ благодаря хорошему проникновению в ЦНС и относительно низкой токсичности для митохондрий (длительная хорошая переносимость).

В США патентная охрана на зидовудин истекает в сентябре 2005 г. (<http://hiv.net/link.php?id=243>).

Торговое название: Ретровир[®]; компонент Комбивира[®] и Тризивира[®].

Ретровир[®], капсулы 100 и 250 мг, таблетки 300 мг.

Раствор для в/в введения, флаконы по 200 мл, 10 мг/мл.

Сироп, 10 мг/мл.

Комбивир[®]: таблетки, содержащие 300 мг зидовудина и 150 мг ламивудина.

Тризивир[®]: таблетки содержащие 300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина и 300 мг абакавира.

Производитель: GlaxoSmithKline.

Показания: ВИЧ-инфекция. Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку.

Дозы: 250 мг 2 раза в сут. В составе Комбивира[®] и Тризивира[®] — 300 мг 2 раза в сут.

При клиренсе креатинина менее 20 мл/мин: 300-400 мг в сутки.

При гемодиализе: 300 мг в сутки. При печеночной недостаточности: 100 мг 3 раза в сутки.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, неприятные ощущения в животе, головная боль, миалгия, головокружение. Макроцитарная анемия (средний эритроцитарный объем почти всегда повышен), в редких случаях — нейтропения. Возможно повышение активности ЛДГ, КФК и аминотрансфераз. В редких случаях — лактацидоз.

Примечания и предосторожности: Не назначать вместе со ставудином! Повышается токсичность для костного мозга при использовании с другими препаратами, угнетающими кроветворение, особенно с ганцикловиром, а также триметопримом/сульфаметоксазолом, дапсоном, пириметамином, интерфероном, сульфадиазином, амфотерицином В, рибавирином и цитостатиками.

Рибавирин снижает противовирусную активность зидовудина *in vitro*. Одновременного использования зидовудина и рибавирина следует избегать.

В первое время ежемесячно делают общий анализ крови, определяют активность аминотрансфераз, КФК и уровень билирубина. Желудочно-кишечные нарушения лечат симптоматически, обычно они проходят через несколько недель. Анемия может развиваться даже спустя несколько месяцев благополучного лечения.

Зидовудин — обязательный компонент антиретровирусной профилактики.

Источники информации в интернете (США):

Ретровир[®], таблетки: <http://hiv.net/link.php?id=66>

Ретровир[®], в/в инфузия: <http://hiv.net/link.php?id=67>

Комбивир[®]: <http://hiv.net/link.php?id=68>

Тризивир[®]: <http://hiv.net/link.php?id=69>

Литература

1. Anderson PL, Kakuda TN, Kawle S, Fletcher CV. Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. *AIDS* 2003; 17: 2159-68. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523272>
2. Antoniou T, Gough K, Yoong D, Arbess G. Severe anemia secondary to a probable drug interaction between zidovudine and valproic acid. *Clin Infect Dis* 2004; 38: e38-40. Epub 2004 Feb 11. <http://amedeo.com/lit.php?id=14986271>
3. Bauer GR, Welles SL, Colgrove RR, Pitt J. Zidovudine Resistance Phenotype and Risk of Perinatal HIV-1 Transmission in Zidovudine Monotherapy-Treated Mothers With Moderately Advanced Disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 312-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14600578>
4. Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW, Beijnen JH. Drug interactions with Zidovudine. *AIDS* 1993; 7:445-60.
5. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. *AIDS* 2001; 15:1269-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426071>
6. Dabis F, Elenga N, Meda N, et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS* 2001; 15: 771-779. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371692>

7. Dunn D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 1605-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=14630440>
8. Dykes C, Najjar J, Bosch RJ, et al. Detection of drug-resistant minority variants of HIV-1 during virologic failure of indinavir, lamivudine, and zidovudine. *J Infect Dis* 2004; 189: 1091-6. Epub 2004 Mar 01. <http://amedeo.com/lit.php?id=14999613>
9. Ekpini RA, Nkengasong JN, Sibailly T, et al. Changes in plasma HIV-1-RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. *AIDS* 2002; 16: 625-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873007>
10. Fischl MA: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317:185-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=3299089>
11. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS* 2003; 17: 2345-2349. <http://amedeo.com/lit.php?id=14571186>
12. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337:734-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287228>
13. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naïve, incarcerated patients with HIV Infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797179>
14. Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. Postnatal transmission of HIV-1 after a maternal short-course zidovudine peripartum regimen in West Africa. *AIDS* 2003; 17: 1493-1501. <http://amedeo.com/lit.php?id=128247>
15. 87Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002; 16: 631-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873008>
16. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285: 2083-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=11311097>
17. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Nevirapine Versus a Combination of Zidovudine and Lamivudine to Reduce Intrapartum and Early Postpartum Mother-to-Child Transmission of HIV Type 1. *J Infect Dis* 2003; 187: 725-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=12599045>
18. Plana M, Ferrer E, Martinez C, Podzamczar D, Garcia F, Maleno MJ et al. Immune restoration in HIV-positive, antiretroviral-naïve patients after 1 year of zidovudine/lamivudine plus nelfinavir or nevirapine. *Antivir Ther* 2004; 9: 197-204. <http://amedeo.com/lit.php?id=15134181>
19. Ruane PJ, Richmond GJ, DeJesus E, et al. Pharmacodynamic effects of zidovudine 600 mg once/day versus 300 mg twice/day in therapy-naïve patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 307-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040643>
20. Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR, et al. Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 202-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249569>

Зовиракс® — см. ацикловир.

Изониазид

Группа: противотуберкулезное средство.

Производители: несколько различных компаний.

Показания: комбинированная терапия туберкулеза.

Медикаментозная профилактика после виража туберкулиновой пробы.

Доза: 200-300 мг 1 раз в сутки (4-5 мг/кг, максимальная доза 300 мг) внутрь, в/в только в тяжелых случаях в первые две недели лечения. Для профилактики нейтропатии назначают пиридоксин 100 мг внутрь 1 раз в сутки.

Доза для детей: 6 (до 10) мг/кг 1 раз в сутки, максимальная доза 300 мг/сут.

Побочные эффекты: токсический гепатит (чаще у пожилых, у больных с хроническими заболеваниями печени и лиц, злоупотребляющих алкоголем). Периферическая нейропатия. При выраженной нейропатии отменить изониазид и назначить на несколько недель пиридоксин и витамин В₁₂. Психоз, нарушения со стороны ЦНС. Лихорадка, сыпь, тошнота, рвота, анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Примечания и предосторожности: противопоказания: острый гепатит, поражение печени при лечении изониазидом в анамнезе, тяжелые лихорадочные реакции, периферическая нейропатия, макрогематурия.

У больных эпилепсией, которые получают карбамазепин или производные гидантоина, может потребоваться коррекция доз.

Взаимодействия с барбитуратами, циклосерином, теофиллином, фенитоином и рифампицином; во избежание нарушений со стороны ЦНС дозы этих препаратов нужно снизить.

При приеме с антацидами, содержащими алюминий, нарушается всасывание изониазида.

Во время лечения нельзя принимать алкоголь. Из-за риска периферической нейропатии дидазанозин, ставудин и зальцитабин следует назначать с осторожностью.

В первое время раз в 2 недели нужно проводить анализ крови, определять активность аминотрансфераз, уровень билирубина и показатели функции почек. При повышении активности аминотрансфераз более чем в 3 раза от исходного и появлении симптомов гепатита, либо повышении активности аминотрансфераз в 5 раз и более в отсутствие симптомов — отменить препарат.

Литература

1. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002, 360: 528. <http://amedeo.com/lit.php?id=12241657>
2. Casado JL, Moreno S, Fortun J, et al. Risk factors for development of tuberculosis after isoniazid chemoprophylaxis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002, 34:386-389. <http://amedeo.com/lit.php?id=11753825>
3. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Swaminathan S et al. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 280-3. Epub 2003 Dec 19. <http://amedeo.com/lit.php?id=14699462>
4. Sadaphal P, Astemborski J, Graham NM, et al. Isoniazid preventive therapy, hepatitis c virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with mycobacterium tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1687-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=11641824>
5. Scholten JN, Driver CR, Munsiff SS, Kaye K, Rubino MA, Gourevitch MN et al. Effectiveness of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected injection drug users in methadone programs. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1686-92. Epub 2003 Nov 17. <http://amedeo.com/lit.php?id=14689352>

Инвираз[®] — см. Саквинавир.

Индинавир

Индинавир — один из первых лицензированных (1996 г.) ингибиторов протеазы. Сегодня его применение ограничено побочными эффектами. Существует выраженная перекрестная устойчивость с другими ИП. Индинавир в его неусиленной форме необходимо принимать 3 раза в день натощак, что неприемлемо для многих больных. Поэтому сегодня индинавир почти всегда используется с усилением ритонавиром.

Торговое название: Криксиван[®].

Капсулы 100 мг, 200 мг, 333 мг и 400 мг.

Группа: ингибитор протеазы.

Производитель: Merck.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Дозы: В комбинации с ритонавиром:

индинавир, 800 мг 2 раза в сутки (по 2 капсулы 400 мг 2 раза в сутки) плюс ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки (1 капсула 100 мг 2 раза в сутки) или

индинавир, 400 мг 2 раза в сутки (по 1 капсуле 400 мг 2 раза в сутки) плюс ритонавир, 400 мг 2 раза в сутки (4 капсулы по 100 мг 2 раза в сутки).

Индинавир без усиления ритонавиром (редко): 800 мг 3 раза в сутки (2 капсулы по 400 мг 3 раза в сутки) за 1 ч до еды или через 2 ч после еды.

При нарушенной функции печени: 600 мг 3 раза в сутки (3 капсулы по 200 мг 3 раза в сутки).

Побочные эффекты: нефролитиаз (до 25% случаев). Реже: нефротоксичность с повышением уровня сывороточного креатинина; диарея, тошнота, рвота.

Относительно часто — сухость кожи, глаз, рта по типу синдрома Шегрена; вросший ноготь, паронихия, алопеция (редко). Бессимптомная гипербилирубинемия. Липодистрофия (ожирение туловища), дислипидемия, нарушения метаболизма глюкозы.

Примечания и предосторожности: Не совместим с рифампицином, астемизолом, терфенадином, цизапридом, триазоломом, алкалоидами спорыньи, симвастатином, ловастатином, препаратами зверобоя.

При приеме следующих препаратов требуется коррекция доз:

- Рифабутин: индинавир 1000 мг 3 раза в сутки + рифампицин 150 мг.
- Кетоконазол и итраконазол: индинавир 600 мг 3 раза в сутки.
- Силденафил: доза силденафила не должна превышать 25 мг за 48 ч.

Без усиления индинавир следует принимать натощак. Для профилактики нефролитиаза нужно выпивать не менее 1,5 л жидкости в сутки. Следует предупредить пациента о возможных симптомах нефролитиаза (гематурия, боль в боковых отделах живота), чтобы он своевременно обратился к врачу. Развитие нефролитиаза и кожных нарушений зависит от уровня препарата в крови. Не назначать вместе с диданозином.

В комбинации с ритонавиром индинавир можно принимать 2 раза в сутки и во время еды. Достаточный объем жидкости необходим и в этом случае.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=102>

Литература

1. Aarnoutse RE, Brinkman K, Benetucci J, Begovac J, Stek M Jr, Burger DM. Pharmacokinetics of indinavir/ritonavir (800/100 mg twice a day) combined with efavirenz in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 565-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090812>
2. Acosta EP, Wu H, Hammer SM, et al. comparison of two indinavir/ritonavir regimens in the treatment of HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37: 1358-1366. <http://amedeo.com/lit.php?id=15483465>
3. Bergshoeff AS, Fraaij PL, van Rossum AM, et al. Pharmacokinetics of indinavir combined with low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1904-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15105157>
4. Campo RE, Moreno JN, Suarez G, et al. Efficacy of indinavir-ritonavir-based regimens in HIV-1-infected patients with prior protease inhibitor failures. *AIDS* 2003; 17: 1933-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12960826>
5. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Jambroes M, et al. risk factors for urological symptoms in a cohort of users of the hiv protease inhibitor indinavir sulfate: The ATHENA Cohort. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1493-501. <http://amedeo.com/lit.php?id=12090886>
6. Duvivier C, Myrto A, Marcelin AG, et al. Efficacy and safety of ritonavir/indinavir 100/400 mg twice daily in combination with two nucleoside analogues in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected individuals. *Antivir Ther* 2003; 8: 603-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14760894>
7. Ghosn J, Lamotte C, Ait-Mohand H, et al. Efficacy of a twice-daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 209-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=12545081>
8. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS* 2003; 17: 2345-2349. <http://amedeo.com/lit.php?id=14571186>
9. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337:725-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
10. Rhamé FS, Rawlins SL, Petruschke RA, al. Pharmacokinetics of indinavir and ritonavir administered at 667 and 100 milligrams, respectively, every 12 hours compared with indinavir administered at 800 milligrams every 8 hours in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4200-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15504842>
11. Schwarz JM, Lee GA, Park S, et al. Indinavir increases glucose production in healthy HIV-negative men. *AIDS* 2004; 18: 1852-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15316349>
12. Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. *HIV Med* 2002; 3:277-282. <http://amedeo.com/lit.php?id=12444946>
13. Wasmuth JC, la Porte CJ, Schneider K, Burger DM, Rockstroh JK. Comparison of two reduced-dose regimens of indinavir (600 mg vs 400 mg twice daily) and ritonavir (100 mg twice daily) in healthy volunteers (COREDIR). *Antivir Ther* 2004; 9: 213-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=15134183>

Интерлейкин-2

Интерлейкин-2 не лицензирован для лечения ВИЧ-инфекции; его применение может быть оправдано у отдельных больных без восстановления числа лимфоцитов CD4 (менее 100 в мкл) несмотря на полное подавление вируса в течение нескольких месяцев. Его следует применять только в рамках клинических испытаний (ESPRIT, SILCAAT).

Торговое название: Пролейкин® (Альдеслейкин).

Флаконы для инъекций с 18×10^6 МЕ.

Группа: цитокин.

Производитель: Chiron.

Доза: циклами: 4,5-9 млн МЕ п/к 2 раза в сут в течение 5 сут, повторить через 6-8 недель.

Побочные эффекты: почти всегда лихорадка, очень часто озноб. Кроме того: слабость, недомогание, тошнота, рвота, редко артериальная гипотония (осторожно с гипотензивными средствами), одышка.

Примечания и предосторожности: требуется подробное консультирование пациента. Врач должен иметь опыт по применению препарата. Для уменьшения лихорадки и гриппоподобных симптомов используют парацетамол. Побочные эффекты обычно проходят через 1-2 дня после введения препарата. Интерлейкин-2 противопоказан при тяжелой ИБС, тяжелых инфекциях и $P_{O_2} < 60$ мм рт. ст.; а также беременным.

Гипотензивные препараты могут усиливать любое снижение АД, вызванное интерлейкином-2.

Интерлейкин-2 усиливает гепато-, нефро-, миело- и кардиотоксичность других препаратов, которые одновременно получает больной.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=112>

Литература

1. Bonnet F, Saves M, Morlat PH, et al. Correlations of soluble interleukin-2 and tumor necrosis factor type II receptors with immunologic and virologic responses under HAART. J Clin Immunol 2002, 22: 75-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=11998896>
2. Gerken G. Sustained suppression of HCV replication and inflammatory activity after interleukin-2 therapy in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 145-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11832683>
3. Marchetti G, Meroni L, Varchetta S, et al. Low-dose prolonged intermittent interleukin-2 adjuvant therapy: results of a randomized trial among HIV-positive patients with advanced immune impairment. J Infect Dis 2002, 186: 606-616. <http://amedeo.com/lit.php?id=12195347>
4. Markowitz NP. Randomized, open-label study of the impact of two doses of subcutaneous recombinant interleukin-2 on viral burden in patients with HIV-1 infection and CD4+ cell counts of $\geq$ 300/mm³: CPCRA 059. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 221-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873071>
5. Stellbrink HJ, Van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). AIDS 2002, 16: 1479-1487. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131185>

Интерферон альфа 2a/2b

Торговые названия: 2a: Роферон[®], пегилированный: Пегасис[®]; 2b: Интрон А[®], пегилированный: ПегИнтрон[®].

Пегасис[®] (пегилированный интерферон альфа-2a): флаконы по 135 и 180 мкг.

ПегИнтрон[®] (пегилированный интерферон альфа-2b): флаконы по 50, 80, 100, 120 и 150 мкг.

Роферон-А[®]: заполненные шприцы по 3; 4,5; 6 и 9 млн МЕ. Выпускаются также флаконы по 3 или 18 млн МЕ и картриджи по 18 млн МЕ.

Интрон А[®] (Интерферон alfa-2b): шприцы-ручки по 18, 30 и 60 млн МЕ или флаконы со шприцами и канюлями по 18 и 25 млн МЕ.

Группа: цитокин.

Производители: Hoffmann-La Roche (Роферон[®], Пегасис[®]); Essex Pharma (Интрон А[®], ПегИнтрон[®]).

Показания: тяжелая саркома Капоши при хорошем иммунном статусе (число лимфоцитов CD4 > 300 мкл⁻¹); в таких случаях всегда начинают с ВААРТ. Хронический гепатит С, можно также гепатит В.

Дозы: Пегасис[®]: 180 мкг 1 раз в неделю.

ПегИнтрон[®]: 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю.

Стандартные интерфероны: 6 млн МЕ 3 раза в неделю.

При саркоме Капоши длительность лечения зависит от ответа на лечение, при гепатите С — от генотипа вируса гепатита С и ответа на лечение. Интерферон вводится подкожно.

Побочные эффекты: гриппоподобные симптомы, в частности лихорадка, озноб, головная боль, миалгия (часто). Нарушения со стороны ЦНС, в частности депрессия (даже с суицидальными намерениями), раздражительность, слабость, нарушения сна, изменения личности.

Анемия, тромбоцитопения, лейкопения. Нарушения функции щитовидной железы как при аутоиммунном тиреоидите. Обратимое выпадение волос. Возможны нарушения зрения.

Примечания и предосторожности: в первые часы после введения обычно появляются гриппоподобные симптомы, которые можно устранить с помощью парацетамола. Рекомендуется вводить интерферон вечером, перед сном, за час до этого принять 500-1000 мг парацетамола.

Все побочные эффекты обычно проходят после отмены препарата.

Противопоказания: тяжелые нарушения функции почек и печени (декомпенсированный цирроз печени), тяжелые болезни сердца, нарушения кроветворения, заболевания ЦНС (эпилепсия, тяжелая депрессия), декомпенсированные заболевания щитовидной железы.

В начале лечения проводить анализ крови каждые 2 недели, затем раз в месяц вместе со стандартными лабораторными исследованиями. Определять ТТГ раз в 3 месяца.

Препараты интерферона следует хранить в холодильнике.

Литература

1. Ballesteros AL, Franco S, Fuster D, et al. Early HCV dynamics on Peg-interferon and ribavirin in HIV/HCV co-infection: indications for the investigation of new treatment approaches. AIDS 2004; 18: 59-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090830>
2. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. N Engl J Med 2004; 351: 451-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282352>
3. De Luca A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, et al. Liver fibrosis stage predicts early treatment outcomes with peginterferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. AIDS 2004; 18: 1602-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15238782>

4. Farel C, Suzman DL, McLaughlin M, et al. Serious ophthalmic pathology compromising vision in HCV/HIV co-infected patients treated with peginterferon alpha-2b and ribavirin. *AIDS* 2004; 18: 1805-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15316341>
5. Keating G, Curran M. Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus Ribavirin: A review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2003; 63: 701-730. <http://amedeo.com/lit.php?id=12656650>
6. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18: F27-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=15316335>
7. Moreno L, Quereda C, Moreno A, et al. Pegylated interferon alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 67-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090831>
8. Myers RP, Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Mehri D, Poynard T. Pegylated interferon alpha 2b and ribavirin in HIV/hepatitis C virus-co-infected non-responders and relapsers to IFN-based therapy. *AIDS* 2004; 18: 75-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090832>
9. Neau D, Trimoulet P, Winnock M, et al. Comparison of 2 regimens that include interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1564-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12802757>
10. Plosker GL, Keating GM. Peginterferon-alpha-2a (40kD) Plus Ribavirin : A Review of its Use in Hepatitis C Virus and HIV Co-infection. *Drugs* 2004; 64: 2823-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=15563253>
11. Soriano V, Nunez M, Camino N, et al. Hepatitis C virus-RNA clearance in HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. *Antivir Ther* 2004; 9: 505-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15456081>
12. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282351>

Итраконазол

Торговое название: Семпера®.

Капсулы 100 мг.

Раствор для приема внутрь (Семпера® раствор) 10 мг/мл (150 мл).

Группа: противогрибковое средство.

Производитель: Janssen-Cilag / GlaxoSmithKline.

Показания: гистоплазмоз, аспергиллез, устойчивый кандидоз (препарат второго ряда).

Дозы: гистоплазмоз, аспергиллез: 200 мг 2 раза в сут.

Устойчивый к флуконазолу кандидоз: 100 мг 1 раз в сутки или 100 мг 2 раза в сут (до 200 мг 2 раза в сут), лучше в форме раствора для приема внутрь.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, сыпь, головокружение. Токсический гепатит.

Примечания и предосторожности: из-за многочисленных взаимодействий и непостоянного уровня в плазме подбор дозы для приема внутрь проблематичен. Однако в отличие от флуконазола итраконазол эффективен против многих штаммов *Candida*, не относящихся к *C. albicans*, а также при аспергиллезе и гистоплазмозе.

Не назначать капсулы итраконазола вместе с диданозином, H2-блокаторами, омепразолом, антацидами. Не назначать вместе (ни капсулы, ни раствор) с рифампицином, рифабутином, карбамазепином, фени-тоином, фенobarбиталом, симвастатином, ловастатином и изониазидом (эти препараты снижают биодоступность итраконазола).

Итраконазол повышает сывороточные уровни циклоспорина, антагонистов кальция, дигоксина, ловастатина, симвастатина и индинавира. Коррекция дозы индинавира: 600 мг 3 раза в сутки.

Итраконазол оказывает отрицательный инотропный эффект и поэтому противопоказан больным с сердечной недостаточностью, за исключением случаев, когда его польза несомненно перевешивает риск.

Для максимального всасывания препарата:

- капсулы следует принимать сразу после еды. Кислые напитки, например апельсиновый сок, улучшают всасывание препарата;
- раствор для приема внутрь следует принимать между приемами пищи, нельзя запивать его грейп-фрутовым соком.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=114>

Литература

1. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis* 2001; 33: e83-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11550120>
2. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in thailand. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 277-284. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740718>

3. Crommentuyn KM, Mulder JW, Sparidans RW, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-1-infected patient with disseminated histoplasmosis. Clin Infect Dis 2004; 38: e73-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095234>
4. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 248-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11751146>

Интрон А® — см. Интерферон.

Кивекса®

Комбинированный препарат, содержащий ламивудин (300 мг) и абакавир (600 мг).

Как и при лечении Зиагеном®, требуется наблюдение на предмет реакций гиперчувствительности.

Торговое название в США: Эпзиком®.

Группа: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ).

Производитель: GlaxoSmithKline.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза: 1 таблетка в сутки. При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) заменить препарат на отдельные ламивудин и абакавир, так как дозу ламивудина нужно будет снизить.

Побочные эффекты: реакции гиперчувствительности на абакавир (см. раздел «Абакавир»).

Примечания и предосторожности: гиперчувствительность к абакавиру (примерно у 8% больных), может угрожать жизни. Подробное описание см. в разделе «Абакавир».

Кивекса® противопоказана при нарушении функции печени.

Дополнительную информацию см. разделы «Ламивудин» и «Абакавир».

Источники информации в интернете:

<http://hiv.net/link.php?id=240>

Литература:

1. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. Clin Infect Dis 2004; 39 :1038-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472858>

Кларитромицин

Торговые названия: Кларид® , Мавид® .

Мавид®, таблетки 500 мг.

Кларид®, таблетки 250 мг.

Группа: антибиотик.

Производитель: Abbott.

Показания: профилактика и лечение инфекций, вызванных *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Доза: 500 мг 2 раза в сут, как для первичной профилактики, так и для поддерживающей терапии. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин снизить дозу вдвое и обеспечить достаточное поступление жидкости.

Побочные эффекты: преобладают желудочно-кишечные нарушения, тошнота, рвота, неприятные ощущения в животе (изредка — тенезмы), диарея. Кроме того, возможны аллергические кожные реакции, головная боль, повышение активности аминотрансфераз, ЩФ и уровня билирубина.

Примечания и предосторожности: не назначать одновременно с рифампицином, карбамазепином, цизапридом, терфенадином, пимозидом, эритромицином, азитромицином и другими макролидами.

Лопинавир и ритонавир повышают уровни кларитромицина в крови.

При лечении кларитромицином и зидовудином внутрь эти препараты следует принимать с интервалом 1-2 ч.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=73> (торговое название: Биаксин).

Литература

1. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in persons Clin Infect Dis 2003; 37: 1234-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=14557969>
2. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic Mycobacterium avium complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. Ann Intern Med 1994, 121:905-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=7978715>
3. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Clin Infect Dis 1999, 29:125-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=104335>
4. 75Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated Mycobacterium avium infection in patients with HIV. Clin Infect Dis 2000, 31:1245-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=11073759>
5. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced AIDS. N Engl J Med 1996, 335:384-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=8663871>
6. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996, 335:377-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=8676931>

Клацид® — см. кларитромицин.

Клиндамицин

Группа: антибиотик.

Производители: несколько различных компаний.

Показания у ВИЧ-инфицированных: в основном церебральный токсоплазмоз.

Доза: 600 мг в/в каждые 6 ч или 600 мг внутрь каждые 6 ч (обязательно вместе с пириметамином и фолином кальция). Для поддерживающей терапии внутрь половинная доза. При почечной недостаточности снизить дозу в 3-4 раза.

Побочные эффекты: диарея в 10-30% случаев. Часто возникают аллергические реакции, требующие отмены препарата.

При инфекции, вызванной Clostridium difficile: лихорадка, лейкоцитоз, риск токсического мегаколона.

Псевдомембранозный колит: клиническая картина разной тяжести: легкая или тяжелая персистирующая диарея, лейкоцитоз, лихорадка и сильные боли в животе, иногда с примесью крови и слизи в кале, при соединении перитонита, шока и токсического мегаколона.

Примечания и предосторожности: клиндамицин противопоказан при хронических воспалительных заболеваниях кишечника и колите, вызванном антибиотиками, в анамнезе. С осторожностью применять при сниженной функции почек или печени и бронхиальной астме. Нельзя одновременно назначать средства, уменьшающие перистальтику кишечника.

Если при лечении клиндамицином развивается персистирующая диарея, его следует отменить и назначить ванкомицин, так как причиной диареи может быть псевдомембранозный колит.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=76> (торговое название Клеоцин®).

Литература

1. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992, 116:33-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=1727093>
2. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996, 22:268-75. <http://amedeo.com/lit.php?id=8838183>

Комбивир®

Таблетки, содержащие 150 мг ламивудина и 300 мг зидовудина.

Группа: НИОТ.

Производитель: GlaxoSmithKline.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза для приема внутрь: 1 таблетка 2 раза в сут.

При нарушенной функции почек (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин) и при анемии Комбивир® заменяют на отдельные препараты и корректируют дозы ламивудина и зидовудина.

Предостережения и побочные эффекты: см. разделы «Ламивудин» и «Зидовудин».

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=68>.

Криксиван® — см. Индинавир.

Ламивудин (ЗТС)

Ламивудин — аналог цитидина, хорошо переносится, но к нему быстро развивается устойчивость: достаточно одной точечной мутации (M184V). Однако эта мутация может отчасти вернуть утраченную чувствительность к зидовудину и способность вируса к репликации.

Ламивудин эффективен также против вируса гепатита В.

Торговое название: Эпивир®; ламивудин входит в состав Комбивира® и Тризивира®.

Эпивир®: таблетки, содержащие 150 или 300 мг ламивудина; раствор для приема внутрь 10 мг/мл.

Комбивир®: таблетки, содержащие 150 мг ламивудина и 300 мг зидовудина.

Тризивир®: таблетки, содержащие 150 мг ламивудина, 300 мг зидовудина и 300 мг абакавира.

Зеффикс®, таблетки, содержащие 100 мг ламивудина. Не используются у ВИЧ-инфицированных (доза достаточна для лечения гепатита В, но слишком низкая для ВИЧ-инфекции).

Группа: Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ).

Производитель: GlaxoSmithKline.

Показания: ВИЧ-инфекция (а также хронический гепатит В).

Дозы Эпивира® для приема внутрь: 300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сут. При почечной недостаточности дозу снижают:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза
30-49	150 мг 1 раз в сутки
15-29	Первая доза 150 мг, затем 100 мг 1 раз в сутки
5-14	Первая доза 150 мг, затем 50 мг 1 раз в сутки
<5	Первая доза 50 мг, затем 25 мг 1 раз в сутки

Доза для детей: 4 мг/кг, максимальная — 150 мг 2 раза в сутки.

Доза Комбивира® для приема внутрь: 1 таблетка (содержит 150 мг ламивудина и 300 мг зидовудина) 2 раза в сутки.

Доза Тризивира® для приема внутрь: 1 таблетка (содержит 150 мг ламивудина, 300 мг зидовудина и 300 мг абакавира) 2 раза в сутки.

Больным с клиренсом креатинина < 50 мл/мин или нарушенной функцией печени Комбивир® и Тризивир® не назначают, вместо них используют отдельные формы зидовудина и ламивудина.

Побочные эффекты: при использовании отдельной формы препарата возникают редко. Возможны слабость, тошнота, рвота, диарея, головная боль, бессонница, миалгия и артралгия, однако обычно они вызваны другими препаратами, входящими в состав Комбивира® и Тризивира® (см. зидовудин и абакавир). В редких случаях развиваются периферическая полинейропатия, панкреатит и лактацидоз.

Примечания и предосторожности: Дозу ламивудина необходимо корректировать в соответствии с показателями функции почек.

Источники информации в интернете (США):

Эпивир®: <http://hiv.net/link.php?id=49>

Комбивир®: <http://hiv.net/link.php?id=50>

Тризивир®: <http://hiv.net/link.php?id=51>

Литература

1. Anderson PL, Kakuda TN, Kawle S, Fletcher CV. Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. *AIDS* 2003; 17: 2159-68. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523272>
2. Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, Molina JM. Ninety-six-week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfecting with HIV-1 and wild-type hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1062-4. Epub 2004 Sep 13. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472862>
3. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1038-46. Epub 2004 Sep 10. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472858>
4. DeJesus E, McCarty D, Farthing CF, et al. Once-daily versus twice-daily lamivudine, in combination with zidovudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV infection: a randomized equivalence trial. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 411-8. Epub 2004 Jul 15. <http://amedeo.com/lit.php?id=15307010>
5. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2001; 135: 954-964. <http://amedeo.com/lit.php?id=11730396>
6. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naïve, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797179>
7. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations. *Antivir Ther* 2004; 9: 257-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=15134188>
8. Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. *HIV Med* 2002; 3:135-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010361>
9. Rousseau FS, Wakeford C, Mommeja-Marin H, et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus Lamivudine short-term monotherapy in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1652-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=14639535>
10. Sension MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg 2 PA3A B CYT with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. *HIV Clin Trials* 2002; 3:361-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12407485>
11. Winters MA, Bosch RJ, Albrecht MA, Katzenstein DA. Clinical impact of the M184V mutation on switching to didanosine or maintaining lamivudine treatment in nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis* 2003; 188: 537-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=12898440>

Лексива® — см. Фосампренавир.

Лопинавир

Лопинавир — относительно хорошо переносимый ИП и очень эффективный препарат для резервных схем терапии, поскольку активен даже при устойчивости к другим ИП. Преимущества Калетры® в качестве компонента стартовых схем перед другими усиленными ИП пока не доказаны. Недостатки — выраженная гиперлипидемия (возможно, более тяжелая, чем при лечении другими ИП). Как и при лечении другими ИП существует риск липодистрофии и различных лекарственных взаимодействий.

Торговое название: Калетра®.

Капсулы, содержащие 133,3 мг лопинавира и 33,3 мг ритонавира; флакон 180 штук.

Раствор для приема внутрь 160 мл, содержит 80 мг лопинавира и 20 мг ритонавира в 1 мл.

Хранить в холодильнике.

Группа: ингибитор протеазы.

Производитель: Abbott.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Дозы для приема внутрь: 3 капсулы 2 раза в сутки или 5 мл раствора 2 раза в сутки во время еды.

При приеме эфавиренза или невирапина дозу лопинавира необходимо повысить до 4 капсул 2 раза в сутки или 6,5 мл раствора 2 раза в сутки. Требуется измерять концентрацию препарата в крови.

Побочные эффекты: в основном, диарея, тошнота, дислипидемия. Реже: головная боль, повышенная активность печеночных аминотрансфераз.

Примечания и предосторожности: Препарат взаимодействует со многими другими лекарственными средствами. Противопоказаны любые препараты, в метаболизме которых участвуют ферменты CYP3A или CYP2D6: флекаинид, пропafenон, астемизол, терфенадин, алкалоиды спорыньи, цизаприд, пимозид, мидазолам, триазолам.

Рифампицин и препараты зверобоя снижают эффективность лопинавира.

Со следующими препаратами лопинавир сочетают с осторожностью: ловастатин и симвастатин (риск миопатии, рабдомиолиза), карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и силденафил (риск артериальной гипотонии), амиодарон, варфарин, лидокаин, трициклические антидепрессанты, хинидин, циклоспорин, такролимус.

У пациентов с нарушенной функцией печени, особенно с сопутствующим гепатитом В или С или с выраженным увеличением активности печеночных аминотрансфераз нужно проследить за сывороточную концентрацию препарата.

Если лопинавир назначается вместе с диданозином, диданозин следует принимать за 1 ч до приема лопинавира или через 2 часа после него.

Раствор лопинавира содержит этанол, поэтому при лечении им противопоказаны дисульфирам и метронидазол.

Пероральные контрацептивы могут быть не эффективными, требуются дополнительные меры контрацепции.

При совместном лечении рифабутином дозу последнего снижают на 75% (до 150 мг/сут через день).

Может потребоваться повышение дозы метадона.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=116>

Литература

1. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1143-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915005>
2. Cvetkovic R, Goa K. Lopinavir/Ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2003; 63: 769-802. <http://amedeo.com/lit.php?id=12662125>
3. Delaugerre C, Teglas JP, Treluyer JM, et al. Predictive factors of virologic success in HIV-1-infected children treated with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37: 1269-1275. <http://amedeo.com/lit.php?id=15385734>
4. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis* 2004; 189: 265-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=14722892>
5. Eyer-Silva WA, Neves-Motta R, Pinto JF, Morais-De-Sa CA. Inflammatory oedema associated with lopinavir-including HAART regimens in advanced HIV-1 infection: report of 3 cases. *AIDS* 2002; 16: 673-4.
6. Gutierrez F, Padilla S, Masia M, Navarro A, Gallego J, Hernandez I et al. Changes in body fat composition after 1 year of salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens and its relationship with lopinavir plasma concentrations. *Antivir Ther* 2004; 9: 105-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040542>
7. Gutierrez F, Padilla S, Navarro A, et al. Lopinavir Plasma Concentrations and Changes in Lipid Levels During Salvage Therapy with Lopinavir/Ritonavir-Containing Regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 594-600. <http://amedeo.com/lit.php?id=12902803>
8. Hicks C, King MS, Gulick RM, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients: 4 year follow-up study. *AIDS* 2004; 18: 775-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15075512>
9. Kempf DJ, King MS, Bernstein B, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis* 2004; 189: 51-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=14702153>
10. Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. *AIDS* 2002; 16: 797-8.
11. la Porte CJ, Wasmuth JC, Schneider K, Rockstroh JK, Burger DM. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy; pharmacokinetics, tolerability and efficacy. *AIDS* 2003; 17: 1700-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=12853756>
12. Loutfy MR, Raboud JM, Walmsley SL, et al. Predictive value of HIV-1 protease genotype and virtual phenotype on the virological response to lopinavir/ritonavir-containing salvage regimens. *Antivir Ther* 2004; 9: 595-602. <http://amedeo.com/lit.php?id=15456091>
13. Martinez E, Domingo P, Galindo MJ, et al. Risk of metabolic abnormalities in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy that contains lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1017-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=15034836>
14. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 476-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=12905130>
15. Molla A, Mo H, Vasavanonda S, et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2249-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=12069982>
16. Raguin G, Chene G, Morand-Joubert L, et al. Salvage therapy with amprenavir, lopinavir and ritonavir 200 mg/d or 400 mg/d in HIV-infected patients in virological failure. *Antivir Ther* 2004; 9: 615-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=15456093>
17. Rollet F, Nazal EM, Chauvelot-Moachon L, et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e174-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=14689363>
18. Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. *AIDS* 2003; 17: 1258-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=12819531>
19. Stephan C, Hentig N, Kourbeti I, et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir. *AIDS* 2004; 18: 503-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090803>
20. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002; 346: 2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

Мавид® — см. Кларитромицин.

Мукобутин® — см. Рифабутин.

Невирапин

Невирапин — широко используемый ННИОТ, который успешно применяется для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. Как и для других ННИОТ, единичной мутации достаточно, чтобы к препарату возникла выраженная устойчивость. Невирапин позволяет упростить схемы ВААРТ, не потеряв при этом их эффективности. Для профилактики аллергических реакций, обязательно начинать лечение с вводной схемы.

Он подолгу хорошо переносится и не вызывает выраженных нарушений липидного профиля. Основной недостаток, помимо развития устойчивости, — это гепатотоксичность в первые месяцы лечения (см. ниже).

Торговое название: Вирамун®.

Таблетки 200 мг; суспензия 50 мг/5 мл.

Группа: ННИОТ.

Производитель: Boehringer Ingelheim.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза для приема внутрь: 1 таблетка 2 раза в сутки. Лечение невирапином всегда начинают с вводной схемы: по 1 таблетке в сутки в течение первых двух недель. При этом вероятность сыпи снижается. При возобновлении лечения невирапином после перерыва, если до этого препарат переносился хорошо, вводная схема не обязательна. У невирапина большой период полувыведения, поэтому при смене схемы ВААРТ невирапин нужно отменить за 3 дня до назначения заменяющего его препарата, чтобы избежать развития устойчивости. Невирапин можно принимать натощак или с пищей.

Побочные эффекты: Главные: гепатотоксичность, сыпь. Реже возникают лихорадка, тошнота, сонливость, головная боль, миалгия. Они могут появляться как на фоне сыпи или гепатотоксичности, так и сами по себе. Часто повышена активность γ -глутамилтрансферазы.

Гепатотоксичность развивается у 15% пациентов, ее критерий — активность печеночных аминотрансфераз, превышающая верхнюю границу нормы в 3 и более раза; половина случаев приходится на первые 3 месяца лечения. Чтобы не пропустить поражение печени, в первые 2 месяца лечения биохимические показатели функции печени следует определять каждые 2 недели, в дальнейшем — раз в месяц. В случае гепатотоксичности лечение прекращают до восстановления исходных показателей функции печени. Возобновляют лечение с дозы 200 мг/сут. Повышают дозу до 200 мг 2 раза в сутки только после длительного наблюдения. Если активность ферментов печени повышается снова, невирапин отменяют и в дальнейшем не назначают. Подробную информацию можно найти в интернете на сайте Европейского агентства по оценке качества медицинской продукции (ЕМЕА): <http://hiv.net/link.php?id=120>.

Сыпь, нередко с зудом, обычно появляется в первые 6 недель лечения. Можно назначить антигистаминные средства, если не затронуты слизистые и активность аминотрансфераз в норме. При зуде эффективны препараты для местного применения. При тяжелой сыпи невирапин отменяют; можно назначить глюкокортикоиды, например преднизолон 1 мг/кг в течение 3-5 сут. Невирапин отменяют и при появлении других общих симптомов (лихорадки, конъюнктивита, миалгии, артралгии, недомогания). Если сыпь появляется в первые 2 недели лечения, дозу препарата не увеличивают до полного разрешения сыпи. Профилактическое назначение глюкокортикоидов не рекомендуется.

Примечания и предосторожности: При нарушении функции печени препарат применяют с осторожностью (следят за уровнем препарата в плазме).

Нельзя назначать невирапин одновременно с рифампицином, кетоконазолом, препаратами зверобоя, пероральными контрацептивами.

Азолы: из противогрибковых средств следует применять флуконазол.

При лечении невирапином требуется коррекция доз следующих препаратов:

- лопинавир: дозу Калетры иногда приходится повышать до 4 капсул 2 раза в сутки (следить за уровнем препарата в плазме);
- индинавир: повысить дозу до 1000 мг 3 раза в сутки;
- метадон: при появлении симптомов абстиненции может потребоваться повышение дозы.

При длительном применении невирапин не токсичен, в частности, обычно сохраняется благоприятный липидный профиль. При длительном лечении почти всегда повышена активность

γ-глутамилтрансферазы, допустимы показатели до 150 МЕ/л. Для постконтактной профилактики невирапин не применяют.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=121>

Литература

1. Back D, Gibbons S, Khoo S. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34 Suppl 1: S8-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14562853>
2. Bonjoch A, Miralles C, Miranda J, et al. Efficacy of three NRTIs (Trizivir) or two NRTIs (Combivir) plus nevirapine as simplified strategies in HIV-1 infected patients with viral suppression : SimplifyHAART study. Abstract H-562, 44th ICAAC 2004, Washington.
3. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat Injection drug users. Clin Infect Dis 2001; 33. <http://amedeo.com/lit.php?id=11568856>
4. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. AIDS 2001; 15:1269-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426071>
5. De Maat MM, Ter Heine R, Van Gorp EC, Mulder JW, Mairuhu AT, Beijnen JH. Case series of acute hepatitis in a non-selected group of HIV-infected patients on nevirapine-containing antiretroviral treatment. AIDS 2003; 17: 2209-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523278>
6. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. AIDS 2001; 15:1843-1848. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579247>
7. Ferrer E, Santamarina E, Domingo P, et al. Nevirapine-containing regimens in HIV-infected naive patients with CD4 cell counts of 200 cells/microl or less. AIDS 2004; 18: 1727-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15280785>
8. Gil P, de Gorgolas M, Estrada V, et al. Long-term efficacy and safety of protease inhibitor switching to nevirapine in HIV-infected patients with undetectable virus load. Clin Infect Dis 2004; 39: 1024-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472856>
9. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002; 16: 290-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807315>
10. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. N Engl J Med 2004; 351: 217-28. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247338>
11. Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2004; 38: e66-72. Epub 2004 Mar 29. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095233>
12. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczak D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. N Engl J Med 2003; 349: 1036-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12968087>
13. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001; 15: 1261-1268. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426070>
14. Parienti JJ, Massari V, Descamps D, et al. Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004; 38: 1311-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15127346>
15. Plana M, Ferrer E, Martinez C, et al. Immune restoration in HIV-positive, antiretroviral-naive patients after 1 year of zidovudine/lamivudine plus nelfinavir or nevirapine. Antivir Ther 2004; 9: 197-204. <http://amedeo.com/lit.php?id=15134181>
16. Rey D, L'Heritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. Clin Infect Dis 2002; 34: 418-419.
17. Sinkala M, Stout JP, Vermund SH, Goldenberg RL, Stringer JS. Zambian women's attitudes toward mass nevirapine therapy to prevent perinatal transmission of HIV. Lancet 2001; 358: 1611-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11716891>
18. Suzuki K, Kaufmann GR, Mukaide M, et al. Novel deletion of hiv type 1 reverse transcriptase residue 69 conferring selective high-level resistance to nevirapine. AIDS Res Hum Retroviruses 2001; 17: 1293-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11559430>
19. Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. AIDS 2001; 15: 2407-2414. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740191>
20. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004; 363: 1253-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=15094269>
21. Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. AIDS 2001; 15: 2423-2429. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740193>

Нейпоген® — см. Г-КСФ.

Нелфинавир

Нелфинавир относительно хорошо переносится и хорошо изучен, однако немного уступает в активности усиленным ИП. Схема на основе нелфинавира менее активна, чем схемы на основе ННИОТ. К основным недостаткам препарата относятся необходимость приема большого числа таблеток, а также частый побочный эффект — диарея.

С появлением капсул по 625 мг появилась возможность снизить число таблеток до 2 штук 2 раза в сутки, однако эти капсулы еще не везде доступны.

Торговое название: Вирасепт®.

Таблетки 250 мг; порошок для приема внутрь 50 мг/г, 144 г.

Группа: ингибитор протеазы.

Производители: Hoffmann-La Roche, Pfizer.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза для приема внутрь: 1250 мг 2 раза в сутки или 750 мг 3 раза в сутки во время еды.

Побочные эффекты: Диарея (часто); метеоризм и тошнота; липодистрофия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе.

Примечания и предосторожности: нелфинавир несовместим с рифампицином, пероральными контрацептивами, астемизолом, терфенадином, цизапридом, триазололом, алкалоидами спорыньи, симвастатином, ловастатином, препаратами зверобоя.

При лечении рифабутином доза последнего составляет 150 мг в сутки, дозу нелфинавира повышают до 1000 мг 3 раза в сутки.

Метадон: при появлении симптомов абстиненции дозу метадона можно повысить.

Силденафил: максимальная доза 25 мг/ 48 ч.

Нелфинавир следует принимать во время еды. При диарее обычно эффективен лоперамид в дозе 2 мг после каждого акта дефекации, максимальная суточная доза 16 мг.

Усиление ритонавиром не рекомендуется, поскольку уровни препаратов почти не меняются.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=118>

Литература

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. N Engl J Med 2001; 345: 398-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
2. Burger D, Hugen P, Reiss P, F et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. AIDS 2003; 17: 1157-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=12819517>
3. DiCenzo R, Forrest A, Fischl MA, et al. Pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir in treatment-naïve, human immunodeficiency virus-infected subjects. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 918-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=14982784>
4. Ford J, Cornforth D, Hoggard PG, et al. Intracellular and plasma pharmacokinetics of nelfinavir and M8 in HIV-infected patients: relationship with P-glycoprotein expression. Antivir Ther 2004; 9: 77-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040539>
5. Gathe JC Jr, Iye P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. AIDS 2004; 18: 1529-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=15238771>
6. Grossman Z, Paxinos EE, Averbuch D, et al. Mutation D30N is not preferentially selected by human immunodeficiency virus type 1 subtype C in the development of resistance to nelfinavir. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2159-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=15155216>
7. Hennessy M, Clarke S, Spiers JP, et al. Intracellular accumulation of nelfinavir and its relationship to P-glycoprotein expression and function in HIV-infected patients. Antivir Ther 2004; 9: 115-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040543>
8. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, et al. A randomized trial comparing initial HAART regimens of nelfinavir/nevirapine and ritonavir/saquinavir in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Antivir Ther 2003; 8: 595-602. <http://amedeo.com/lit.php?id=14760893>
9. Resch W, Ziermann R, Parkin N, Gamarnik A, Swanstrom R. Nelfinavir-resistant, amprenavir-hypersusceptible strains of HIV type 1 carrying an n88s mutation in protease have reduced infectivity, reduced replication capacity. J Virol 2002; 76: 8659-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=12163585>
10. Walsmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002; 346: 2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

Норвир® — см. Ритонавир.

Пегасис® — см. Интерферон.

Пегинтерферон® — см. Интерферон.

Пентакаринат® — см. Пентамидин.

Пентамидин

Торговое название: Пентакаринат®.

Флаконы по 300 мг.

Группа: антимикробное средство.

Производители: Aventis, GlaxoSmithKline.

Показания: лечение и вторичная профилактика пневмоцистной пневмонии, если тримето-прим/сульфаметоксазол противопоказан (гиперчувствительность, устойчивость).

Доза: лечение: 200-300 мг Пентакарината® в/в в течение 5 сут (4 мг/кг), затем снизить дозу вдвое. В очень легких случаях можно назначать ингаляции по 300 мг/сут. При почечной недостаточности и клиренсе креатинина 50-10 мл/мин: 4 мг/кг каждые 24-36 ч; при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин: 4 мг/кг каждые 48 ч.

Профилактика: ингаляции 300 мг 1-2 раза в месяц.

Побочные эффекты: часто при в/в введении: тошнота, рвота, металлический вкус во рту; нефротоксичность (повышается уровень креатинина на второй неделе лечения) вплоть до почечной недостаточности. Гипо- или гипергликемия (может появиться даже спустя месяцы после окончания лечения), острая артериальная гипотония, аритмия, панкреатит. Лейкопения и тромбоцитопения.

Ингаляции могут вызвать кашель, редко — астму.

Примечания и предосторожности:

Ингаляции: пентамидин как аэрозоль противопоказан при бронхиальной астме и лечении бета-адреноблокаторами. При поражении легких ингаляции могут быть не эффективны. В некоторых случаях перед ингаляцией желательны бета-адреномиметики.

Инфузии: необходима осторожность в отношении почечной и печеночной недостаточности, артериальной гипер- и гипотензии, гипергликемии, цитопении. Обязательно адекватное поступление электролитов и жидкости. Нельзя назначать вместе с другими нефротоксичными препаратами (в том числе аминогликозидами, амфотерицином В, фоскарнетом). До, во время и после инфузии больной должен лежать на спине (опасность артериальной гипотонии). Пентамидин следует вводить медленно, в течение 2 часов и более. Ежедневно определять АМК, сывороточный уровень креатинина, анализ крови, уровень глюкозы натощак, анализ мочи, сывороточные уровни электролитов; раз в неделю — уровень билирубина, ЩФ, аминотрансфераз.

Литература

- Cardoso JS, Mota-Miranda A, Conde C, et al. Inhalatory pentamidine therapy and the duration of the QT interval in HIV-infected patients. *Int J Cardiol* 1997, 59: 285-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9183045>
- Chan M, Lee-Pack LR, Favell K, Chan CK. Acute pulmonary effects of three nebulizers for administering aerosol pentamidine: comparison of Parineb to Fisonex and Respigard II. *J Aerosol Med* 1996, 9: 521-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10163666>
- Girgis I, Gualberti J, Langan L, et al. A prospective study of the effect of I.V. pentamidine therapy on ventricular arrhythmias and QTc prolongation in HIV-infected patients. *Chest* 1997, 112: 646-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=9315796>
- O'Brien JG, Dong BJ, Coleman RL, Gee L, Balano KB. A 5-year retrospective review of adverse drug reactions and their risk factors in HIV-infected patients who were receiving intravenous pentamidine therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997, 24: 854-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9142782>
- Tabet SR, Krone MR, Hooton TM, Koutsy LA, Holmes KK. Bacterial infections in adult patients hospitalized with AIDS: case-control study of prophylactic efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine. *Int J STD AIDS* 1997, 8: 563-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9292345>
- Warnock AC, Rimland D. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone, and pentamidine in the prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Pharmacotherapy* 1996, 16: 1030-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8947975>
- Wei CC, Pack LL, Chan CK. Effects of long-term aerosol pentamidine for *Pneumocystis carinii* prophylaxis on pulmonary function. *Chest* 1998, 114: 742-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9743160>

Пириметамин

Торговое название: Дараприм®.

Таблетка 25 мг.

Производитель: GlaxoSmithKline.

Показания: профилактика и лечение церебрального токсоплазмоза. Профилактика пневмоцистной пневмонии.

Доза: лечение токсоплазмоза: Дараприм® 2 таблетки по 25 мг 2 раза в сут (в течение 3 сут, затем снизить дозу вдвое) плюс фолиат кальция (Лейковорин®) 1 таблетка 15 мг через день плюс сульфадiazин, клиндамицин или атоваквон (препарат второго ряда).

Профилактика пневмоцистной пневмонии в сочетании с дапсоном: Дараприм® 2 таблетки по 25 мг в неделю плюс Дапсон® 1 таблетка 50 мг 1 раз в сутки плюс Лейковорин® 2 таблетки по 15 мг в неделю.

Побочные эффекты: тошнота, схваткообразные боли в животе, рвота, диарея, лейкопения, анемия, тромбоцитопения. Редко — эпилептические припадки, тремор, атаксия.

Примечания и предосторожности: пириметамин противопоказан при мегалобластной анемии, вызванной дефицитом фолиевой кислоты. Осторожно назначать больным с эпилептическими припадками, почечной недостаточностью, бронхиальной астмой и недостаточностью Г-6-ФД. Для снижения риска угне-

тения кроветворения все больные, принимающие пириметамин, должны получать фолиат кальция. В первое время анализ крови следует повторять раз в неделю.

Информация о препарате (Великобритания):

<http://hiv.net/link.php?id=124>

Литература

1. Chene G, Morlat P, Leport C, et al. Intention-to-treat vs. on-treatment analyses of clinical trial data: experience from a study of pyrimethamine in the primary prophylaxis of toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Control Clin Trials* 1998, 19: 233-48. <http://amedeo.com/lit.php?id=9620807>
2. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1243-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11941551>
3. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS* 2001, 15: 583-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11316995>
4. Payen MC, De Wit S, Sommereijns B, Clumeck N. A controlled trial of dapsone versus pyrimethamine-sulfadoxine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in patients with AIDS. *Biomed Pharmacother* 1997, 51: 439-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=9863502>
5. Podzamczar D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19: 89-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10746493>
6. Schurmann D, Bergmann F, Albrecht H, et al. Twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine effectively prevents *Pneumocystis carinii* pneumonia relapse and toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *J Infect* 2001, 42: 8-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=11243747>
7. Schurmann D, Bergmann F, Albrecht H, et al. Effectiveness of twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine as primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in patients with advanced HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002, 21: 353-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=12072919>
8. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42: 1346-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9624473>

Пролейкин® — см. Интерлейкин-2.

Ребетол® — см. Рибавирин.

Рескриптор® — см. Делавердин.

Ретровир® — см. Зидовудин.

Реатаз® — см. Атазанавир.

Рибавирин

Торговое название: Копегус® (Roche), таблетки 200 мг.

Ребетол® (Essex), капсулы 200 мг.

Группа: противовирусное средство.

Показания: хронический гепатит С (только в комбинации с интерфероном).

Доза: суточная доза при массе тела < 65 кг — 800 мг, при массе тела 65-85 кг — 1000 мг, при массе тела > 85 кг — 1200 мг. Капсулы следует разделить на 2 приема в сутки и принимать во время еды. Длительность лечения зависит от генотипа вируса и ответа на лечение.

Побочные эффекты: самый частый побочный эффект — гемолитическая анемия; реже — желудочно-кишечные нарушения, головная боль и слабость. Изредка (в комбинации с НИОТ): лактацидоз, панкреатит.

Примечания и предосторожности: рибавирин противопоказан при тяжелой ИБС, почечной недостаточности, декомпенсированном циррозе печени, гемоглобинопатии. Он также противопоказан беременным; из-за тератогенного действия при лечении рибавирином требуются надежные методы контрацепции.

При уровне гемоглобина < 10 г% или снижении уровня гемоглобина более чем на 2 г% требуется снижение дозы до 600-800 мг/сут; можно назначить эритропоэтин.

При уровне гемоглобина < 8,5 г% отменить рибавирин.

Избегать сочетания с другими препаратами, угнетающими кроветворение.

В сочетании с другими аналогами нуклеозидов рибавирин может вызвать лактацидоз. Риск наиболее высок в сочетании с диданозином, однако осторожность необходима и при лечении другими НИОТ.

Рибавирин может усиливать депрессию, вызванную эфавирензем.

В начале лечения раз в 2 недели, а затем 1 раз в месяц следует проводить анализ крови, определять активность АсАТ, АлАТ, амилазы и липазы. При появлении неспецифических симптомов измерить уровень лактата в крови.

Источники информации в интернете (США):

Копергус®: <http://hiv.net/link.php?id=197>

Ребетол®: <http://hiv.net/link.php?id=126>

Литература

- Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. *AIDS Read* 2003; 13: 344-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12889452>
- Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282352>
- De Luca A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Ammassari A, Marasca G, Tumbarello M et al. Liver fibrosis stage predicts early treatment outcomes with peginterferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 1602-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15238782>
- Farel C, Suzman DL, McLaughlin M, et al. Serious ophthalmic pathology compromising vision in HCV/HIV co-infected patients treated with peginterferon alpha-2b and ribavirin. *AIDS* 2004; 18: 1805-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15316341>
- Hepatitis Resource Network Clinical Trials Group. Daily Versus Thrice-Weekly Interferon Alfa-2b Plus Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Persons: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 464-472. <http://amedeo.com/lit.php?id=15021311>
- Keating G, Curran M. Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus ribavirin: a review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2003; 63: 701-730. <http://amedeo.com/lit.php?id=12656650>
- Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18: F27-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=15316335>
- Landau A, Batisse DP, van Huyen JPD, et al. Efficacy and safety of combination therapy with interferon- α 2b and ribavirin for chronic Hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2000; 14: 838-844. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839592>
- Landau A, Batisse D, Piketty C, et al. Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alpha2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2001; 15: 2149-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=11684934>
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=11583749>
- Moreno A, Quereda C, Moreno L, Perez-Elias MJ, Muriel A, Casado JL et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther* 2004; 9: 133-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040545>
- Moreno L, Quereda C, Moreno A, et al. Pegylated interferon alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 67-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090831>
- Myers RP, Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Mehri D, Poynard T. Pegylated interferon alpha 2b and ribavirin in HIV/hepatitis C virus-co-infected non-responders and relapsers to IFN-based therapy. *AIDS* 2004; 18: 75-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090832>
- Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, et al. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 1023-1028. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700452>
- Plosker GL, Keating GM. Peginterferon-alpha-2a (40kD) Plus Ribavirin : A Review of its Use in Hepatitis C Virus and HIV Co-infection. *Drugs* 2004; 64: 2823-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=15563253>
- Sauleda S, Juarez A, Esteban JI, et al. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology* 2001; 34: 1035-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11679976>
- Soriano V, Nunez M, Camino N, et al. Hepatitis C virus-RNA clearance in HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. *Antivir Ther* 2004; 9: 505-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15456081>
- Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282351>

Ритонавир

Из-за желудочно-кишечных побочных эффектов в терапевтических дозах ритонавир плохо переносится и потому используется редко. Однако в качестве усилителя других ИП ритонавир нашел самое широкое применение. При этом он используется в низких дозах и переносится нормально. При лечении ритонавиrom необходимо учитывать многочисленные лекарственные взаимодействия.

Торговое название: Норвир®.

Мягкие желатиновые капсулы, 100 мг.

Раствор для приема внутрь, 80 мг/мл.

Группа: ингибитор протеазы.

Производитель: Abbott.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза для приема внутрь:

Доза ритонавира в качестве самостоятельного препарата (используется редко):

600 мг 2 раза в сутки (дозу повышают постепенно в течение 2 недель: в первые двое суток доза составляет 300 мг 2 раза в сутки, на 3-5-ые сутки — 400 мг 2 раза в сутки, с 6-х по 13-ые сутки — 500 мг 2 раза в сутки).

Оптимальное использование ритонавира — это применение его в качестве усилителя других ИП. Дозы:

- с саквинавиром (Фортоваза® или Инвираза®):
ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки + саквинавир, 1000 мг 2 раза в сутки,
или ритонавир, 400 мг 2 раза в сутки + саквинавир, 400 мг 2 раза в сутки,
- с индинавиром (Криксиван®):
ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки + индинавир, 800 мг 2 раза в сутки,
или ритонавир, 400 мг 2 раза в сутки + индинавир, 400 мг 2 раза в сутки,
- с ампренавиром (Агенераза®):
ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки + ампренавир, 600 мг 2 раза в сутки,
или ритонавир, 200 мг 1 раз в сут + ампренавир, 1200 мг 1 раз в сутки,
- с лопинавиром: см. Лопинавир, комбинированный препарат Калетра;
- с атазанавиром (Реатаз®):
ритонавир, 100 мг 1 раз в сутки + атазанавир 300 мг 1 раз в сутки.
- с фосампренавиром:
ритонавир 200 мг 1 раз в сутки + фосампренавир 1400 мг 1 раз в сутки (схема с приемом препарата 1 раз в сутки не подходит для больных, уже получавших АРТ),
или ритонавир 100 мг 2 раза в сут + фосампренавир 700 мг 2 раза в сут.

Побочные эффекты: при приеме ритонавира в терапевтических дозах (600 мг 2 раза в сут) часто появляются тошнота, рвота, диарея, головная боль, парестезия в околоротовой области, ощущения покалывания в руках и ногах. Отмечено повышение активности печеночных аминотрансфераз и γ -глутамилтрансферазы, часто возникают выраженная дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, редко — сахарный диабет. При длительном лечении возможна липодистрофия.

Примечания и предосторожности: Даже низкие дозы ритонавира-усилителя могут вызвать многочисленные лекарственные взаимодействия. При лечении ритонавиром противопоказаны рифампицин, амиодарон, астемизол, бепридил, терфенадин, энкаинид, флекаинид, цизаприд, триазолам, алкалоиды спорыньи, симвастатин, ловастатин, хинидин, препараты зверобоя, силденафил.

Следующие препараты можно сочетать с ритонавиром с осторожностью (нужно следить за концентрацией ритонавира и — желательно — сочетаемых с ним препаратов): метадон, иммунодепрессанты (циклопорин, такролимус), макролиды (эритромицин, кларитромицин), глюкокортикоиды, антагонисты кальция, трициклические антидепрессанты, прочие антидепрессанты (флуоксетин, сертралин, пароксетин), нейролептики (галоперидол, рисперидон, тиоридазин), противогрибковые средства (кетоконазол, итраконазол), карбамазепин, толбутамид, рифабутин, теofilлин, варфарин.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=31>

Литература

1. Boyd MA, Aarnoutse RE, Ruxrungtham K, Stek Jr M, Van Heeswijk RP, Lange JM et al. Pharmacokinetics of Indinavir/Ritonavir (800/100 mg) in Combination With Efavirenz (600 mg) in HIV-1-Infected Subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 134-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14526202>
2. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
3. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1143-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11915005>
4. Cooper CL, van Heeswijk RP, Gallicano K, Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1585-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=12802760>
5. Duval X, Lamotte C, Race E, et al. amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 570-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796381>
6. Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 1529-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=15238771>
7. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:654-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=9056009>
8. Moreno S, Podzamczar D, Blazquez R, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. *AIDS* 2001; 15: 1185-7.
9. Pardo Rey C, Yebra M, Borralló M, Vega A, Ramos A, Montero MC. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e72-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942422>

10. Spiegel M, Schmidauer C, Kampf A, Sarletti M, Poewe W. Cerebral ergotism under treatment with ergotamine and ritonavir. *Neurology* 2001, 57:743-4.
11. Wasmuth JC, la Porte CJ, Schneider K, Burger DM, Rockstroh JK. Comparison of two reduced-dose regimens of indinavir (600 mg vs 400 mg twice daily) and ritonavir (100 mg twice daily) in healthy volunteers (COREDIR). *Antivir Ther* 2004; 9: 213-20.
<http://amedeo.com/lit.php?id=15134183>

Рифабутин

Торговое название: Мукобутин®.

Капсулы 150 мг.

Группа: антимикробное средство.

Производитель: Pharmacia.

Показания: инфекции, вызванные *Mycobacterium avium complex* (в комбинации с двумя другими препаратами, обычно этамбутолом и азитромицином).

Побочные эффекты: Тошнота, рвота, повышение активности печеночных ферментов, желтуха. Увеит обычно при дозе > 300 мг/сут и сопутствующем лечении кларитромицином или флуконазолом. Красное окрашивание мочи, кожи и биологических жидкостей (следует предупредить об этом пациента).

Доза: 300 мг рифабутина в сутки (+ азитромицин + этамбутол).

При почечной недостаточности с клиренсом креатинина < 30 мл/мин дозу снижают на 50%.

Коррекция дозы при приеме антиретровирусных средств:

Препарат	Рекомендации
Атазанавир/р*	Рифабутин 150 мг через день или 3 раза в неделю
Фосампрена-вир/р	Рифабутин 150 мг через день или 3 раза в неделю
Индинавир/р*	Рифабутин 150 мг через день или 3 раза в неделю
Лопинавир/р*	Рифабутин 150 мг через день или 3 раза в неделю
Саквинавир/р*	Рифабутин 150 мг через день или 3 раза в неделю
Типранавир/р*	Можно назначить рифабутин 150 мг через день или 3 раза в неделю. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы
Нелфинавир	Нелфинавир 1000 мг 3 раза в сутки или 1250 мг 2 раза в сут + рифабутин 150 мг 1 раз в сутки
Делавирдин	Рифабутин противопоказан
Эфавиренз	Рифабутин 450 - 600 мг 1 раз в сутки
Невирапин	Стандартная доза

* /р = усиление ритонавиром.

Примечания и предосторожности: рифабутин противопоказан при установленной гиперчувствительности к рифабутину и рифампицину, а также при тромбоцитопении и тяжелом нарушении функции печени.

Рифабутин снижает эффективность следующих препаратов: анальгетиков, антикоагулянтов, глюкокортикоидов, циклоспорина, препаратов наперстянки (кроме дигоксина), дапсона, пероральных сахаропонижающих средств, пероральных контрацептивов, наркотических анальгетиков, фенитоина и хинидина.

Эритромицин, кетоконазол, итраконазол, флуконазол и кларитромицин могут повышать уровни рифабутина.

Антациды следует принимать не ранее, чем через 3 часа после рифабутина.

Проводить анализ крови и определять активность ферментов печени нужно сначала раз в 2 недели, затем раз в месяц.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=129>

Литература

1. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of Mycobacterium avium complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 2000; 181: 1289-97. <http://amedeo.com/lit.php?id=10762562>
2. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated mycobacterium avium complex disease. Clin Infect Dis 2003; 37: 1234-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=14557969>
3. Centers for Disease Control. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR 2000; 49: 185-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11795500>
4. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. Arch Intern Med 2002; 162: 985-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=11996607>
5. Gallicano K, Khaliq Y, Carignan G, Tseng A, Walmsley S, Cameron DW. A pharmacokinetic study of intermittent rifabutin dosing with a combination of zidovudine and zalcitabine in patients infected with HIV. Clin Pharmacol Ther 2001; 70: 149-58. <http://amedeo.com/lit.php?id=11503009>
6. Gatti G, Papa P, Torre D, et al. Population pharmacokinetics of rifabutin in HIV-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2017-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=9687400>
7. Gioulekas J, Hall A. Uveitis associated with rifabutin therapy. Aust N Z J Ophthalmol 1995; 23: 319-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11980079>
8. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with Mycobacterium avium complex. Clin Infect Dis 1999; 28: 1080-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10452638>
9. Hafner R, Bethel J, Standiford HC, et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and azithromycin. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1572-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11302832>
10. Jordan MK, Polis MA, Kelly G, et al. Effects of fluconazole and clarithromycin on rifabutin and 25-O-desacetyl-rifabutin pharmacokinetics. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2170-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=10898693>

11. Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, et al. Use of rifabutin with protease inhibitors for HIV-infected patients with tuberculosis. Clin Infect Dis 2000; 30: 779-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=10816148>
12. Pulik M, Genet P, Leturdu F, Lionnet F, Louvel D, Touahri T. Rifabutin prophylaxis against Mycobacterium avium complex infections in HIV-infected patients: impact on the incidence of campylobacteriosis. AIDS Patient Care STDS 1999; 13: 467-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=10800525>

Рифампицин

Группа: противотуберкулезное средство.

Производители: несколько компаний.

Показания: туберкулез.

Доза: 600 мг/сут (при массе тела > 50 кг) или 450 мг/сут (при массе тела < 50 кг). Лучше принимать утром натощак.

Побочные эффекты: токсический гепатит (до 20% случаев), холестатические изменения. Красное окрашивание мочи и других биологических жидкостей (предупредить пациента). Мягкие контактные линзы могут необратимо окраситься в красный цвет. Часто аллергические реакции. Желудочно-кишечные нарушения, в частности тошнота, рвота, диарея.

Примечания и предосторожности: с осторожностью назначать больным с хроническими заболеваниями печени. Отменить рифампицин, если активность АлАТ > 100 ед/л или повысился уровень билирубина (после нормализации показателей, можно осторожно возобновить лечение препаратом, постепенно повышая дозу), а также если у больного развилась тяжелая персистирующая диарея (псевдомембранозный колит).

Не следует назначать рифампицин, если необходима АРТ с ННИОТ или ИП.

Рифампицин повышает метаболизм различных препаратов и снижает их эффективность. К ним относятся атоваквон, варфарин, барбитураты, бензодиазепины, бета-блокаторы, кларитромицин, контрацептивы, глюкокортикоиды, пероральные сахаропонижающие средства, циклоспорин, дапсон, доксициклин, эритромицин, галоперидол, кетоконазол, метадон, фенитоин, теофиллин, триметоприм, верапамил.

Нельзя сочетать с кетоконазолом и вориконазолом.

Антациды, опиаты и холиноблокаторы снижают биодоступность рифампицина при приеме внутрь при одновременном приеме, поэтому рифампицин следует принимать за несколько часов до этих препаратов.

Противопоказан беременным.

Раз в 2 недели следует проводить анализ крови и определять биохимические показатели функции печени.

Литература

1. Chiu J, Nussbaum J, Bozzette S, et al. Treatment of disseminated Mycobacterium avium complex infection in AIDS with amikacin, ethambutol, rifampin, and ciprofloxacin. Ann Intern Med 1990; 113: 358-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=2382918>
2. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. Arch Intern Med 2002; 162:985-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=11996607>
3. Gordin FM, Cohn DL, Matts JP, Chaisson RE, O'Brien RJ. Hepatotoxicity of rifampin and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons: is it different than in HIV-uninfected persons? Clin Infect Dis 2004; 39: 561-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15356822>
4. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, et al. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4473-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15504887>
5. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with HIV infection. N Engl J Med 1999; 340:367-73.
6. Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA, Brosen K, Gerstoft J, Pedersen C. Pharmacokinetic interaction between rifampin and the combination of indinavir and low-dose zidovudine in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2004; 38: 426-9. Epub 2004 Jan 12. <http://amedeo.com/lit.php?id=14727216>
7. la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1553-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=15105105>
8. Patel A, Patel K, Patel J, Shah N, Patel B, Rani S. Safety and Antiretroviral Effectiveness of Concomitant Use of Rifampicin and Efavirenz for Antiretroviral-Naive Patients in India Who Are Coinfected With Tuberculosis and HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 37: 1166-1169. <http://amedeo.com/lit.php?id=15319677>
9. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28: 450-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=11744833>
10. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996; 335: 377-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=8676931>

Роферон — см. Интерферон.

Саквинавир

Саквинавир — первый ингибитор протеазы, лицензированный для лечения ВИЧ-инфекции в 1995 г. Обычно он хорошо переносится, за исключением желудочно-кишечных нарушений, и не вызывает тяжелых ранних побочных эффектов. Почти всегда он используется с низкими дозами ритонавира, все чаще из комбинаций саквинавир/ритонавир отдают предпочтение Инвиразе. В 2005 г. были одобрены покрытые оболочкой таблетки по 500 мг, благодаря этому число таблеток удалось снизить с 10 до 2 таблеток 2 раза в сутки вместе со 100 мг ритонавира (Инвираз/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в сут).

Торговое название: Инвираз[®], Фортоваза[®].

Инвираз[®] твердые капсулы 200 мг.

Инвираз[®] таблетки, покрытые оболочкой 500 мг.

Фортоваза[®] мягкие капсулы 200 мг.

Группа: ингибитор протеазы.

Производитель: Hoffmann-La Roche.

Показания: ВИЧ-1-инфекция.

Доза для приема внутрь: Фортоваза[®] или Инвираз[®]: 1000 мг 2 раза в сут плюс 100 мг ритонавир 2 раза в сут.

Инвиразу следует назначать только в комбинации с ритонавиром и другими антиретровирусными препаратами.

Без усиления ритонавиром можно применять только Фортовазу: 1200 мг 3 раза в сутки (6 капсул 3 раза в сутки).

Побочные эффекты: Преобладают желудочно-кишечные нарушения: диарея, тошнота, неприятные ощущения в животе, диспепсия; лабораторные нарушения: изолированное повышение активности КФК, снижение или повышение уровня глюкозы, повышение активности аминотрансфераз, нейтропения. Как и другие ИП, при длительном лечении саквинавир может вызывать липодистрофию, дислипидемию и нарушение толерантности к глюкозе.

Примечания и предосторожности: Саквинавир нельзя сочетать с рифампицином, астемизолом, терфенадином, пимозидом, цизапридом, амиодароном, пропафеноном (угрожающие жизни нарушения ритма сердца), мидазоламом, триазоломом (риск усиления и продления снотворного эффекта, угнетения дыхания), алкалоидами спорыньи (например, эрготамином, дигидроэрготамином, эргоновином, метилэргонином — риск острой токсичности алкалоидов спорыньи), симвастатином, ловастатином (повышается риск миопатии и рабдомиолиза).

Саквинавир следует принимать в течение 2 ч после еды.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=132>

Литература

1. Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady-State Pharmacokinetics of Saquinavir Hard-Gel/Ritonavir/Fosamprenavir in HIV-1-Infected Patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 37: 1376-1384. <http://amedeo.com/lit.php?id=15483467>
2. Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Pharmacokinetics of once-daily saquinavir/ritonavir in HIV-infected subjects: comparison with the standard twice-daily regimen. Antivir Ther 2004; 9: 423-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15259905>
3. Boffito M, Kurowski M, Kruse G, et al. Atazanavir enhances saquinavir hard-gel concentrations in a ritonavir-boosted once-daily regimen. AIDS 2004; 18: 1291-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15362661>
4. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. AIDS 1999; 13: 213-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202827>
5. Cardiello PG, Monhaphol T, Mahanontharit A, et al. Brief report: pharmacokinetics of once-daily saquinavir hard-gelatin capsules and saquinavir soft-gelatin capsules boosted with ritonavir in hiv-1-infected subjects. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32: 375-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12640194>
6. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). AIDS 1999; 13: F53-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357371>
7. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998; 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>
8. Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV type 1-infected patients: the MaxCmin1 trial. J Infect Dis 2003; 188: 635-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=12934178>
9. Ford J, Boffito M, Wildfire A, et al. Intracellular and plasma pharmacokinetics of saquinavir-ritonavir, administered at 1,600/100 milligrams once daily in human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2388-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=15215085>

10. Haas DW, Zala C, Schrader S, et al. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *AIDS* 2003; 17: 1339-1349. <http://amedeo.com/lit.php?id=12799555>
11. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, et al. A randomized trial comparing initial HAART regimens of nelfinavir/nevirapine and ritonavir/saquinavir in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2003; 8: 595-602. <http://amedeo.com/lit.php?id=14760893>
12. la Porte CJ, Wasmuth JC, Schneider K, Rockstroh JK, Burger DM. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy; pharmacokinetics, tolerability and efficacy. *AIDS* 2003; 17: 1700-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=12853756>
13. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 234-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740713>
14. Plosker G, Scott L. Saquinavir: A Review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. *Drugs* 2003; 63: 1299-1324. <http://amedeo.com/lit.php?id=12790697>
15. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000; 20:295-307.
16. Trout H, Mentre F, Panhard X, Kodjo A, Escut L, Pernet P et al. Enhanced saquinavir exposure in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with diarrhea and/or wasting syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 538-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=14742207>

Семпера® — см. Итраконазол.

Собелин® — см. Клиндамицин.

Ставудин (d4T)

Ставудин, как и зидовудин, является аналогом тимидина. Препарат хорошо переносится; долгое время был важной альтернативой зидовудину. В последнее время отношение к ставудину стало более осторожным из-за его митохондриальной токсичности (липоатрофия, лактацидоз, периферическая нейропатия), особенно в комбинации с диданозином.

Капсулы пролонгированного действия для однократного приема в сутки были одобрены в 2002 г., однако из-за трудностей с их производством были в конце 2004 г. еще не доступны.

Торговое название: Зерит®.

Капсулы 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг. Раствор 1 мг/мл.

Группа: НИОТ.

Производитель: Bristol-Myers Squibb.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза для приема внутрь:

при массе тела ≥ 60 кг: 40 мг 2 раза в сутки

при массе тела < 60 кг: 30 мг 2 раза в сутки.

Дозы ставудина при почечной недостаточности:

Масса тела	Клиренс креатинина 26-50 мл/мин	Клиренс креатинина менее 26 мл/мин (включая пациентов на диализе)*
< 60 кг	15 мг 2 раза в сутки	15 мг 1 раз в сутки
≥ 60 кг	20 мг 2 раза в сутки	20 мг 1 раз в сутки

* Пациенты на гемодиализе должны принимать ставудин после диализа и в то же время суток в дни без диализа.

Побочные эффекты: периферическая нейропатия, ее риск особенно высок при сочетании ставудина с диданозином (до 24% случаев). По данным нескольких исследований, ставудин чаще чем другие НИОТ вызывает липоатрофию, но реже, чем зидовудин — диарею, тошноту, рвоту, головную боль. Редкий, но угрожающий жизни побочный эффект — лактацидоз — в большинстве случаев развивается при комбинации ставудина с диданозином, особенно у беременных. Другие побочные эффекты: жировая дистрофия печени, панкреатит.

Примечания и предосторожности: Ставудин нельзя назначать вместе с зидовудином.

Ставудин противопоказан больным с периферической нейропатией.

По возможности следует избегать сочетания с другими нейротоксичными препаратами (зальцитабином, этамбутолом, цисплатином, изониазидом, винкристином и т.д.).

Ставудин следует принимать натощак, также разрешается его чем-нибудь заесть. При появлении симптомов периферической нейропатии препарат отменяют.

Литература

1. Becher F, Pruvost AG, Schlemmer DD, et al. Significant levels of intracellular stavudine triphosphate are found in HIV-infected zidovudine-treated patients. *AIDS* 2003; 17: 555-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=12598776>
2. Domingo P, Labarga P, Palacios R, Guerra MF, Terron JA, Elias MJ et al. Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results. *AIDS* 2004; 18: 1475-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15199328>
3. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 191-201. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249568>
4. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS* 2003; 17: 2045-2052. <http://amedeo.com/lit.php?id=14502007>
5. John M, McKinnon EJ, James IR, et al. randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combination/abacavir to prevent or reverse lipodystrophy in hiv-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 29-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792352>
6. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Efficacy of zidovudine compared to Stavudine, both in combination with lamivudine and indinavir, in HIV-infected nucleoside-experienced patients with no prior exposure to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1906-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=12019107>
7. McComsey GA, Ward DJ, Hesselthaler SM, et al. Improvement in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 263-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=14699460>
8. Rey D, L'Heritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 418-419.
9. Rongkavilit C, Thaitumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nelfinavir in HIV-exposed neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3585-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11709344>
10. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 180-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249567>
11. Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP. Miller Fisher variant of Guillain-Barre syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: e131-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12746793>
12. Suleiman JM, Lu B, Enejosa J, Cheng A. Improvement in lipid parameters associated with substitution of stavudine (d4T) to tenofovir DF (TDF) in HIV-infected patients participating in GS 903. Abstract H-158, 44th ICAAC 2004, Washington.
13. van der Valk M, Casula M, Weverlingz GJ, et al. Prevalence of lipodystrophy and mitochondrial DNA content of blood and subcutaneous fat in HIV-1-infected patients randomly allocated to zidovudine- or stavudine-based therapy. *Antivir Ther* 2004; 9: 385-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=15259901>
14. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=15094269>
15. Yogev R, Lee S, Wiznia A, et al. Stavudine, nevirapine and ritonavir in stable antiretroviral therapy- experienced children with HIV infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 119-125. <http://amedeo.com/lit.php?id=11840078>

Стокрин® — см. Эфавиренз.

Сульфадиазин

Группа: сульфаниламид, антимикробное средство.

Показания: лечение и профилактика церебрального токсоплазмоза (только в комбинации с пириметамином).

Доза: для лечения 2-3 таблетки по 500 мг 1 раз в сутки (суточная доза 4-6 г). Для профилактики снизить дозу вдвое (500 мг 1 раз в сутки).

При почечной недостаточности и клиренсе креатинина 50-10 мл/мин: снизить дозу вдвое. При клиренсе креатинина менее 10 мл/мин: снизить дозу втрое.

Побочные эффекты: очень часто аллергия с зудом, лихорадкой, крапивницей (нередко приходится отменять препарат). Редко: синдром Стивенса-Джонсона. Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота, диарея. Нарушения функции почек: почечная недостаточность, кристаллурия, нефролитиаз до 7% случаев. Анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Повышение активности печеночных ферментов.

Примечания и предосторожности: сульфадиазин противопоказан при гиперчувствительности к сульфаниламидам и аллергии к сахаропонижающим средствам — производным сульфанилмочевины, ацетазоламиду или тиазидным диуретикам; также при недостаточности Г-6-ФД, почечной недостаточности и тяжелом нарушении функции или заболевании печени (например, при остром гепатите); а также при беременности и кормлении грудью.

Сульфадиазин может повышать уровни пероральных сахаропонижающих средств, антикоагулянтов, фенитоина.

Одновременный прием антацидов снижает всасывание сульфадиазина (интервал между приемами должен составлять 1-2 ч).

Обеспечить достаточный прием жидкости (не менее 2 л в сутки).

В начале лечения не реже раза в неделю проводить анализ крови, определять активность АлАТ, креатинин и АМК.

Регулярно проводить анализ мочи. При кристаллурии провести ощелачивание мочи.

Литература

1. Caumes E, Bocquet H, Guernonprez G, et al. Adverse cutaneous reactions to pyrimethamine/sulfadiazine and pyrimethamine/clindamycin in patients with AIDS and toxoplasmic encephalitis. Clin Infect Dis 1995, 21: 656-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8527561>
2. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. Clin Infect Dis 2002, 34: 1243-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11941551>
3. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992, 116: 33-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=1727093>
4. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996, 22: 268-75. <http://amedeo.com/lit.php?id=8838183>
5. Molina JM, Belenfant X, Doco-Leconte T, et al. Sulfadiazine-induced crystalluria in AIDS patients with toxoplasma encephalitis. AIDS 1991, 5: 587-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=1863412>
6. Podzamczar D, Miro JM, Bolao F, et al. Twice-weekly maintenance therapy with sulfadiazine-pyrimethamine to prevent recurrent toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Ann Intern Med 1995, 123: 175-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=7598298>

Сустива® — см. Эфавиренз.

T-20 — см. Энфувиртид.

Тенофовир

Полное название препарата — Тенофовир DF, так как это препарат-предшественник ациклического нуклеотидного аналога тенофовира. Препарат обладает хорошей биодоступностью при приеме внутрь. Он активен также против вируса гепатита В. Тенофовир хорошо переносится и, по-видимому, мало токсичен для митохондрий. Однако следует иметь в виду ряд взаимодействий (особенно с препаратами для однократного приема в сутки, такими как диданозин и атазанавир), а также слабую эффективность схем с тремя НИОТ. Применять с осторожностью при заболеваниях почек. Некоторые авторы, считают сочетание с диданозином безопасным.

Торговое название: Вирид®.

Таблетки 300 мг.

Группа: нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы.

Производитель: Gilead.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза для приема внутрь: 300 мг в сутки, принимать во время еды.

Коррекция дозы при почечной недостаточности:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза
30-49	300 мг каждые 2 дня
15-29	300 мг 2 раза в неделю
Больные на гемодиализе	300 мг 1 раз в неделю или после полного 12-часового диализа

Побочные эффекты: В целом препарат хорошо переносится. В редких случаях повышается активность печеночных ферментов. Описаны случаи почечной недостаточности, в частности синдром Фанкони, нарушение проксимальноканального транспорта. У больных с почечной недостаточностью тенофовир не назначают, или снижают дозу.

Пока не известно, приводит ли долговременное лечение тенофовиром к снижению плотности костной ткани (исследования на животных показали, что плотность костной ткани снижалась, когда дозы тенофовира в 30 раз превышали терапевтические).

Примечания и предосторожности: На фоне тенофовира может повышаться сывороточная концентрация других препаратов, которые выводятся путем активной канальцевой секреции: цидофовира, ацикловира, валацикловира, ганцикловира, валганцикловира.

Сочетать тенофовир с диданозином следует с осторожностью: тенофовир увеличивает $C_{\max}$ и AUC диданозина на 28 и 44%, соответственно. Из-за риска панкреатита дозу диданозина следует снизить до 250 мг. Тенофовир следует принимать за 2 ч до приема диданозина или через 1 ч после.

Атазанавир и лопинавир повышают уровни тенофовира.

Крупные контролируемые испытания тенофовира у беременных еще не закончены. В исследованиях на обезьянах тенофовир был эффективен в профилактике передачи вируса иммунодефицита обезьян, однако вызывал нарушения роста.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=134>

Литература

1. Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, Molina JM. Ninety-six-week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfecting with HIV-1 and wild-type hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1062-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472862>
2. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2733-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11557462>
3. Chapman T, McGavin J, Noble S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Drugs* 2003; 63: 1597-608. <http://amedeo.com/lit.php?id=12887265>
4. Dando TM, Wagstaff AJ. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. *Drugs* 2004; 64: 2075-82 <http://amedeo.com/lit.php?id=15341498>
5. Domingo P, Labarga P, Palacios R, et al. Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results. *AIDS* 2004; 18: 1475-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15199328>
6. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 944-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=13130407>
7. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 191-201. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249568>
8. Gazzard B, DeJesus E, Campo R, et al. The combination of tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) has significantly greater response vs fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV in antiretroviral naïve patients: a 24 week preliminary analysis. Abstract H1137c, 44th ICAAC 2004, Washington.
9. Guo Y, Fung HB. Fatal lactic acidosis associated with coadministration of didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1089-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=15338857>
10. Hoogewerf M, Regez RM, Schouten WE, Weigel HM, Frissen PH, Brinkman K. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. *Lancet* 2003; 362: 1979-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=14683659>
11. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004; 18: 1074-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096814>
12. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1070-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12684922>
13. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004; 364: 65-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234858>
14. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing Didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1082-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12684925>
15. Negro E, Molto J, Burger D, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS* 2004; 18: 459-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090798>
16. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 269-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15076241>
17. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, et al. tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis b in HIV/hepatitis b virus-coinfecting individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis* 2002; 186: 1844-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12447773>
18. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e41-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12884188>
19. Squires K, Pozniak AL, Pierone G Jr, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 313-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=12965939>
20. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, Vincent I, Gerard L, Calvez V et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2091-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15155205>

Типранавир

Типранавир — первый непептидный ИП. Он обладает хорошей активностью против большинства штаммов ВИЧ, устойчивых к другим ИП.

Торговое название: Аптивус®.

Капсулы 250 мг.

Группа: Непептидный ингибитор протеазы ВИЧ (НПИП).

Производитель: Boehringer Ingelheim.

Показания: Комбинированное лечение ВИЧ-инфекции у взрослых с признаками репликации вируса, которые принимали до этого множество других АРВ препаратов или имеют штаммы ВИЧ, устойчивые ко многим ингибиторам протеазы.

Доза для приема внутрь: типранавир более эффективен, когда назначается вместе с 200 мг ритонавира. Одобренная усиленная схема включает 500 мг типранавира и 200 мг ритонавира (оба препарата принимать 2 раза в сутки) и другие АРВ препараты.

Противопоказания: умеренные и тяжелые нарушения функции печени (класс В или С по Чайлду-Пью). Нельзя сочетать с рифампицином и делавирдином.

Побочные эффекты: диарея, тошнота, рвота, головная боль, боль в животе. Сыпь. Повышение активности аминотрансфераз, амилазы, уровней холестерина и триглицеридов. Редко: головокружение, слабость, депрессия, бессонница.

Примечания и предосторожности: Антациды снижают уровень типранавира на 30%; рифампицин — на 80%.

Типранавир снижает уровни лопинавира, саквинавира и ампренавира. Поэтому схемы с двумя из перечисленных ИП сегодня не применяются.

Типранавир содержит сульфаниламидный компонент, поэтому применять у больных с аллергией к сульфаниламидам его следует с осторожностью.

У больных гепатитом В или С повышен риск гепатотоксичности, поэтому им показан лабораторный мониторинг: перед лечением и во время него нужно следить за биохимическими показателями функции печени.

Типранавир противопоказан при умеренной и тяжелой печеночной недостаточности. При лечении типранавиром/ритонавиром отмечены случаи гепатита, декомпенсации печеночной недостаточности и смертельный исход.

Диданозин следует принимать отдельно от типранавира с интервалом в несколько часов.

Закрытые флаконы следует хранить в холодильнике; открытые можно хранить при комнатной температуре и использовать в течение 60 дней.

Литература

1. Hicks C. RESIST-1: a phase 3, randomized, controlled, open-label, multicenter trial comparing tipranavir/ritonavir to an optimized comparator protease inhibitor/r regimen in antiretroviral experienced patients: 24 week data. Abstract H-1137a, 44th ICAAC 2004, Washington.
2. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000, 14:1943-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>
3. Plosker G, Figgitt D. Tipranavir. Drugs 2003; 63: 1611-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12887268>
4. Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir in multiple PI-failure patients (BI 1182.2). Abstract 562, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13757.htm>
5. Wang Y, Daenzer W, Wood R, et al. The safety, efficacy and viral dynamics analysis of tipranavir, a new-generation PI, in a phase II study in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Abstract 673, 7th CROI, San Francisco, USA. <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/673.htm>
6. Yeni P. Tipranavir: a protease inhibitor from a new class with distinct antiviral activity. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34 Suppl 1: S91-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=14562864>

Тризивир®

Тризивир — это комбинированный препарат, содержащий зидовудин, ламивудин и абакавир. Он часто используется для упрощения схем ВААРТ.

Недостаток Тризивира в том, что он, по-видимому, не столь эффективен как «разнородные» комбинации из препаратов разных групп. Он может подойти больным с проблемами в соблюдении назначений, а также больным с большим числом сопутствующих препаратов и риском лекарственных взаимодействий (противотуберкулезные средства, производные кумарина).

Торговое название: Тризивир.

Таблетки, содержащие 150 мг ламивудина, 300 мг зидовудина и 300 мг абакавира.

Группа: НИОТ.

Производитель: GlaxoSmithKline.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза для приема внутрь: 1 таблетка 2 раза в сутки. При почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин) необходимо корректировать дозы ламивудина и зидовудина, поэтому вместо комбинированных используют отдельные препараты.

Побочные эффекты: Преобладают желудочно-кишечные нарушения (см. информацию по компонентам). Возможны реакции гиперчувствительности на абакавир (см. Абакавир). Возможно усиление токсичности для митохондрий.

Примечания и предосторожности: Для своевременного выявления реакций гиперчувствительности (см. Абакавир) нужно внимательно наблюдать за пациентом. См. также информацию по отдельным препаратам.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=51>

Литература

1. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2004; 350:1850-1861. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115831>
2. Hicks C. RESIST-1: a phase 3, randomized, controlled, open-label, multicenter trial comparing tipranavir/ritonavir to an optimized comparator protease inhibitor/r regimen in antiretroviral experienced patients: 24 week data. Abstract H-1137a, 44th ICAAC 2004, Washington.
3. Ibbotson T, Perry C. Lamivudine/Zidovudine/Abacavir: triple combination tablet. Drugs 2003; 63: 1089-98. <http://amedeo.com/lit.php?id=12749741>
4. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naïve, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. Clin Infect Dis 2002; 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797179>
5. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Infect Dis 2002; 185: 1251-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>
6. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. JAMA 2001; 285: 1155-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>

Триметоприм/сульфаметоксазол (котримоксазол)

Группа: антимикробное средство.

Производители: несколько разных компаний.

Показания: профилактика и лечение пневмоцистной пневмонии. Профилактика и лечение (препарат резерва) церебрального токсоплазмоза.

Дозы: профилактика пневмоцистной пневмонии: 80/400 мг 1 раз в сутки или 160/800 мг 3 раза в неделю. Лечение пневмоцистной пневмонии: 5 мг/кг (по триметоприму) внутрь или в/в каждые 8 ч в течение 21 сут, обычно 5-6 ампул по 80/400 мг каждые 8 ч. Профилактика токсоплазмоза: 1 таблетка (160/800 мг) 1 раз в сутки.

При нарушенной функции почек: при клиренсе креатинина 15-50 мл/мин снизить дозу вдвое, при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин триметоприм/сульфаметоксазол противопоказан.

Побочные эффекты: аллергия. При в/в введении высоких доз: угнетение кроветворения (анемия, нейтропения), а также тошнота, рвота, головная боль, повышение активности аминотрансфераз.

При легкой аллергической сыпи лечение можно продолжить. В остальных случаях обычно можно провести десенсибилизацию.

Примечания и предосторожности: с осторожностью применять при аллергии к сульфаниламидам. Для десенсибилизации можно использовать детскую суспензию для приема внутрь: постепенно повышать дозу препарата в течение 6 дней с 12,5, 25, 37,5, 50 и 75-100% от 480 мг (доза в таблетке) (подробности см. ниже: Leoung 2001).

ТМП/СМК может повышать уровни антикоагулянтов и фенитоина и снижать эффективность пероральных контрацептивов.

Литература

1. Arasteh K, Heise W, L'age M. Treatment of mild to moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia with cotrimoxazole versus pentamidine aerosol. *Med Klin* 1990, 85 Suppl 2:260-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=2197535>
2. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced HIV. *N Engl J Med* 1995, 332:693-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7854375>
3. DiRienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, et al. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:89-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=11839141>
4. Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 1342-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15362670>
5. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 1999, 29:775-783. <http://amedeo.com/lit.php?id=10589887>
6. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in HIV-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis* 2001, 184:992-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11574913>
7. Martin JN, Rose DA, Hadley WK, et al. Emergence of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in the AIDS Era. *J Infect Dis* 1999, 180:1809-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=10558935>
8. Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *ACTG 268. J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 24:337-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=11015150>
9. Toma E, Thorne A, Singer J, et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). *Clin Infect Dis* 1998, 27:524-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=9770152>

Трувада®

Трувада® — это комбинированный препарат, содержащий 300 мг тенофовира и 200 мг эмтрицитабина. Он был лицензирован ЕМЕА в ноябре 2004 г. и появился на рынке в начале 2005 г. Общая переносимость хорошая. Ожидается, что Трувада станет компонентом многих схем ВААРТ с однократным приемом препаратов в сутки.

Группа: нуклеозидный и нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ).

Производитель: Gilead.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза для приема внутрь: 1 таблетка в сутки.

При клиренсе креатинина 30-49 мл/мин рекомендуется снизить дозу до 1 таблетки через день. При меньшем клиренсе креатинина Труваду назначать нельзя.

Побочные эффекты: см. раздел «Тенофовир».

Примечания и предосторожности: см. раздел «Тенофовир».

У ВИЧ-инфицированных с хроническим гепатитом С после отмены Трувады возможно обострение гепатита. В таких случаях рекомендуется клинический и лабораторный мониторинг в течение нескольких месяцев.

Всасывание Трувады не зависит от приема пищи.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=241>

Литература

1. Dando TM, Wagstaff AJ. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. *Drugs* 2004; 64: 2075-82 <http://amedeo.com/lit.php?id=15341498>
2. Gazzard B, DeJesus E, Campo R, et al. The combination of tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) has significantly greater response vs fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV in antiretroviral naive patients: a 24 week preliminary analysis. Abstract H1137c, 44th ICAAC 2004, Washington.
3. Molina JM, Gathe J, Lim JL, et al. Comprehensive resistance testing in antiretroviral naive patients treated with once-daily lopinavir/ritonavir plus tenofovir and emtricitabine: 48-week results from study 418. Abstract WePeB5701, XV Int AIDS Conf 2004, Bangkok.

Филграстим — см. Г-КСФ.

Флуконазол

Флуконазол — препарат выбора для лечения кандидоза при ВИЧ-инфекции и для вторичной профилактики криптококкоза. Используется при комбинированном лечении криптококкоза.

Торговое название: Дифлюкан®.

Капсулы 50 мг, 100 мг и 200 мг.

Раствор для приема внутрь, 50 мг/10 мл.

Порошок для приготовления суспензии 50 мг/5 мл.

Раствор для инфузии, флаконы по 100 мг, 200 мг и 400 мг.

Дифлюкан Дерм: капсулы 50 мг; раствор для приема внутрь 50 мг/10 мл.

Группа: противогрибковое средство.

Производитель: Pfizer.

Показания: кандидоз, криптококковый менингит, некоторые редкие микозы.

Дозы: кандидоз полости рта: 100 мг 1 раз в сутки внутрь; кандидозный эзофагит: 200 мг 1 раз в сутки в течение 7-10 сут. И в том, и другом случае первую дозу удвоить. При сохранении кандидоза более 10 сут можно повысить дозу (до 800 мг/сут).

Криптококковый менингит: начальная доза 400 мг/сут (в угрожающих жизни случаях до 800 мг/сут); по возможности сочетать с фторцитозиним и амфотерицином В. По завершении острого периода (обычно через 6 недель) — перейти на поддерживающую дозу 200 мг/сут.

Почечная недостаточность: при клиренсе креатинина 50-10 мл/мин снизить дозу вдвое, при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин — вчетверо.

Побочные эффекты: в целом препарат хорошо переносится, редко возникают желудочно-кишечные нарушения и повышение активности аминотрансфераз. При дозе более 400 мг/сут примерно в 10% случаев развивается обратимая алопеция.

Примечания и предосторожности: длительное лечение может вызвать развитие устойчивых штаммов *Candida*. Флуконазол не активен против *C. krusei* и *Aspergillus spp.* При инфекции, вызванной *C. glabrata*, требуются высокие дозы препарата (чувствительность возбудителя зависит от дозы). Концентрации флуконазола снижаются на фоне рифабутина и рифампицина. Флуконазол повышает уровни рифабутин (тошнота, нейтропения, увеит), атоваквона, кларитромицина, теофиллина, наркотических анальгетиков, производных кумарина, бензодиазепинов, циклоспорина, такролимуса, фенитоина, противосудорожных средств и зидовудина.

Таблетки хорошо всасываются, поэтому инфузии (стоят в 2-3 раза дороже) используют только при несоблюдении назначений, тяжелом поражении слизистых или нарушениях всасывания.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=94>.

Литература

1. Friesse G, Discher T, Fussle R, Schmalreck A, Lohmeyer J. Development of azole resistance during fluconazole maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal disease. *AIDS* 2001, 15:2344-5.
2. Perea S, Lopez-Ribot JL, Kirkpatrick WR, et al. Prevalence of molecular mechanisms of resistance to azole antifungal agents in *Candida albicans* strains displaying high-level fluconazole resistance isolated from HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 2676-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=11557454>
3. Vasquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among *Candida* species isolates recovered from HIV-infected women receiving fluconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1069-75. <http://amedeo.com/lit.php?id=11528582>
4. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 842-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472817>
5. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 248-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11751146>
6. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Brizendine E, Hafner R. Emergence of resistance to fluconazole as a cause of failure during treatment of histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1910-1913. <http://amedeo.com/lit.php?id=11692303>

Фортоваз® — см. саквинавир.

Фосампренавир

Фосампренавир (прежнее название GW433908) — кальцievoфосфатный эфир ампренавира. Он лучше растворяется и лучше всасывается, чем ампренавир, поэтому число таблеток, которое нужно принимать в

сутки, значительно ниже. В целом переносимость очень хорошая, у фосампренавира интересный профиль устойчивости и различные возможности дозировки (см. ниже).

Торговое название: США: Лексива[®], Европа: Телзир[®].

Капсулы 700 мг.

Группа: ингибитор протеазы.

Производитель: GlaxoSmithKline.

Показания: ВИЧ-инфекция (как у не принимавших ранее АРВ препараты, так и принимавших).

Дозы: суточные дозы для больных, которые ранее не принимали АРВ препаратов:

- 1400 мг 2 раза в сут (без ритонавира) = 2 таблетки 2 раза в сут;
- 1400 мг 1 раз в сутки + 200 мг ритонавира 1 раз в сутки = 4 таблетки 1 раз в сутки;
- 700 мг 2 раза в сут + 100 мг ритонавира 2 раза в сут = 2 таблетки 2 раза в сут.

Больным, которые уже принимали ИП, не рекомендуются схемы с однократным приемом препарата, поэтому у них используется следующая схема:

700 мг 2 раза в сут + 100 мг ритонавира 2 раза в сут (2 таблетки 2 раза в сут).

Фосампренавир можно принимать как во время еды, так и натощак.

Побочные эффекты: диарея, тошнота, рвота, головная боль, сыпь (до 20% случаев). Синдром Стивенса-Джонсона (< 1%).

Примечания и предосторожности: противопоказаны: цизаприд, пимозид, мидазолам, триазолам, алкалоиды спорыньи. Также противопоказаны флекаинид и пропafenон, если фосампренавир усилен ритонавиром. Возможны угрожающие жизни реакции при сочетании с амиодароном, лидокаином (системном введении), трициклическими антидепрессантами и хинидином (измерять концентрации).

Не назначать вместе с рифампицином (он снижает уровни ампренавира на 90%), делавирдином и препаратами зверобоя; с симвастатином, ловастатином, силденафилом, варденафилом назначать с осторожностью.

Карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин и дексаметазон могут снижать уровни ампренавира в плазме.

Эфавиренз значительно снижает уровни ампренавира (возможно, до клинически значимого уровня), но к фосампренавиру, усиленному ритонавиром, это не относится. Однако при приеме фосампренавира и ритонавира 1 раз в сутки, дозу ритонавира следует повысить на 100 мг: эфавиренз + 1400 мг фосампренавира 1 раз в сутки + 300 мг ритонавира 1 раз в сутки. При приеме 2 раза в сутки коррекция дозы ритонавира не требуется.

Рифабутин: снизить дозу рифабутина не менее чем вдвое. Если фосампренавир усилен ритонавиром, дозу рифабутина нужно снизить на 75% (вместо 300 мг/сут — 150 мг через день или 3 раза в неделю).

Кетоконазол, итраконазол: если доза > 400 мг/сут, можно снизить дозу кетоконазола и итраконазола. Если фосампренавир усилен ритонавиром, кетоконазол и итраконазол не рекомендуется назначать в дозах более 200 мг/сут.

Назначать с осторожностью больным с аллергией к сульфаниламидам.

Назначать с осторожностью при нарушении функции печени (может потребоваться снижение дозы). Данных о комбинации с ритонавиром в таких случаях нет.

Метадон: может потребоваться повышение дозы метадона.

Контрацепция: рекомендуется замена пероральным контрацептивам.

В комбинации с лопинавиром назначать с осторожностью — снижаются сывороточные уровни обоих препаратов.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=222>

Литература

1. Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady-state pharmacokinetics of saquinavir hard-gel/ritonavir/fosamprenavir in HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 37: 1376-1384. <http://amedeo.com/lit.php?id=15483467>
2. Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naïve patients with HIV infection. Drugs 2004; 64: 2101-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=15341507>

3. DeJesus E, LaMarca A, Sension M, Beltran C, Yeni P. The context study: efficacy and safety of GW433908/RTV in PI-experienced subjects with virological failure (24 week results). Abstract 178, 10th CROI 2003, Boston, USA. <http://retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=286>
4. Gathe JC Jr, Iye P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. AIDS 2004; 18: 1529-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=15238771>
5. Kashuba DM, Tierney C, Downey GF, et al. Combining GW433908 (Fosamprenavir, 908) with lopinavir/ritonavir (LPV/R) in HIV-1 infected adults results in substantial reductions in amprenavir (APV) and LPV concentrations: pharmacokinetic (PK) results from adult ACTG protocol A5143. Abstract 855, 43th ICAAC 2003, Chicago, USA.
6. MacManus S, Yates PJ, Elston RC, White S, Richards N, Snowden W. GW433908/ritonavir once daily in antiretroviral therapy-naive HIV-1 infected patients: absence of protease resistance at 48 weeks. AIDS 2004; 18:651-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090770>

Фоскавир® — см. фоскарнет.

Фоскарнет

Торговое название: Фоскавир®.

Флаконы 250 мл и 500 мл, 24 мг/мл.

Группа: противовирусное средство.

Производитель: AstraZeneca.

Показания: препарат резерва для активного лечения и поддерживающей терапии цитомегаловирусного ретинита. Тяжелые герпес и инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster, устойчивые к ацикловиру.

Доза: 90 мг/кг (вводить в/в в течение 2 ч и более) 2 раза в сут для активной терапии (2-3 недели) цитомегаловирусного ретинита; 90-120 мг/кг в/в в течение 2 ч 1 раз в сутки для поддерживающей терапии.

Герпес и инфекции, вызванные varicella-zoster: 60 мг/кг в/в 2 раза в сут в течение 2 недель.

Побочные эффекты: нефротоксичность, обычно обратима после отмены фоскарнета. Также часто развиваются электролитные нарушения (гипокальциемия, гипокалиемия). Реже: анемия, нейтропения, лихорадка, сыпь, головная боль, тошнота, рвота, диарея. Часто: болезненные язвы на половом члене (мыть после каждого мочеиспускания).

Примечания и предосторожности: необходим достаточный прием жидкости, не менее 2,5 л в сутки. Для профилактики гипокальциемии непосредственно перед инфузией фоскарнета вводить 1 ампулу 10% раствора кальция в 100 мл 5% раствора глюкозы. Ввести 500-1000 мл 5% раствора глюкозы до или после введения фоскарнета. Не смешивать растворы для инфузии.

В начале лечения: мониторинг Na, K, Ca, креатинина, анализ крови — не реже 3-х раз в неделю.

Не назначать одновременно с другими нефротоксичными препаратами.

При почечной недостаточности необходимо снизить дозу.

Литература

1. Breton G, Fillet AM, Katlama C, Bricaire F, Caumes E. Acyclovir-resistant herpes zoster in HIV-infected patients: results of foscarnet therapy. Clin Infect Dis 1998; 27: 1525-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9868672>
2. Cheung TW, Jayaweera DT, Pearce D, et al. Safety of oral versus intravenous hydration during induction therapy with intravenous foscarnet in AIDS patients with cytomegalovirus infections. Int J STD AIDS 2000; 11: 640-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11057934>
3. Chibo D, Mijch A, Doherty R, Birch C. Novel mutations in the thymidine kinase and DNA polymerase genes of acyclovir and foscarnet resistant herpes simplex viruses infecting an immunocompromised patient. J Clin Virol 2002; 25: 165-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12367650>
4. Javaly K, Wohlfeiler M, Kalayjian R, et al. Treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infections unresponsive to acyclovir with topical foscarnet cream in AIDS patients: a phase I/II study. J Acquir Immune Defic Syndr 1999; 21: 301-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10428108>
5. Salmon-Ceron D, Fillet AM, Aboulker JP, et al. Effect of a 14-day course of foscarnet on cytomegalovirus (CMV) blood markers in a randomized study of HIV-infected patients with persistent CMV viremia. Clin Infect Dis 1999; 28: 901-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10825058>
6. Schramm C, Schlaak JF, Galle PR. Rapid development of Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease after cessation of foscarnet therapy in an HIV-infected patient. Int J STD AIDS 2000; 11: 609-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997507>
7. Weinberg A, Jabs DA, Chou S, et al. Mutations Conferring Foscarnet Resistance in A Cohort of Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome and Cytomegalovirus Retinitis. J Infect Dis 2003; 187: 777-784. <http://amedeo.com/lit.php?id=12599051>
8. Zanetta G, Maurice-Esteva L, Mousson C, et al. Foscarnet-induced crystalline glomerulonephritis with nephrotic syndrome and acute renal failure after kidney transplantation. Transplantation 1999; 67: 1376-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10360595>

Хивид® — см. Зальцитабин.

Цидофовир

Торговое название: Вистид®.

Флаконы по 375 мг/5 мл.

Группа: противовирусное средство.

Производитель: Gilead.

Показания: Цитомегаловирусный ретинит у ВИЧ-инфицированных больных без нарушений функции почек; в основном применяется в случаях устойчивости или противопоказаний к ганцикловиру или фоскарнету. Применяется для лечения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, однако эффективность не доказана.

Доза: 5 мг/кг в/в 1 раз в неделю, с 21-го дня переходят на поддерживающую терапию — 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели. Необходим подробный план лечения (сопутствующие препараты, введение жидкости, и др.).

Побочные эффекты: почечная недостаточность ограничивает дозу. Протеинурия, повышение уровня креатинина. Описаны случаи острой почечной недостаточности после приема 1-2 доз цидофовира. Реже: нейтропения, одышка, алоpecia, снижение внутриглазного давления, иридоциклит, увеит.

Лихорадка, озноб, головная боль, сыпь, тошнота и рвота обычно бывают вызваны пробенецидом и проходят в течение 12 ч. Ослабить симптомы помогают прием препарата с пищей, жаропонижающие и противорвотные.

Примечания и предосторожности: при нормальной функции почек цидофовир следует назначать по следующей схеме:

За 3 ч до введения цидофовира	Пробенецид 2 г (4 таблетки по 500 мг)
За 3-1 ч до введения цидофовира	1000-2000 мл 0,9% раствора NaCl
В течение 2 ч	цидофовир в 500 мл 0,9% раствора NaCl в течение 1-2 ч. В это же время ввести 1000 мл 0,9 % раствора NaCl.
Через 4 ч от начала инфузии цидофовира	пробенецид 1 г (2 таблетки по 500 мг)
Через 10 ч от начала инфузии цидофовира	пробенецид 1 г (2 таблетки по 500 мг)

Если сывороточный уровень креатинина повышается более чем на 0,3 мг%, снизить дозу до 3 мг/кг. Если сывороточный уровень креатинина повышается более чем на 0,5 мг% от исходного — **отменить** цидофовир. Цидофовир абсолютно противопоказан при сывороточном уровне креатинина > 1,5 мг%, клиренсе креатинина < 55 мл/мин или протеинурии > 100 мг/дл.

Нефротоксичные препараты, такие как аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, пентамидин в/в и ванкомицин лучше не назначать, или отменять их не менее чем за 7 дней до начала лечения цидофовиром.

Необходимо введение жидкости. Для снижения нефротоксичности обязательно назначают пробенецид. Цидофовир можно использовать только как последнее средство.

Перед **каждым** введением цидофовира следует проверять функцию почек (сывороточный креатинин, электролиты, протеинурия) и анализ крови.

Пробенецид вступает в лекарственные взаимодействия с парацетамолем, ацикловиром, ингибиторами АПФ, аминосалициловой кислотой, барбитуратами, бензодиазепинами, буметанидом, клофибратом, метотрексатом, фамотидином, фуросемидом, НПВС и теофиллином.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=71>

Литература

1. Berenguer J, Mallolas J, and the Spanish Cidofovir Study Groupa. Intravenous cidofovir for compassionate use in AIDS Patients with cytomegalovirus retinitis. Clin Inf Dis 2000, 30: 182-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=10619750>
2. Cundy KC, Petty BG, Flaherty J, et al. Clinical pharmacokinetics of cidofovir in HIV-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 1995, 39:1247-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=7574510>
3. Jacobson MA, Wilson S, Stanley H, et al. Phase I study of combination therapy with intravenous cidofovir and oral ganciclovir for CMV retinitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1999, 28:528-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=10194072>
4. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. AIDS 2002, 16:1791-1797. <http://amedeo.com/lit.php?id=12218391>
5. Plosker GL, Noble S. Cidofovir: a review of its use in cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Drugs 1999, 58:325-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=10473024>

Эмтрива® — см. Эмтрицитабин.

Эмтрицитабин (FTC)

Эмтрицитабин — аналог цитидина, который хорошо переносится и по профилю устойчивости и биохимическим характеристикам близок к ламивудину, однако $T_{1/2}$ у него значительно больше. Препарат можно принимать 1 раз в сутки.

Торговое название: Эмтрива®.

Прежние названия: Ковирацил®; Трувада® (в комбинации с тенофовиром).

Твердые капсулы 200 мг; раствор 170 мл с концентрацией 10 мг/мл.

Группа: НИОТ.

Производитель: Gilead.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза: 200 мг 1 раз в сутки (раствор: рекомендуемая доза 240 мг = 24 мл).

Коррекция дозы при сниженном клиренсе креатинина:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза
30-49	200 мг раз в 2 дня
15-29	200 мг раз в 3 дня
> 14 или диализ	200 мг раз в 4 дня

Побочные эффекты: возникают редко: головная боль, тошнота, желудочно-кишечные нарушения. Возможна гиперпигментация.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=223>

Литература

1. Bang LM, Scott LJ. Emtricitabine: An antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs* 2003; 63: 2413-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=14609348>
2. Benson C, Quinn JB, Wakeford C, Moxham C, Rousseau F. Overview of the comparative effectiveness of triple combination therapy regimens of emtricitabine (FTC) and lamivudine (3TC) in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. XIV International AIDS Conference, Barcelona 2002. Abstract TuPeB4430. <http://hiv.net/link.php?id=91>
3. Dando TM, Wagstaff AJ. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. *Drugs* 2004; 64: 2075-82 <http://amedeo.com/lit.php?id=15341498>
4. Gazzard B, DeJesus E, Campo R, et al. The combination of tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) has significantly greater response vs fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV in antiretroviral naïve patients: a 24 week preliminary analysis. Abstract H1137c, 44th ICAAC 2004, Washington.
5. Hazen R, Lanier ER. Relative Anti-HIV-1 Efficacy of Lamivudine and Emtricitabine In Vitro Is Dependent on Cell Type. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 255-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12626884>
6. Rousseau FS, Wakeford C, Mommeja-Marin H, et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus Lamivudine short-term monotherapy in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1652-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=14639535>
7. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 180-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249567>
8. Wang LH, Wiznia AA, Rathore MH, et al. Pharmacokinetics and safety of single oral doses of emtricitabine in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 183-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=14693538>

Энфувиртид (Т-20)

Энфувиртид — это первый из новой группы антиретровирусных препаратов — ингибиторов проникновения. В США и Европе он был лицензирован в 2003 г. для лечения ВИЧ-1-инфекции у взрослых и детей старше 6 лет, которые получали не менее 1 препарата из каждой группы антиретровирусных препаратов (ИП, ННИОТ и НИОТ) и не могли продолжать лечение ими из-за непереносимости или неэффективности.

Препарат хорошо переносится, но доступен только в форме для инъекций. Этот препарат важен для резервных схем терапии.

Немаловажно: лечение стоит более 2000 евро в месяц. Энфувиртид удваивает стоимость ВААРТ.

Торговое название: Фузеон®.

Группа: ингибитор проникновения (ингибитор слияния).

Производитель: Hoffmann-La Roche.

Показания: Применяется в составе комбинированной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции в случаях, когда другие антиретровирусные препараты не могут подавить репликацию ВИЧ.

Доза: 90 мг подкожно 2 раза в сут.

Побочные эффекты: В целом хорошо переносится. Однако почти у всех больных возникает реакция в месте введения препарата: эритема, воспаление, уплотнение, сыпь (следует менять места инъекций). Воспаление может возникать в разных местах. В лицензионных исследованиях примерно 10% больных нуждались в периодическом применении анальгетиков или временами не могли заниматься повседневной деятельностью. Однако прекратили лечение только 3% больных.

По некоторым данным, на фоне энфувиртида повышается риск бактериальной пневмонии. Это особенно важно у больных с риском пневмонии (низкое число лимфоцитов CD4, высокая вирусная нагрузка, употребление инъекционных наркотиков, курение, легочные заболевания в анамнезе).

Реакции гиперчувствительности, сыпь, лихорадка, тошнота, озноб, артериальная гипотония, повышение активности печеночных аминотрансфераз (< 1 %).

Примечания и предосторожности: взаимодействия с другими препаратами не известны.

Места для инъекций: верхняя часть плеча, внутренняя часть бедра, живот. Следует менять места инъекций. Не вводить препарат в места с признаками воспаления после прежних инъекций. Не вводить препарат в участки с невусами, рубцами и повреждениями кожи.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=225>

Литература

1. Ball RA, Kinchelow T. Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 826-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=14576660>
2. Barretina J, Blanco J, Bonjoch A, Llano A, Clotet B, Este JA. Immunological and virological study of enfuvirtide-treated HIV-positive patients. AIDS 2004; 18: 1673-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=15280778>
3. Cervia JS, Smith MA. Enfuvirtide (T-20): a novel HIV type 1 fusion inhibitor. Clin Infect Dis 2003; 37: 1102-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523775>
4. Clotet B, Raffi F, Cooper D, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV-infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations. AIDS 2004; 18: 1137-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=15166529>
5. Dando TM, Perry CM. Enfuvirtide. Drugs 2003; 63: 2755-66 <http://amedeo.com/lit.php?id=14664654>
6. Hardy H, Skolnik PR. Enfuvirtide, a new fusion inhibitor for therapy of human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy 2004; 24: 198-211. <http://amedeo.com/lit.php?id=14998221>
7. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. Nat Med. 1998; 4:1302-1307. <http://amedeo.com/lit.php?id=9809555>
8. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America. N Engl J Med 2003; 348:2175-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12637625>
9. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med 2003; 348: 2186-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=12773645>

Эпивир® — см. Ламивудин.

Эремфат® — см. Рифампицин.

Эрипро® — см. Эритропоэтин.

Эритропоэтин

Торговое название: Эрипро®.

Ампулы 2000, 4000 и 10 000 МЕ/мл.

Группа: препарат для лечения анемии.

Производитель: Janssen-Cilag.

Показания: анемия при почечной недостаточности; анемия, вызванная лекарственными препаратами (в частности, зидовудином, рибавирином, цитостатиками) (клинически выраженная анемия; бессимптомная анемия — если гемоглобин менее 10-11 г% или гематокрит менее 33%, и уровень эндогенного эритропо-

этина менее 500 МЕ/мл). Примечание: обязательно исключить другие, более распространенные причины анемии, в частности дефицит железа.

Дозы: 100 МЕ/кг 1 раз в неделю подкожно до повышения гематокрита до 30-35%. Если через 6 недель лечения результатов нет, повысить дозу до 200 МЕ/кг/нед. Если через следующие 6 мес улучшения опять не наступит — отменить препарат. Если улучшение есть, обычно можно перейти на поддерживающую дозу 100-200 МЕ/кг. При гематокрите >40% или гемоглобине > 13 г% отметить препарат.

Побочные эффекты: гриппоподобные симптомы, особенно в начале лечения: головная боль, артралгия, астения, головокружение, слабость.

Примечания и предосторожности: эритропоэтин противопоказан при неконтролируемой артериальной гипертензии. Препарат стоит дорого и назначать его следует очень избирательно. До начала лечения следует исключить другие причины анемии, в том числе:

- дефицит витамина В12, фолиевой кислоты и железа; скрытые кровопотери, гематологические нарушения (талассемию, миелодисплазию);
- заболевания — критерии СПИДа, затрагивающие костный мозг: инфекцию, вызванную *Mycobacterium avium-intracellulare*, туберкулез, цитомегаловирусную инфекцию, злокачественную лимфому, саркому Капоши.

В первое время необходим тщательный мониторинг АД.

Подкожное введение Эрипро® **противопоказано** больным с хронической и терминальной почечной недостаточностью из-за риска иммунной эритробластопении (аплазии эритроидного ростка).

Эрипро® нужно хранить при температуре 2-8°C в оригинальной упаковке. Не замораживать.

Лекарственные взаимодействия: эритропоэтин может снижать эффективность гипотензивных средств. Сочетание с противосудорожными препаратами может привести к повышению судорожной готовности.

Циклоспорин А связывается с эритроцитами, поэтому если этот препарат назначается вместе с эритропоэтином, нужно следить на концентрацией в крови циклоспорина А.

Этамбутол

Группа: противотуберкулезное средство.

Производители: несколько различных компаний.

Показания: туберкулез; инфекции, вызванные *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Доза: 15-25 мг/кг (максимум 2 г) в сутки, обычно 3 таблетки по 400 мг 1 раз в сутки. Этамбутол следует назначать только в составе комбинированных схем терапии.

Снижение дозы при почечной недостаточности:

Клиренс креатинина	Доза
> 75 мл/мин	25 мг/кг
40-75 мл/мин	15 мг/кг
30-40 мл/мин	15 мг/кг через день
<30 мл/мин	Требуется измерение сывороточных концентраций *

*Сывороточные концентрации должны быть в пределах минимальной подавляющей концентрации (2-5 мкг/мл через 2-4 ч).

Побочные эффекты: этамбутол может вызвать неврит зрительного нерва и нарушения зрения (снижение остроты зрения, сужение полей зрения, потеря способности различать красный и зеленый цвета). Если препарат отменить сразу, зрение обычно восстанавливается.

Другие побочные эффекты: тошнота, рвота, боль в животе, головная боль, головокружение, зуд, артралгия, повышение в крови уровня мочевой кислоты (возможны приступы подагры), изменения биохимических показателей функции печени.

Примечания и предосторожности: этамбутол противопоказан при заболеваниях зрительного нерва в анамнезе.

Перед началом лечения и затем каждые 4 недели следует проводить офтальмологическое обследование (цветовосприятие, поля зрения, острота зрения). Если появляются нарушения зрения, во избежание атрофии зрительного нерва препарат нужно сразу отменить.

Больных следует предупреждать о возможных нарушениях зрения и необходимости срочного обращения к врачу в случае их появления.

Алюминия гидроксид снижает всасывание этамбутола; этамбутол нужно принимать не менее чем за час до антацида.

Раз в месяц следует определять биохимические показатели функции печени и уровень мочевой кислоты.

Литература

1. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996; 335:377-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=8676931>
2. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 1998; 27:1278-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=9827282>

Эфавиренз

Эфавиренз — широко используемый ННИОТ. Однако он оказывает многочисленные побочные действия на ЦНС (нарушения сна, утреннее головокружение, сонливость). К недостаткам (как и у других препаратов этого класса) относятся также лекарственные взаимодействия и перекрестная устойчивость.

Торговое название: Сутивиа®.

Капсулы: 50 мг, 100 мг, 200 мг, 600 мг.

Группа препаратов: ННИОТ.

Производители: Bristol-Myers Squibb, MSD.

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза для приема внутрь: 600 мг в сутки (3 капсулы по 200 мг 1 раз в сутки или 1 капсула 600 мг 1 раз в сутки), лучше принимать препарат перед сном.

Побочные эффекты: кошмарные сновидения, головокружение, сонливость, спутанность сознания, бессвязность мышления, нарушения концентрации внимания, бессонница, деперсонализация. Обычно эти нарушения через несколько недель проходят. В первые недели лечения возможна сыпь (появляется в 15% случаев), однако тяжелой — с образованием пузырей, отслойкой эпидермиса и образованием язв — бывает редко.

Возможно повышение активности печеночных ферментов, особенно γ -глутамилтрансферазы, а также гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.

Примечания и предосторожности: Эфавиренз противопоказан беременным.

Эфавиренз не совместим с алкалоидами спорыньи, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, терфенадином и триазоломом, а также пероральными контрацептивами.

Саквинавир и ампренавир можно сочетать с эфавирензем, только при условии их усиления ритонавиром (в противном случае сывороточные концентрации недостаточны).

Следующие препараты в сочетании с эфавирензем требуют коррекции доз:

- лопинавир: увеличить дозу лопинавира до 4 капсул 2 раза в сутки;
- усиленный атазанавир: увеличить дозу до 400 мг (атазанавир/ритонавир: 400/100); принимать с пищей;
- индинавир: увеличить дозу индинавира до 1000 мг 3 раза в сутки;
- рифабутин: увеличить дозу рифабутина до 450-600 мг в сутки;
- метадон: можно увеличить дозу метадона на 20-40%.

В случае замены эфавирензем ингибитора протеазы, рекомендуется в течение первой недели лечения эфавирензем продолжать прием ингибитора протеазы.

Эфавиренз не следует принимать с жирной пищей, так как при этом снижается его всасывание.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=88>

Литература

1. Aarnoutse RE, Brinkman K, Benetucci J, et al. Pharmacokinetics of indinavir/ritonavir (800/100 mg twice a day) combined with efavirenz in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 565-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090812>
2. Boffito M, Rossati A, Reynolds HE, et al. Undefined duration of opiate withdrawal induced by efavirenz in drug users with hiv infection and undergoing chronic methadone treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 341-2.
3. Boyd MA, Aarnoutse RE, Ruxrungtham K, et al. Pharmacokinetics of indinavir/ritonavir (800/100 mg) in combination with efavirenz (600 mg) in HIV-1-infected subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 134-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14526202>
4. Casado JL, Moreno A, Hertogs K, Dronda F, Moreno S. Extent and importance of cross-resistance to efavirenz after nevirapine failure. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 771-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167268>
5. Clotet B. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 244-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873073>
6. DiCenzo R, Forrest A, Squires KE, et al. Indinavir, efavirenz, and abacavir pharmacokinetics in HIV-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1929-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=12760869>
7. Estrada V, De Villar NG, Larrad MT, et al. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for HIV-infected patients with lipoatrophy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 69-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=12060877>
8. Fraaij PL, Neubert J, Bergshoeff AS, et al. Safety and efficacy of a NRTI-sparing HAART regimen of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *Antivir Ther* 2004; 9: 297-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15134193>
9. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002; 16: 299-300.
10. Gallego L, Barreiro P, del Rio R, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 430-2. Epub 2004 Jan 09. <http://amedeo.com/lit.php?id=14727217>
11. Ghosn J, Chaix ML, Peytavin G, Rey E, Bresson JL, Goujard C et al. Penetration of enfuvirtide, tenofovir, efavirenz, and protease inhibitors in the genital tract of HIV-1-infected men. *AIDS* 2004; 18: 1958-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=15353984>
12. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA 3rd et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004; 350: 1850-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115831>
13. Hsu A, Isaacson J, Brun S, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of lopinavir-ritonavir in combination with efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in extensively pretreated HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 350-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12499212>
14. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Efavirenz versus nevirapine in current clinical practice: a prospective, open-label observational study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 492-502. <http://amedeo.com/lit.php?id=15021314>
15. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1036-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12968087>
16. McComsey G, Bhumbra N, Ma JF, Rathore M, Alvarez A. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics* 2003; 111: e275-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12612284>
17. Mira JA, Lozano F, Santos J, et al. Gynaecomastia in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: association with efavirenz and didanosine treatment. *Antivir Ther* 2004; 9: 511-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15456082>
18. Parienti JJ, Massari V, Descamps D, et al. Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1311-6. Epub 2004 Apr 14. <http://amedeo.com/lit.php?id=15127346>
19. Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW, Albrecht MA, Katzenstein DA. Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. *AIDS* 2004; 18: 1781-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15316338>
20. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341:1865-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
21. van Leth F, Conway B, Laplume H, et al. Quality of life in patients treated with first-line antiretroviral therapy containing nevirapine and/or efavirenz. *Antivir Ther* 2004; 9: 721-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15535409>
22. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=15094269>
23. Winston A, Pozniak A, Smith N, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? *AIDS* 2004; 18: 572-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090815>

Калетра® — см. Лопинавир.

Келикс® — см. Доксорубин, липосомный.

29. Лекарственные взаимодействия

Лиони Мимкин, Лаура Дикинсон

Существует два вида лекарственных взаимодействий — фармакодинамические и фармакокинетические. В результате фармакодинамических взаимодействий могут усиливаться или ослабевать фармакологические эффекты препаратов. Кроме того, могут усиливаться и побочные эффекты.

Фармакокинетические взаимодействия выражаются в существенных изменениях концентрации препаратов в плазме. Причиной изменений концентрации могут быть нарушения всасывания, транспорта, метаболизма и выведения препарата. При лечении ВИЧ-инфекции большое число лекарственных взаимодействий обусловлено изменениями транспорта Р-гликопротеидом, а также нарушениями метаболизма в системе цитохрома Р450 (Piscitelli, 2001).

Механизм метаболических лекарственных взаимодействий

Система цитохрома Р450 состоит из множества изоферментов. Почти каждый второй препарат, включая ингибиторы протеазы и ННИОТ, является субстратом фермента СYP3A4. СYP3A4 находится в печени и энтероцитах ЖКТ, поэтому метаболизм препаратов начинается уже в кишечнике.

На скорость метаболизма может влиять генетический полиморфизм ферментов. Так, отсутствие фермента или его меньшая активность продлевают действие препарата в организме.

Препараты, которые инактивируются ферментами Р450, могут влиять на фармакокинетику тремя путями: конкурируя за фермент в качестве субстрата, ингибируя или индуцируя фермент. Некоторые препараты сочетают все эти три процесса, например, ритонавир, эфавиренз и нелфинавир. Какой процесс будет преобладать, зависит от конкретной комбинации препаратов.

Субстрат

На сывороточную концентрацию препаратов, которые являются субстратами ферментов Р450, влияют препараты, которые ингибируют или индуцируют их пути метаболизма.

Ингибиторы

Многие ингибиторы подавляют активность ферментов Р450 **необратимо**. Метаболизм возвращается к норме только после удаления ингибитора и образования новых ферментов.

Пример: ИП являются ингибиторами СYP3A4 и ингибируют метаболизм антагонистов кальция, в котором участвует СYP3A4.

К клинически значимым ингибиторам СYP3A4 относятся ИП, противогрибковые средства — производные имидазола, макролиды, нефазодон и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Все эти препараты могут подавлять метаболизм субстратов СYP3A4 (в частности, производных имидазола, антагонистов кальция, иммунодепрессантов, гиполипидемических средств, пероральных контрацептивов). Ингибирование ферментов может привести к дозозависимому повышению концентрации препарата в плазме в течение нескольких минут или часов и вызвать токсические реакции. При этом препараты с длинным периодом полувыведения или узким терапевтическим диапазоном могут вызвать тяжелые побочные эффекты.

Кроме того, два препарата могут **обратимо** ингибировать метаболизм друг друга, если они **конкурируют** за один и тот же фермент.

Пример: циклоспорин и ИП конкурируют за СYP3A4.

Индукторы

Индукторы усиливают образование ферментов и ускоряют метаболизм их субстратов. Это приводит к тому, что концентрация субстратов в плазме снижается и становится ниже терапевтического уровня. При ВИЧ-инфекции это особенно опасно, так как снижается подавление вируса и возникает риск лекарственной устойчивости. К индукторам СYP3A4 относятся карбамазепин, фенитоин, рифабутин, рифампицин и препараты зверобоя. Обычно максимальная индукция достигается через 1-2 недели приема препарата.

После отмены индуктора эффект сохраняется от нескольких дней до нескольких недель, пока количество ферментов не вернется к норме (Haefeli, 2000).

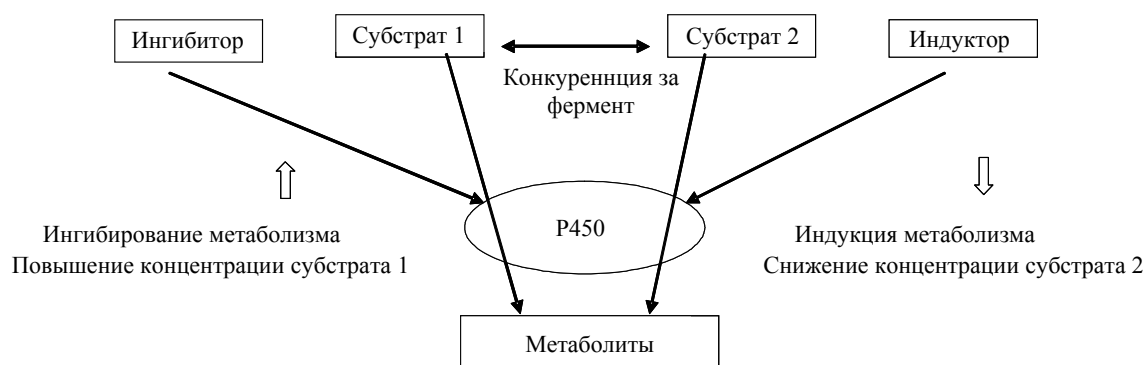


Рисунок 1. Метаболизм субстратов CYP450.

Важные лекарственные взаимодействия

НИОТ

Выведение

Тенофовир выводится в основном почками путем клубочковой фильтрации и активного канальцевого транспорта. За выведение с тенофовиром могут конкурировать препараты, которые выводятся теми же путями, например, цидофовир, валганцикловир и ганцикловир. У пациентов, которые получают нефротоксичные препараты, нужно тщательно следить за сывороточным уровнем креатинина и фосфата. Возможны дозозависимые токсические реакции.

Наблюдались случаи вирусологической неэффективности лечения у больных с высокой вирусной нагрузкой и низким числом лимфоцитов CD4, которые получали комбинацию диданозина и тенофовира. Однако, чтобы сделать окончательные выводы об этой комбинации, нужны дополнительные исследования. Хорошо известно, что на фоне тенофовира концентрация диданозина в плазме повышается, поэтому рекомендуется снижать дозу диданозина до 250 мг 1 раз в сутки. Больных следует тщательно наблюдать на предмет побочных эффектов диданозина, в частности панкреатита и нейропатии (Piscitelli, 2001).

Рекомендация: комбинацию тенофовира (300 мг) и диданозина (250 мг) можно принимать с пищей (Kearney, 2001).

Кроме того, у больных с почечной недостаточностью, которые принимают аллопуринол, выявлено повышение концентрации диданозина.

Внутриклеточное фосфорилирование

В исследованиях *in vitro* обнаружены лекарственные взаимодействия рибавирина с зидовудином, ставудином и диданозином, обусловленные внутриклеточным фосфорилированием. На фоне рибавирина концентрации зидовудина и активных метаболитов ставудина снижались, а активных метаболитов диданозина повышались. В базе данных FDA о побочных эффектах лекарственных средств зарегистрировано 24 случая, когда в среднем через месяц лечения этими препаратами у больных развились токсические симптомы (панкреатит, нейропатия, клинически выраженные гиперлактатемия и лактацидоз) (сообщение FDA). Эти симптомы описаны также при сочетании зидовудина и диданозина (Piscitelli, 2001).

Фармакодинамические взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия играют важную роль при использовании НИОТ, так как усиливают побочные эффекты. Препараты, которые повышают токсичность НИОТ, перечислены в табл. 1.

Таблица 1. Суммирующиеся токсические эффекты НИОТ (данные Министерства здравоохранения и социальных служб США, DHHS Guidelines, 2005)

Угнетение кроветворения	Периферическая нейропатия	Панкреатит	Нефротоксичность	Гепатотоксичность
Амфотерицин В	Зальцитабин	ТМП/СМК	Ацикловир (в/в)	Азитромицин
Зидовудин	Диданозин	Диданозин	Адефовир	Кларитромицин
Цидофовир	Ставудин	Ставудин	Аминогликозиды	Делавирдин
ТМП/СМК	Изониазид	Пентамидин	Амфотерицин	Эфавиренз
Противоопухолевые	Линезолид	Ритонавир	Цидофовир	Флуконазол
Дапсон		Ламивудин (дети)	Фоскарнет	Изониазид
Фторцитозин			Индинавир	Итраконазол
Ганцикловир			Пентамидин	Кетоконазол
Гидроксимочевина			Ритонавир	Невирапин
Интерферон			Тенофовир	НИОТ
Линезолид				Ингибиторы протеазы
Пэгинтерферон				Рифабутин
Примахин				Рифампицин
Пириметамин				Вориконазол
Рибавирин				
Рифабутин				
Сульфадиазин				
Валганцикловир				

ННИОТ

Эфавиренз и невирапин являются индукторами CYP3A4, поэтому другие препараты, которые инактивируются этим ферментом, на фоне эфавиренза и невирапина инактивируются быстрее. Кроме того, *in vitro* обнаружен ингибиторный эффект эфавиренза.

На фоне ННИОТ концентрации некоторых ИП снижаются, поэтому дозы этих ИП рекомендуется увеличивать. Так, дозу лопинавира/ритонавира рекомендуется повышать с 400/100 мг 2 раза в сутки до 533/133 мг 2 раза в сутки, а дозу атазанавира с 300/100 мг 1 раз в сутки до 400/100 мг 1 раз в сутки. Дозы других ИП, усиленных ритонавиром, а также не усиленного нелфинавира повышать не надо (Clinical Pharmacology Database, 2004).

Ингибиторы протеазы

Препараты этой группы ингибируют фермент CYP3A4, причем ритонавир и лопинавир/ритонавир — значительно, а другие ИП — слабее (Tseng, 1999). Сильное ингибиторное действие ритонавира было использовано для клинических целей. Низкие дозы ритонавира улучшают фармакокинетику других ИП и позволяют принимать препараты 2 или 1 раз в сутки. Описано два механизма усиления: замедление выведения (увеличивается период полувыведения — у индинавира, ампренавира и атазанавира) и замедление инактивации препарата (повышение максимальной концентрации препарата в плазме — у саквинавира и лопинавира).

Сочетание двух ИП на фоне низких доз ритонавира позволяет добиться хороших результатов и используется для резервных схем терапии. Однако предсказать результат взаимодействия трудно. Чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию препаратов в крови и избежать нежелательных взаимодействий, при лечении двумя ИП нужно проводить мониторинг их сывороточной концентрации (см. раздел о резервных схемах АРТ).

У больных, которые получают усиленные ритонавиром ингибиторы протеазы, концентрации препаратов, назначаемых для лечения сопутствующих заболеваний, обычно повышаются.

Препараты для лечения сопутствующих заболеваний

Известно, что ИП, ингибируя фермент CYP3A4, повышают сывороточные концентрации других препаратов, в результате чего растут число и тяжесть побочных эффектов. Основные побочные эффекты, обу-

словленные взаимодействия с ИП, перечислены в табл. 2. Во избежание этих эффектов нужно снижать дозы препаратов, либо выбирать другие препараты, которые имеют низкую аффинность к цитохрому P450.

Таблица 2. Частые побочные эффекты, вызванные взаимодействиями различных препаратов с ингибиторами протеазы (Dresser, 2000)

Препараты	Побочные эффекты
Терфенадин, цисплатин, пимозид	Удлинение интервала QT
Симвастатин, ловастатин	Рабдомиолиз, миалгия
Антагонисты кальция, антиаритмические средства, ингибиторы фосфодиэстеразы	Артериальная гипотония
Бензодиазепины, антидепрессанты	Сонливость, заторможенность
Карбамазепин	Атаксия
Алкалоиды спорыньи	Эрготизм

Противотуберкулезные средства

Рифампицин является сильным индуктором, поэтому повышает риск вирусологической неэффективности лечения и развития лекарственной устойчивости. Кроме того, в сочетании с ИП рифампицин может вызвать серьезные побочные эффекты. Вместо рифампицина рекомендуется использовать рифабутин в сниженной дозе (150 мг 3 раза в неделю) в комбинации с **усиленными ИП** (в частности лопинавиром, саквинавиром, ампренавиром, индинавиром) или не усиленными ИП (атазанавиром, нелфинавиром). В комбинации с эфавирензом рекомендуется повышенная доза рифабутина — 450 мг 1 раз в сутки или 600 мг 2-3 раза в неделю (CDC Guidelines, 2004). Подробнее см. раздел о туберкулезе в главе «Оппортунистические инфекции».

Противогрибковые препараты и макролиды

Противогрибковые препараты (кетоназол, итраконазол, флуконазол) и макролиды (эритромицин, кларитромицин) ингибируют CYP3A4 и повышают сывороточную концентрацию ННИОТ и ИП. Однако у флуконазола ингибирующий эффект выражен слабо, и повышение концентраций других препаратов отмечено только в тех случаях, когда доза флуконазола превышала 200 мг/сут. Поскольку у других имидазоловых противогрибковых средств взаимодействия выражены сильнее, флуконазол более предпочтителен в лечении ВИЧ-инфицированных. Кроме того, кетоназол и итраконазол гепатотоксичны, а для оптимального всасывания требуют кислой среды. При некоторых грибковых инфекциях можно использовать более дорогой препарат каспофунгин, который обладает низкой аффинностью к ферментам P450 и может комбинироваться с противотуберкулезными препаратами.

Азитромицин — макролид с невысокой вероятностью лекарственных взаимодействий с APB препаратами за исключением нелфинавира (Piscitelli, 2001).

Метадон

ННИОТ снижают концентрацию метадона в плазме в первые 14 сут лечения, поэтому у больных развивается абстинентный синдром. Дозу метадона нужно повышать по 10 мг за раз. Взаимодействия между метадоном и ИП плохо предсказуемы. Снижение концентрации метадона описано на фоне ритонавира, нелфинавира и лопинавира/ритонавира. Однако снижение концентрации метадона не всегда приводит к абстинентному синдрому. В литературе есть данные о том, что при комбинировании метадона и ампренавир снижались концентрации обоих препаратов; в связи с этим рекомендуется проводить мониторинг сывороточной концентрации ампренавир (Antoniou, 2002).

Фитопрепараты

Для лечения депрессии применяются препараты зверобоя. Их активный компонент — гиперциллин — является сильным индуктором ферментов. По имеющимся данным, препараты зверобоя индуцируют не только CYP3A4, но и P-гликопротеид. На фоне приема зверобоя сывороточные концентрации индинавира снижались на 50% (Piscitelli, 2000), а невирапина — на 35% (de Maat, 2001). В связи с этим препараты зверобоя противопоказаны при лечении ИП и ННИОТ, о чем больных следует предупреждать заранее.

Недостаточные концентрации саквинавира в плазме (при приеме 1200 мг 3 раза в сутки) отмечены также при лечении препаратами чеснока. Аллицин — один из активных компонентов чесночных капсул — снижает минимальную сывороточную концентрацию не усиленного саквинавира на 49%, а AUC — на

51%. После отмены препаратов чеснока в 60-70% случаев концентрации саквинавира вернулись к терапевтическим уровням (Piscitelli, 2002).

Сниженные концентрации индинавира отмечены у 7 больных, получавших не усиленный индинавир и 1000 мг витамина С, при этом минимальная концентрация индинавира снизилась примерно на 32% (Slain, 2003).

В исследованиях *in vitro* обнаружено индуцирующее действие женьшеня (Henderson, 1999); клинические исследования пока не проводились.

Наркотики и другие психоактивные вещества

Лекарственные взаимодействия с психоактивными веществами имеют особое значение, так как могут угрожать жизни. Однако не удивительно, что данных о таких взаимодействиях немного. Описано несколько смертельных исходов при одновременном приеме ритонавира и метилendioксиметамфетамина («экстази»), и ритонавира и оксикобата натрия (Hales, 2000; Harrington, 1999). Замедленная инактивация амфетаминов, метилendioксиметамфетамина и фенциклидина может привести к гипотермии, повышению артериального давления, нарушениям ритма сердца, тахикардии и судорогам. Замедленная инактивация кетамина может вызвать угнетение дыхания, галлюцинации и потерю сознания. Повышение сывороточной концентрации ЛСД приводит к галлюцинациям, психозу, возбуждению и нарушениям восприятия, а повышение концентрации оксикобата натрия — судорогам, брадикардии, потере сознания и угнетению дыхания. Кокаин в присутствии ННИОТ метаболизируется быстрее, поэтому может накапливаться его гепатотоксичный метаболит норкокаин (Antoniu, 2002). Возможно, риск взаимодействия у марихуаны (тетрагидроканнабинола) ниже (Kosel, 2002). Влияние психотропных веществ на метаболизм АРВ препаратов плохо изучено и требует повышенного внимания. Если больной не может отказаться от психотропных средств, их дозу необходимо снизить вчетверо. Следует отказаться от алкоголя, при посещении дискотек делать перерывы между танцами и пить воду во избежание дегидратации. Необходимо следить за симптомами побочных действий психотропных веществ.

Заключение

Чтобы избежать нежелательных лекарственных взаимодействий, нужно узнать обо всех препаратах, которые принимает пациент (включая фитопрепараты и психотропные вещества). Особое значение имеют индукторы метаболизма (в частности, рифампицин) и ингибиторы (например, кетоконазол), которые могут привести к нежелательным изменениям концентрации АРВ препаратов в плазме. Например ингибиторы могут повысить уровни АРВ препаратов до токсического уровня, а индукторы снизить эту концентрацию настолько, что возникнут условия для развития лекарственной устойчивости. Если четких данных о взаимодействии конкретной пары препаратов нет, можно исходить из теоретических соображений. Важно учитывать обе стороны взаимодействия: АРВ препараты могут влиять на концентрации других препаратов, и наоборот. В некоторых случаях нужно корректировать дозы препаратов. Подробнее о лекарственных взаимодействиях можно узнать на сайте www.hiv-druginteractions.org.

На сывороточные концентрации препаратов может влиять множество различных факторов, в том числе возраст, пол, функциональные возможности печени и генетические особенности. Во многих случаях большое значение имеют мониторинг сывороточной концентрации препарата и индивидуальный подбор дозы.

Литература

1. Antoniou T, Tseng A. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1598-1613. <http://amedeo.com/lit.php?id=12243611>
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to Readers: Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR*; 2004; 53: 37. <http://amedeo.com/lit.php?id=11795500>
3. Clinical Pharmacology database 2004
4. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 41-57. <http://amedeo.com/lit.php?id=11694539>
5. FDA Announcement: New Safety Information for Videx used with Ribavirin. 23/9, 2002. http://www.hivandhepatitis.com/recent/nrtis/010503_c.html
6. Haefeli WE. Individualisierte Arzneimitteltherapie. *Therapeutische Umschau* 2000; 57: 545-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11036432>
7. Hugen PWH, Burger DM, Brinkman K, et al. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 465-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=10772431>
8. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. 10th CROI 2003. Boston, Abstract 533. <http://www.retroconference.org/2003/abstract/abstract.aspx?abstractID=181>

9. Liang D, Breaux K, Rodriguez-Barradas-M et al. Allopurinol increases absorption in HIV-infected patients. 41th ICAAC 2001. Chicago, Abstract 498.
10. Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. Arch Intern Med 1998; 158: 2200-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=9818800>
11. Piscitelli SP, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med 2001; 344: 984-96. <http://amedeo.com/lit.php?id=11274626>
12. Tseng AL, Foisy MM. Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs. Ann Pharmacotherapy 1999; 33: 461-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10332538>
13. US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents 2004. <http://www.aidsinfo.nih.gov>
14. de Maat MM, Hoetelmans RM, Math t RA et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. AIDS 2001; 15: 420-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11273226>
15. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D et al. Indinavir concentrations and St John's wort. Lancet 2000; 355: 547-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10683007>
16. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infect Dis 2002; 34: 235-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740713>
17. Henderson GL, Harkey MR, Gershwin ME, Hackman RM, Stern JS, Stresser DM. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochromeP450 enzyme catalytic activity. Life Sci 1999; 65: 209-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=10574228>
18. Slain D, Amsden JR, Khakoo RA. et al. Effect of High-Dose Vitamin C on the Steady-State Pharmacokinetics of the Protease Inhibitor Indinavir in Healthy. 43rd ICAAC 2003. Chicago; Abstract A-1610. <http://www.thebody.com/confs/icaac2003/helfand1.html>
19. Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM et al. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. Arch Intern Med 1999; 159: 2221-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10527300>
20. Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. Lancet. 1998; 352: 1751-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=9848354>
21. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetic of indinavir and nelfinavir. AIDS 2002; 16: 543-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872997>
22. Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. Antivir Ther. 2000; 5: 19. <http://amedeo.com/lit.php?id=10846588>

Препараты

Примечание: концентрации препаратов в плазме зависят от многих факторов: расы, функции почек и печени, возраста и пола. В связи с этим некоторые взаимодействия трудно предсказуемы, поэтому во многих случаях рекомендуется проводить мониторинг сывороточной концентрации препарата.

Сокращения, которые используются в таблицах: AUC = площадь под фармакокинетической кривой, ↓↑ = снижение или повышение AUC, МСК = мониторинг сывороточной концентрации препарата.

Абакавир

ЗиагенTM; абакавир также входит в состав ТризивираTM и КивексыTM.

Одобрённые дозы: 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки.

Метаболизм: препарат инактивируется алкогольдегидрогеназой и путем конъюгации с глюкуроновой кислотой.

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
Этанол (1-3)	Абакавир ↑ 41%	Клинически не значимы
НИОТ (1-2)	Клинически не значимы	
ННИОТ (1-2)	Клинически не значимы	Требуется осторожность при одновременном начале терапии: возможны аллергия на ННИОТ и реакция гиперчувствительности на абакавир
ИП Типранавир/ ритонавир (4)	Абакавир: 40% ↓	Клиническое значение не известно. Дозы не меняют

Литература

1. Tseng A. www.tthivclinic.com, General Hospital, Toronto 2004.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>
3. McDowell JA, Chittick GE, Pilati-Stevens C, et al. Pharmacokinetic interaction of abacavir and ethanol in HIV-infected adults. Antimicrob Agents Chemother 2000 ; 44: 1686-90. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10817729>
4. AptivusTM, Boehringer Ingelheim.

Ампренавир

См. фосампренавир.

Атазанавир

Реатаз™.

Одобрённые дозы: атазанавир/ритонавир 300/100 мг.

Метаболизм: атазанавир инактивируется в основном CYP3A4 и ингибирует CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 и УДФ-глюкуронилтрансферазу (УГТ-1A1) (1).

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ		
Тенофовир (2, 31)	Атазанавир 400 мг + тенофовир 300 мг 1 раз в сутки (2): атазанавир ↓25 % (C _{min} 40% ↓). Атазанавир/ритонавир 300/100 мг + тенофовир 300 мг 1 раз в сутки: атазанавир ↓11% (C _{min} 20% ↓) тенофовир ↑37% (C _{min} 29% ↑)	Атазанавир/ритонавир 300/100 мг 1 раз в сутки (2, 3). Принимать с небольшим количеством пищи. Без тенофовира концентрация усиленного атазанавира в плазме в 2-4 раза выше, чем не усиленного атазанавира.
ННИОТ		
Эфавиренз (3-5)	Атазанавир 400 мг + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки: атазанавир ↓ до 74% (4, 5)	Атазанавир/ритонавир 400/100 мг 1 раз в сутки (3). Принимать с небольшим количеством пищи.
Невирарпин (24)	Теоретически: невиварпин ↓	Нет данных.
ИП		
Индинавир/ ритонавир (3, 6)	Риск усиления гипербилирубинемии	Вместе не назначать
Саквинавир/ ритонавир (8, 9)	Атазанавир 300 мг + саквинавир/ ритонавир 1600/100 мг 1 раз в сутки: саквинавир ↑ 60%, ритонавир ↑ 41% (8).	Синергизм (9).
Нелфинавир (26)	Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки + атазанавир 400 мг 1 раз в сутки: C _{min} нелфинавира: 57,4%↑, M8: 124%↑; AUC, C _{max} и T _{max} не ме- няются	
Фосампренавир/ ритонавир (27)	Атазанавир 150 или 200 мг + фосам- пренавир/ритонавир 700/100 мг 2 раза в сутки: все уровни > 0,27 мкг/мл для атазанавира и > 0,28 мкг/мл для ампренавира.	Достаточные уровни обоих препаратов при данной ком- бинации.
Лопинавир/ ритонавир (28, 30)	Лопинавир/ритонавир 400/100мг 2 раза в сутки + атазанавир 400 мг 1 раз в сутки: при необходимости + НИОТ или ННИОТ. Уровень атазана- вира более 150 нг/мл, уровень лопи- навира более 1400 нг/мл	Клинические наблюдения
Антиаритмические средства		
Амиодарон, бепридил, хинидин, флекаинид, лидокаин (3, 11)	Теоретически: антиаритмические средства ↑	Не назначать вместе с бепридилом, хинидином (3). Возможна коррекция дозы антиаритмического средства

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
Антибиотики		
Кларитромицин (12)	Кларитромицин ↑ в 1,9 раза (предостережение: удлинение интервала QT). Активные метаболиты кларитромицина ↓ 70%, атазанавира ↑ 30%	Вместе не назначать или снизить дозу кларитромицина на 50%. Теоретическая альтернатива: азитромицин
Эритромицин (13)	Теоретически: атазанавир ↑	
Антикоагулянты		
Варфарин	Теоретически: варфарин ↑	Следить за МНО
Антидепрессанты		
Трициклические антидепрессанты (14)	Теоретически: трициклические антидепрессанты ↑	Следить за М-холиноблокирующими эффектами
Препараты зверобоя (3)	Теоретически: атазанавир ↓	Вместе не назначать
Противосудорожные		
Карбамазепин, фенитоин, примидон (3)	Теоретически: атазанавир ↓	Теоретическая альтернатива: габапентин, ламотригин, вальпроевая кислота
Противогрибковые		
Итраконазол, кетоконазол, вориконазол (18)	Теоретически: атазанавир ↑	Теоретическая альтернатива: флуконазол
Антигистаминные		
Лоратадин (> 20 мг), терфенадин (3, 15, 16)	Теоретически: антигистаминные ↑, риск удлинения интервала QT	Вместе не назначать: терфенадин, лоратадин (> 20 мг) (3). Теоретическая альтернатива: цетиризин, фексофенадин (15, 16)
Гипотензивные		
Антагонисты кальция (17): бепридил, дилтиазем, нифедипин, верапамил	Бепридил, дилтиазем ↑ в 2 раза. Теоретически: антагонисты кальция ↑	Теоретически: снизить дозу антагонистов кальция. Снизить вдвое дозу дилтиазема
Босентан (11, 23)	Теоретически: атазанавир ↓	Вместе не назначать или проводить МСК. Для лечения легочной гипертензии применяется силденафил (официально не одобрен)
Нейролептики		
Бромперидол, хлорпроксен, клозапин, флупендиксол, галоперидол, пимозид, рисперидон, сертиндол	Теоретически: нейролептики ↑	Не назначать вместе с пимозидом. Наблюдать за побочными эффектами нейролептиков. Отдавать предпочтение атипичным нейролептикам — у них меньше холиноблокирующих эффектов
Противотуберкулезные средства		
Рифампицин (21)	Снижение AUC ингибиторов протеазы на 90%	Вместе не назначать
Рифабутин (21)	Атазанавир 400 мг + рифабутин 150 мг 1 раз в сутки: уровень рифабутина ↑ в 2 раза	Атазанавир 400 мг 1 раз в сутки + рифабутин 150 мг 3 раза в неделю
Противоопухолевые		
Паклитаксел, алкалоиды барвинка (22), иринотекан (3)	Теоретически: противоопухолевые ↑	Наблюдать за побочными эффектами

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
Препараты для лечения гастрита и язвы желудка		
Ингибиторы H ⁺ ,K ⁺ -АТФазы	Омепразол 40 мг + атазанавир/ритонавир 300/100 мг: атазанавир ↓ 76% (C _{min} 78% ↓).	Вместе не назначать: ингибиторы H ⁺ ,K ⁺ -АТФазы не рекомендуются.
H ₂ -блокаторы, антациды (25, 29)	Фамотидин плюс: 1) Атазанавир 400 мг 1 раз в сутки = уровень атазанавира ↓ на 40-50%. 2) Атазанавир/ритонавир 300/100 мг 1 раз в сутки = такой же уровень атазанавира, как при приеме атазанавира/тенюфовира. 3) Атазанавир/ритонавир 400/100 мг 1 раз в сутки = такой же уровень атазанавира как при приеме атазанавира 300/100 мг 1 раз в сутки	Принимать с интервалом не менее 12 ч: H ₂ -блокаторы, антациды. Атазанавир/ритонавир + H ₂ -блокаторы: можно принимать одновременно
Снотворные		
Барбексаклон, фенотарбитал	Теоретически: атазанавир ↓	Вместе не назначать или проводить МСК
Бензодиазепины (алпразолам, триазолам, диазепам, мидазолам, золпидем) (10)	Теоретически: уровень бензодиазепинов ↑	Вместе не назначать: мидазолам, триазолам. Теоретическая альтернатива: оксазепам, лоразепам, темазепам
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус, такролимус (11)	Теоретически: иммунодепрессанты ↑	Коррекция дозы иммунодепрессантов по данным МСК
Гиполипидемические		
Аторвастатин, ловастатин, симвастатин (19)	Теоретически: уровень гиполипидемических средств ↑	Вместе не назначать: ловастатин, симвастатин. Теоретическая альтернатива: правастатин, флувастатин, розувастатин
Пероральные контрацептивы (11)	Атазанавир: этинилэстрадиол ↑ 48%, норэтистерон ↑ 110% ритонавир: этинилэстрадиол ↓	Наблюдать за побочными эффектами, при необходимости снизить дозу
Ингибиторы фосфодиэстеразы		
Силденафил, тадалафил, вardenafil (11)	Теоретически: ↑ уровни ингибиторов фосфодиэстеразы	Начинать с минимальной дозы
Заместительная терапия		
Метадон	Нет данных	
Другие препараты		
Алкалоиды спорыньи (11)	Теоретически: эрготамин ↑	Вместе не назначать: Теоретическая альтернатива: триптаны

Литература

1. Tseng A. www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto; 2004.
2. Kaul S, Bassi K, Damle BD, et al. Pharmacokinetic evaluation of the combination of atazanavir, enteric coated didanosine, and tenofovir disoproxil fumarate for a once daily antiretroviral regimen. Abstract A-1616, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
3. Atazanavir. Bristol Myers-Squibb.
4. Preston S, Pillero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13543.htm>
5. Tackett D, Child M, Agarwala S, et al. Atazanavir: A summary of two pharmacokinetic drug interaction studies in healthy volunteers. Abstract 543, 10th CROI 2003, Boston.

6. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS- 232632, a highly potent human immunodeficiency virus protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2093-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10898681>
7. Prelutsky D, Salvato P, Falcon R. Pharmacokinetics of saquinavir hard gel (Invirase) when combined with atazanavir. Abstract 8.11, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes. http://216.198.241.125/hiv/upload_doc/2/4PK_Falcon_8.11.PDF
8. DeJesus E, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens: 48-Week results from BMS A1424-045. Abstract 54, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/547.htm>
9. Boffito M, Kurowski M, Kruse G, et al. Atazanavir enhances saquinavir hard gel concentration in a ritonavir boosted once daily regimen. *AIDS* 2004; 18: 1292-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15362661>
10. Agarwala S, Russo R, Mummaneni V, et al. Steady-state pharmacokinetic interaction study of atazanavir with ritonavir in healthy subjects. Abstract H1716, 42nd ICAAC 2002, San Diego..
11. *Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia*, 2004. <http://www.gsm.com>
12. Mummaneni V, Randall D, Chabuel D, et al. Steady-state pharmacokinetic interaction study of atazanavir with clarithromycin in healthy subjects. Abstract H1717, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
13. Benedek ICH, Joshi A, Fiske WD, et al. Pharmacokinetic studies in healthy volunteers with efavirenz and the macrolide antibiotics, azithromycin and clarithromycin. Abstract 347, 5th CROI 1998, Chicago.
14. Richelson E. Pharmacokinetic interactions of antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 22-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9720479>
15. Pratt CM, Mason J, Russell T. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. *Am J Cardiol* 1999; 84: 278-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10444240>
16. Abernethy DR, Barbey JT. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: Both antihistamines are associated with QT-prolongation. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 96-103. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11240972>
17. Rossi DR, Rathbun C, Slater LD. Symptomatic orthostasis with extended-release nifedipine and protease inhibitors. *Ann Pharmacother* 2002; 22: 1312-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12389881>
18. O'Mara E, Randall D, Uderman H, et al. Steady-state pharmacokinetics interaction study between BMS-232632 and ketoconazole in healthy subjects. Abstract 1646, 40th ICAAC 2000, Toronto.
19. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz S. Pharmacokinetic interaction between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002; 16: 569-77. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11873000>
20. Antoniou T, Lin-in Tseng. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Annals Pharmacother* 2002; 36: 1598-613. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12243611>
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to Readers: Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2004; 53:37. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11795500>
22. Lam M, Ignoffo R, Meibohm B. Ein Leitfaden für klinisch-relevante Arzneimittel-Interaktionen in der Onkologie, Institute for Applied Healthcare Science.
23. Ghofrani HA, Olschewski H, Seeger W, et al. Sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension and commencing right-heart failure. *Pneumologie* 2002; 56: 665-72. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12442206>
24. Alexander CS, Montaner JG, Langridge S, et al. Interaction between atazanavir/Ritonavir (ATV/r) and nevirapine (NVP) is observed in a clinical setting. Abstract P275, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
25. Roter Hand Brief, Bristol Myers-Squibb, December 2004
26. Kurowski M, Breske A, Kruse G, et al. Atazanavir (ATV) enhances trough concentrations of nelfinavir (NFV) and its M8 metabolite in a treatment regimen without ritonavir (RTV). Abstract 90, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
27. Zilly M, Nolte C, Weißbrich B, et al. Double PI boosting with atazanavir and fosamprenavir: favourable pharmacokinetics. Abstract 92, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
28. Langmann P, Winzer R, Nolte C, et al. Efficacy and safety of ATV in combination with LPV/r. Abstract 56, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
29. Agarwala S, Child M, Wang Y et al. Pharmacokinetic effect of famotidine on atazanavir with and without ritonavir in healthy subjects. Abstract 11, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
30. Khamlou H, Bhatti L, Farthing. Interactions between atazanavir and fosamprenavir in the treatment of HIV-infected patients. Abstract WEPE3.3C11, 3IAS 2005, Rio de Janeiro.
31. Agarwala S, Eley T, Villegas C, et al. Pharmacokinetic interaction between tenofovir and atazanavir co-administered with ritonavir in healthy subjects. Abstract 16, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
32. Aptivus™, Boehringer Ingelheim.

Диданозин

Видекс™.

Одобрённые дозы: < 60 кг: 250 мг 1 раз в сутки, > 60 кг: 400 мг 1 раз в сутки.

Метаболизм: ксантиноксидаза. Выведение: на 30-50% почками.

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ		
Ставудин (1-3)	Повышается риск лактацидоза, панкреатита, нейропатии	Не рекомендуется для схем первого ряда, но можно использовать при особом профиле лекарственной устойчивости
Тенофовир (3-5)	При приеме диданозина (капсулы) 250 мг 1 раз в сутки + тенофовир 300 мг 1 раз в сутки достигается такая же AUC диданозина как при приеме одного диданозина в дозе 400 мг. Дозы: масса тела $\geq$ 60 кг: диданозин 250 мг, масса тела < 60 кг: диданозин 200 мг.	Сочетание может быть неудачным. У больных с высокой вирусной нагрузкой и низким числом лимфоцитов CD4 описаны случаи вирусологической неэффективности лечения (4). Внимательно следить за активностью аминлазы и липазы, а также уровнем лактата. Принимать диданозин и тенофовир во время еды
Зальцитабин (1-3)	Токсичность ↑	Вместе не назначать
ИП		
Атазанавир (1, 3)	Диданозин в таблетках: атазанавир ↓ 87%, диданозин в капсулах: нет данных	Принимать диданозин и атазанавир с интервалом 2 ч
Другие препараты		
Аллопуринол (6)	Диданозин ↑ 122% (C_{max} ↑ 116%)	Вместе не назначать , особенно при почечной недостаточности
Циметидин (1)	Теоретически: диданозин ↑	Следить за побочными эффектами
Дапсон (7)	Риск нейропатии ↑	Вместе не назначать
Ганцикловир, валганцикловир (8-10)	Повышается риск лактацидоза и панкреатита. Ганцикловир в/в: диданозин ↑ 70% (Валганцикловир метаболизируется в ганцикловир)	Внимательно следить за активностью аминлазы, липазы и уровнем лактата
Изониазид	Риск нейропатии ↑	Вместе не назначать
Метадон (11)	Диданозин 41% ↓	Клинически не значимы
Пентамидин (12)	При в/в введении пентамидаина риск панкреатита увеличивается	Вместе не назначать или отменить диданозин и назначить снова через 1 неделю
Рибавирин (13)	In vitro: диданозин + активный метаболит ↑; риск лактацидоза, панкреатита, нейропатии ↑	Вместе не назначать. Не комбинировать диданозин и рибавирин
Алкалоиды барвинка (1)	Риск нейропатии ↑	Винбластин менее токсичен, чем винкристин

Литература

1. Tseng A. www.tthivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2004.
2. US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH). The living document: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Retrieved April 14, 2004.
3. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>
4. Moyle G, Maitland D, Hand J, et al. Early virological failure in persons with viral loads > 100.000 cps/ml and CD4 counts < 200/mm3 receiving DDI/tenofovir/ efavirenz as initial therapy: Results from a randomised comparative trial. Abstract H-566, 44th ICCAC 2004, Washington.
5. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. Abstract 533, 10th CROI 2003, Boston.

6. Liang D, Breaux K, Rodriguez-Barradas M, et al. Allopurinol increases didanosine adsorption in HIV-infected patients. Abstract A498, 41st ICAAC 2001, Chicago.
7. Sahai J, Garber G, Gallicano K, et al. Effects of the antacids in didanosine tablets on dapsone pharmacokinetics. *Ann Intern Med* 1995; 123: 584-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=7677298>
8. Cimoch PJ, Lavelle J, Pollard R, et al. Pharmacokinetics of oral ganciclovir alone and in combination with zidovudine, didanosine and probenecid in HIV-infected subjects. *JAIDS* 1998; 17: 227-34. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9495222>
9. Jung D, Griffy K, Dorr A, et al. Effect of high dose oral ganciclovir on didanosine disposition in HIV-positive patients. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 1057-62. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9824788>
10. Frascino RJ, Gaines Griffy K, Jung D, et al. Multiple dose crossover study of IV ganciclovir induction dose (5mg/kg IV q12h) and didanosine (200mg po q12h) in HIV-infected persons. Abstract A-27, 3th CROI 1995, San Francisco.
11. Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF, et al. Interaction of Methadone with didanosine and stavudine. *JAIDS* 2000; 24: 241-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10969348>
12. Foisy MM, Slayter KL, Hewitt RG, et al. Pancreatitis during intravenous pentamidine therapy in an AIDS patient with prior exposure to didanosine. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1025-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=7803875>
13. Product nformation: Videx™, Bristol Myers-Squibb.
14. Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz, zidovudine, tenofovir, and didanosine may be given with tipranavir/ritonavir. Abstract 865, 2nd IAS 2003, Paris. <http://www.aegis.com/conferences/2ndIASHIVPT/865.html>

Зальцитабин

Хивид™.

Одобрённые дозы: 0,75 мг 3 раза в сутки.

Выведение: на 62-75% почками.

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ		
Диданозин (1-2)	Токсичность ↑	Вместе не назначать
Ламивудин (1-2)	Антагонизм	Вместе не назначать
Ставудин (1-2)	Риск нейропатии ↑	Вместе не назначать
Эмтрицитабин	Антагонизм	Вместе не назначать
ННИОТ	Взаимодействия не существенны	
ИП	Взаимодействия не существенны	
Другие препараты		
Аминогликозиды (2)	Токсичность зальцитабина ↑ (замедляется выведение)	Вместе не назначать
Амфотерицин (2)	Токсичность зальцитабина ↑ (замедляется выведение)	Вместе не назначать
Антациды (3)	Зальцитабин ↓ 25%	Вместе не назначать
Циметидин (1)	Зальцитабин ↑ 36%	Вместе не назначать
Дапсон (4)	Выведение дапсона ↓ 20% (концентрация ↑), риск нейропатии ↑	Вместе не назначать
Фоскарнет (2)	Токсичность зальцитабина ↑ (замедляется выведение)	Вместе не назначать
Изониазид	Риск нейропатии ↑	Вместе не назначать
Пентамидин (5)	При в/в введении увеличивается риск панкреатита	Вместе не назначать
Пробенецид (3)	Зальцитабин ↑ 50%	Вместе не назначать
Алкалоиды барвинка	Риск нейропатии ↑	Вместе не назначать

Литература

1. Tseng A. www.tthivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2004.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>
3. Fold information: Hivid™ Hoffmann-La Roche.
4. Taburet A, Singlas E. Drug interactions with antiviral drugs. Clin Pharmacokinet 1996; 30: 385-401. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=8747729>
5. Foisy MM, Slayter KL, Hewitt RG, et al. Pancreatitis during intravenous pentamidine therapy in an AIDS patient with prior exposure to didanosine. Ann Pharmacother 1994; 28: 1025-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=7803875>

Зидовудин

Ретровир™; зидовудин входит также в состав Тризивира™ и Комбивира™.

Одобрённые дозы: 250 и 300 мг 2 раза в сутки.

Метаболизм: конъюгирование с глюкуроновой кислотой. Выведение: почки.

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ		
Ставудин (1-3)	Антагонизм	Вместе не назначать
ННИОТ	Взаимодействия не существенны	
Антибиотики		
Атоваквон	Зидовудин ↑ 35% ± 23%	Наблюдать за побочными эффектами зидовудина
Кларитромицин (4)	Зидовудин ↓ 10-25%	Интервал между приемом препаратов должен быть 2-4 ч, следить за эффективностью зидовудина
ТМП/СМК (2)	Угнетение кроветворения ↑	
Далсон (5)	Угнетение кроветворения ↑	
Противосудорожные		
Фосфенитоин, фенитоин (2)	Выведение зидовудина ↓ 30%, уровни фенитоина ↑↓	Наблюдать за побочными эффектами зидовудина. МСК фенитоина
Вальпроевая кислота (2)	Зидовудин ↑ 79%	Наблюдать за побочными эффектами зидовудина
Противогрибковые		
Флуконазол (2)	Зидовудин ↑ 74%	Наблюдать за побочными эффектами зидовудина
Противомаларийные		
Пириметамин (2)	Угнетение кроветворения ↑	
Противовирусные		
Ацикловир (7)	Описан случай глубокой летаргии	
Цидофовир (8)	Угнетение кроветворения ↑	См. Пробенецид.
Фоскарнет (6)	Повышается риск анемии (в меньшей степени, чем при лечении ганцикловиром)	
Ганцикловир (9-10), валганцикловир	Угнетение кроветворения ↑	Вместе не назначать. Теоретическая альтернатива: фоскарнет + зидовудин, ганцикловир + диданозин
Интерферон (11)	Угнетение кроветворения ↑	При необходимости снизить дозу зидовудина
Рибавирин (12)	In vitro антагонизм с зидовудином, in vivo описаны случаи повышения вирусной нагрузки, повышен риск токсичности для митохондрий (в том числе лактацидоза)	Вместе не назначать
Противоопухолевые		
Доксорубин (2) и многие другие противоопухолевые	Угнетение кроветворения ↑	Вместе не назначать или внимательно следить за анализом крови. Наблюдать за функцией почек
Заместительная терапия		
Метадон (14)	Зидовудин ↑ 41%	Наблюдать за побочными эффектами зидовудина
Гипоурикемические		
Пробенецид (13)	Зидовудин ↑ 80%	Наблюдать за побочными эффектами зидовудина. Снизить дозу зидовудина на 50%, если одновременно назначены цидофовир и пробенецид

Литература

1. Tseng A. www.tthivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2004.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>
3. Product information: Retrovirus™. Glaxo Smithkline.
4. Polis MA, Piscitelli SC, Vogel S, et al. Clarithromycin lowers plasma zidovudine levels in persons with HIV-infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1709-14. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9257746>
5. US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH). The living document: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Retrieved April 14, 2004. www.aidsinfo.nih.gov.
6. Foscavir™. Astra Zeneca.
7. Cooper DA, Pehrson PO, Pedersen C, et al. The efficacy and safety of zidovudine alone or as co-therapy with acyclovir for the treatment of AIDS and AIDS-related complex: a double-blind randomized trial. European-Australian Collaborative Group. *AIDS* 1993; 7: 197-207. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=8096703>
8. Bach MC. Possible drug interaction during therapy with azidothymidine and acyclovir for AIDS (letter). *N Engl J Med* 1987; 317: 547. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=3468354>
9. Hochster H, Dieterich D, Bozzette S, et al. Toxicity of combined ganciclovir and zidovudine for cytomegalovirus disease associated with AIDS. *Ann Intern Med* 1990; 113: 111-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=2163228>
10. Cimoch PJ, Lavelle J, Pollard R, et al. Pharmacokinetics of oral ganciclovir alone and in combination with zidovudine, didanosine and probenecid in HIV-infected subjects. *JAIDS* 1998; 17: 227-34. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9495222>
11. Ruedy J, Schlechter M, Montaner JS. Zidovudine for early HIV-infection: who, when, and how? *Ann Intern Med* 1990; 112: 721-3.
12. Sim SM, Higgard PG, Sales SD, et al. Effect of ribavirin on zidovudine efficacy and toxicity in vitro: a concentration-dependent interaction. *AIDS Res Hum Retr* 1998; 14: 1661-7.
13. Kornhauser DM, Petty BG, Hendrix CW, et al. Probenecid and zidovudine metabolism. *Lancet* 1989; 2: 473-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=2570186>
14. Antoniou T, Lin-in Tseng. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1598-613. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12243611>
15. Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz, zidovudine, tenofovir, and didanosine may be given with tipranavir/ritonavir. Abstract 865, 2nd IAS 2003, Paris. <http://www.aegis.com/conferences/2ndIASHIVPT/865.html>

Индинавир

КриксиванTM.

Одобрённые дозы: индинавир 800 мг 3 раза в сутки, индинавир/ритонавир 800/100 мг 2 раза в сутки (о повышении сывороточной концентрации индинавира свидетельствует рост числа побочных эффектов; нужно следить за концентрацией индинавира в крови для предупреждения токсичности).

Метаболизм: индинавир инактивируется в основном ферментом CYP3A4, служит ингибитором фермента CYP3A4. Препарат лучше всасывается в кислой среде, поэтому индинавир лучше принимать с небольшим количеством пищи (1).

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ		
Диданозин (2-4)	Диданозин капсулы + индинавир: нет взаимодействий (4)	Принимать диданозин и индинавир с интервалом 1 ч (2, 3)
ННИОТ		
Эфавиренз (2, 5-7)	Индинавир/ритонавир 800/100 мг 2 раза в сутки + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки: индинавир ↓ 19% ($C_{\min}$ 48% ↓) (6)	Индинавир/ритонавир 800/100 мг, больным, которые получали лечение раньше, могут потребоваться более высокие дозы (6). В комбинации с эфавирензом индинавир 1 раз в сутки не назначают (7)
Невиррапин (5, 8-9)	Индинавир/ритонавир 800/100 мг 2 раза в сутки + неврирапин: индинавир: $C_{\min}$ 57% ритонавир: $C_{\min}$ 59% но индинавир > 100 нг/мл (8)	1) Индинавир: 1000 мг 3 раза в сутки (2). 2) Индинавир/ритонавир: 800/100 мг 2 раза в сутки (8). Больным, которые получали лечение раньше, могут потребоваться более высокие дозы индинавира (8). Есть данные, что неврирапин при приеме 1 раз в сутки снижает уровни индинавира/ритонавира сильнее, чем при приеме 2 раза в сутки (9)
ИП		
Атазанавир (10)	И индинавир, и атазанавир повышают уровни билирубина	Вместе не назначать
Ампренавир (11)	Индинавир 800 + ампренавир 800 мг 3 раза в сутки ампренавир ↑ 33%, индинавир ↓ 38% ($C_{\min}$ 27% ↓)	В этом исследовании коррекция дозы не потребовалась
Лопинавир/ритонавир (16-21)	Индинавир 800 мг 2 раза в сутки + лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки: уровни лопинавира незначительно снижаются (16)	МСК обоих препаратов
Нелфинавир (12)	Индинавир 1200 + нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки	В этом исследовании коррекция дозы не потребовалась
Антиаритмические средства		
Амиодарон, бепридил, хинидин, флекаинид, лидокаин, пропафенон	Теоретически: антиаритмические ↑	Вместе не назначать , при необходимости снизить дозу антиаритмического средства
Антибиотики		
Кларитромицин (5)		При почечной недостаточности снизить дозу
Антидепрессанты		
Препараты зверобоя (2)	Теоретически: индинавир ↓	Вместе не назначать
Тразодон (5)	Теоретически: тразодон ↑	Вместе не назначать или снизить дозу тразодона
Противосудорожные		
Карбамазепин,	Теоретически: индинавир ↓,	Теоретическая альтернатива: габапентин,

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
фенитоин, примидон (2, 23)	противосудорожные ↑	ламотригин, вальпроевая кислота
Противогрибковые		
Итраконазол, кетоконазол, вориконазол (5, 26)	Теоретически: индинавир и азолы ↑ индинавир 400 + кетоконазол 400: индинавир ↑ 68% (5)	Индинавир: 600 мг 3 раза в сутки (5). Теоретическая альтернатива: флуконазол (26)
Антигистаминные		
Астемизол, лоратадин (> 20 мг), терфенадин (2, 24, 25)	Теоретически: антигистаминные ↑, повышается риск удлинения интервала QT ↑	Вместе не назначать: терфенадин (2). Теоретическая альтернатива: цетиризин, фексофенадин (24, 25)
Гипотензивные		
Антагонисты кальция, такие как фелодипин, нифедипин, верапамил	Теоретически: антагонисты кальция ↑ (2)	При необходимости снизить дозу антагонистов кальция
Босентан (5, 32)	Теоретически: индинавир ↓ (5)	Вместе не назначать или проводить МСК. Для лечения легочной гипертензии применяется силденафил (официально не одобрен)(32)
Нейролептики		
Бромперидол, хлорпротиксен, клозапин, флупендиксол, галоперидол, пимозид, кветиапин, рисперидон, сертиндол (2)	Теоретически: индинавир и нейролептики ↑	Не назначать с пимозидом. Следить за побочными эффектами. Отдавать предпочтение атипичным нейролептикам (меньше холиноблокирующих эффектов).
Противотуберкулезные		
Рифабутин (2, 3, 30)	Рифабутин ↑ 173% , индинавир ↓ 33% (30)	Индинавир: 1000 мг 3 раза в сутки + рифабутин: 150 мг/сут (2). Индинавир/ритонавир: 800/100 мг 2 раза в сутки + рифабутин: 150 мг 3 раза в неделю
Рифампицин (2)	Индинавир ↓ 89%	Вместе не назначать (2)
Противоопухолевые		
В частности доцетаксел, паклитаксел, алкалоиды барвинка (5)	Теоретически: противоопухолевые ↑	
Препараты для лечения гастрита и язвы желудка		
Антациды (2)	Для всасывания индинавира нужна кислая среда; антациды могут снижать уровень индинавира	Принимать антациды через час после индинавира
H ₂ -блокаторы	Теоретически: индинавир ↓	МСК индинавира
Ингибиторы H ⁺ ,K ⁺ -АТФазы, например омепразол (5, 22)		МСК индинавира
Снотворные		
Барбексаклон, фенобарбитал	Теоретически: индинавир ↓	Вместе не назначать или проводить МСК
Бензодиазепины, в частности алпразолам, клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, мидазолам, триаололам, золпидем (2, 5)	Продлевается седативный эффект	Вместе не назначать: Алпразолам, мидазолам, триаололам (2). Небезопасно: клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам (5). Теоретическая альтернатива: лоразепам, оксазепам, темазепам (5)
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус, такролимус (27)	Теоретически: иммунодепрессанты ↑	Коррекция доз иммунодепрессантов по данным МСК
Гиполипидемические		
Аторвастатин,	Теоретически:	Вместе не назначать: симвастатин, ло-

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
ловастатин, симвастатин (2, 5)	аторвастатин, ловастатин ↑	вастатин (2). Небезопасно: аторвастатин (5). Теоретическая альтернатива: права-статин (5), флувастатин, розувастатин
Пероральные контрацептивы (5)	Эстрадиол ↑ 24%. Норэтистерон ↑ 26%	Коррекция дозы не требуется
Ингибиторы фосфодиэстеразы Силденафил, тадалафил, варденафил (5, 31)	Теоретически: ингибиторы фосфодиэстеразы ↑. Индинавир 800 мг 3 раза в сутки + силденафил 25 мг: силденафил ↑ 304% (31). Индинавир + варденафил: варденафил ↑ в 16 раз, индинавир ↓ 30% (C_{max} 40% ↓) (5)	Силденафил: 12,5 мг каждые 48 ч (5). Вместе не назначать или проводить МСК
Другие Дексаметазон (2) Эрготамин (2)	Теоретически: индинавир ↓ Теоретически: индинавир ↑	МСК индинавира Вместе не назначать. Теоретическая альтернатива: триптаны Вместе не назначать (1)
Грейпфрутовый сок (1)	AUC индинавира: 26% ↓	
Интерлейкин (5, 28)	ИЛ-2 + индинавир: индинавир ↑ 88%	При необходимости изменить дозу обоих препаратов. МСК индинавира
Левотироксин (5, 29)	Повышается уровень тироксина, так как индинавир ингибирует УДФ-ГТ (29)	Может потребоваться снижение дозы левотироксина
Витамин С (32)	Индинавир 800 мг 3 раза в сутки + 1 г витамина С: C_{min} индинавира 32% ↓ (не значимо)	Избегать высоких доз витамина С

Литература

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com/>, General Hospital, Toronto, 2004.
2. Crixivan™, MSD.
3. Shelton MJ, Mei JH, Hewitt RG, et al. If taken 1 hour before indinavir, didanosine does not affect indinavir exposure, despite persistent buffering effects. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 298-300. <http://7>
4. Damle BD, Mummaneni V, Kaul S, et al. Lack of effect of simultaneously administered didanosine encapsulated enteric coated formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazole or ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 385-91. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11796346>
5. *Clinical Pharmacology*, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>
6. Aarnoutse RE, Burger DM, Hugen PWH, et al. A Pharmacokinetic Study to investigate the influence of efavirenz on a BID indinavir 800 mg/ritonavir 100 mg in healthy volunteers. Abstract 423, 40th ICAAC 2000, Toronto.
7. Saah A, Winchell G, Rhodes R, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of indinavir with ritonavir and efavirenz combinations in a once daily regimen in healthy volunteers (Merck 093). Abstract 284, 5th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2000, Glasgow. <http://www.aegis.com/conferences/hiv5/P284.html>
8. Burger DM, Prins JM, van der Ende ME, et al. The effect of nevirapine on the pharmacokinetics of indinavir/ritonavir 800/100 mg BID. *JAIDS* 2004; 35: 97-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14707800>
9. Crommentuyn KML, van Heeswijk RPG, Veldkamp AI, et al. Nevirapine once daily versus twice daily: implications for drug-drug interactions. Abstract 1.11, 2nd Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2001, Noordwijk.
10. Reyataz™, Bristol Myers-Squibb.
11. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus protease inhibitors used in combination with amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3663-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709366>
12. Riddler S, Havlir D, Squires KE, et al. Coadministration of indinavir and nelfinavir in human immunodeficiency virus type 1-infected adults: safety, pharmacokinetics and antiretroviral activity. *Antimicrob Agent Chemother* 2002; 46: 3877-82. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12435691>
13. Mc Crea J, Buss N, Stone J, et al. Indinavir-saquinavir single dose pharmacokinetic study. 4th CROI 1997, Washington.
14. Manion D, Merill DP, Hirsch MS. Combination drug regimens against multidrug resistant HIV-1 in vitro. 4th CROI 1997, Washington.
15. Buss N. Saquinavir soft gel capsule (Fortovase): Pharmacokinetics and drug interactions. Abstract 354, 5th CROI 1998, Chicago.
16. Tseng A, Phillips E, Antoniou A, et al. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of indinavir when administered with lopinavir/r in anti-retroviral-experienced subjects. Abstract 8.10, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes.
17. Bertz R, Foit C, Ashbrenner E, et al. Assessment of the steady-state pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with either indinavir or saquinavir in healthy subjects. Abstract A1822, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
18. Burger DM, Schmitz K, Schneider K, et al. Pharmacokinetics of lopinavir and reduced dose indinavir as a part of salvage therapy regimen. 4th Abstract 8.2, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes.
19. Harris M, Alexander C, Ting L, et al. Rescue therapy with indinavir 600 mg twice daily and lopinavir/ritonavir: baseline resistance, virologic response and pharmacokinetics. Abstract P170, 6th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2002, Glasgow.

20. Isaac A, Taylor S, Rubin G, et al. Lopinavir /ritonavir combined with twice daily indinavir: pharmacokinetics in blood, CSF and semen (the Protect Study). Abstract 531, 10th CROI 2003, Boston.
21. DHHS: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Retrieved April 14, 2004. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11364535>
22. Burger DM, Hugen PW, Kroon FP, et al. Pharmacokinetic interaction between the proton pump inhibitor omeprazole and the HIV protease inhibitor indinavir. *AIDS* 1998; 12: 2080-2. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9814882>
23. Hugen PWH, Burger DM, Brinkmann K, et al. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral failure. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 465-70. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10772431>
24. Pratt CM, Mason J, Russell T. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. *Am J Cardiol* 1999; 84: 278-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10335761>
25. Abernethy DR, Barbey JT. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: Both antihistamines are associated with QT-prolongation. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 96-103. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11240972>
26. Michalets E: Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interaction. *Ann Pharmacother* 1998; 18: 84-112. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9469685>
27. Brinkmann K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic interaction between Saquinavir and Cyclosporine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 914-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9867740>
28. Piscitelli SC, Vogel S, Figg WD, et al. Alteration in indinavir clearance during interleukin-2 infusions in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Ann Pharmacother* 1998; 18: 1212-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9855318>
29. Lanzafame M, Trevenzoli M, Faggian F, et al. Interaction between levothyroxine and indinavir in a patient with HIV infection. *Infection* 2002; 30: 54-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11876520>
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to Readers: Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR*; 2004; 53: 37. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4909a4.htm>
31. Merry C, Barry MG, Ryan M, et al. Interaction of sildenafil and indinavir when coadministered to HIV-positive patients. *AIDS* 1999; 13: 101-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10546851>
32. Slain D, Amsden JR, Khakoo RA, et al. Effect of high-dose vitamin C on the steady-state pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in healthy volunteers. Abstract A-1610, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

Ламивудин

ЭпивирTM; ламивудин входит также в состав КомбивираTM, ТризивираTM и КивексыTM.

Одобрённые дозы: 150 мг 2 раза в сутки и 300 мг 1 раз в сутки.

Выводится почками.

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ		
Зальцитабин, эмтрицитабин (3)	Антагонизм	Вместе не назначать
ННИОТ (1-3)	Взаимодействия не существенны	
ИП (1-3)	Взаимодействия не существенны	

Литература

1. Tseng A. www.tthivclinic.com, General Hospital, Toronto 2004.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>
3. US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH). The living document: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Retrieved April 14, 2004. www.aidsinfo.nih.gov.

Лопинавир/ритонавир

КалетраTM.

Одобрённые дозы: лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки.

Метаболизм: лопинавир выпускается в комбинации с ритонавиром и инактивируется в основном ферментом CYP3A4. Лопинавир/ритонавир сильно ингибирует CYP3A4 и индуцирует конъюгацию с глюкуроновой кислотой, а также ферменты CYP 2C9 и CYP 2C19 (1).

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ		
Тенофовир (41, 42)	Тенофовир ↑32 % (C_{max} 15% ↑), лопинавир/ритонавир: достаточная концентрация в плазме. У 18 больных с длительной АРТ: C_{min} лопинавира 34% ↓, C_{min} ритонавира 44% ↓ (41)	В клиническом испытании АВТ-418 усиления побочных эффектов не отмечено. Лопинавир/ритонавир: МСК
ННИОТ		
Эфавиренз (2, 3)	Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки + лопинавир/ритонавир мг 2 раза в сутки (3): лопинавир ↓ 25% (C_{min} 44% ↓)	Лопинавир/ритонавир: 533/133 мг 2 раза в сутки (2)
Невирапин (2, 4, 45)	1) Лопинавир/ритонавир 400/100 мг + невирапин 200 мг 2 раза в сутки: у больных, до этого длительно получавших АРТ (4): лопинавир/ритонавир ↓ 27% (C_{min} 51% ↓). 2) Лопинавир/ритонавир 400/100 мг + невирапин 200 мг 2 раза в сутки (больные с вирусной нагрузкой < 80 мл ⁻¹ , n= 31): достаточная концентрация обоих препаратов в плазме (45)	Клинический опыт: лопинавир/ритонавир: 533/133 мг 2 раза в сутки (2)
ИП		
Атазанавир (14, 46)	Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки + атазанавир 400 мг 1 раз в сутки: уровень атазанавира более 150 нг/мл, уровень лопинавира более 1400 нг/мл	Достаточная концентрация обоих препаратов
Фосампренавир/ритонавир (5-8),	1) Фосампренавир/ритонавир 700/100 мг 2 раза в сутки + лопинавир/ритонавир мг 2 раза в сутки:	Нежелательная комбинация, широкие колебания концентраций

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
ампренавир/ ритонавир (9-13)	ампренавир ↓ 63% (C_{min} 65% ↓) лопинавир ↓ 37 % (C_{max} 30% ↓, C_{min} 52% ↓) (6). 2) Фосампренавир/ритонавир 700/100 + лопинавир/ритонавир 533/133 мг 2 раза в сутки (7): ампренавир ↓ 26% (C_{min} 42% ↓) лопинавир: достаточная концентрация в плазме. 3) При раздельном приеме препаратов уровни лопинавира нормализуются, но уровни ампренавира остаются сниженными (8)	=> МСК
Индинавир/ ритонавир (15-19)	Индинавир 800 мг 2 раза в сутки + лопинавир/ритонавир 2 раза в сутки	МСК. При повышенной концентрации снизить дозу
Нелфинавир (24)	Нелфинавир 1000 мг 2 раза в сутки + лопинавир/ритонавир: лопинавир/ритонавир ↓ 27% (C_{max} 21% ↓, C_{min} 33% ↓)	МСК
Саквинавир/ ритонавир (20-23)	Саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки + лопинавир/ритонавир: адекватные уровни саквинавира и лопинавира в плазме	Синергизм, хорошая комбинация: МСК
Антиаритмические		
Амиодарон, бепридил, хинидин, флекаинид, лидокаин, пропафенон	Теоретически: антиаритмические средства ↑	Вместе не назначать: амиодарон (2). Следить за побочными эффектами, можно снизить дозу
Антибиотики		
Кларитромицин (25-27)	Кларитромицин ↑. При печеночной и почечной недостаточности снизить дозу: при клиренсе креатинина 60-30 мл/мин — на 50%, при клиренсе креатинина < 30 мл/мин — на 75% (25)	При печеночной и почечной недостаточности снизить дозу. Теоретическая альтернатива: азитромицин (26, 27)
Антикоагулянты		
Варфарин (25)	Варфарин ↓	Следить за МНО
Антидепрессанты		
Нефазодон (28)	Теоретически: лопинавир/ритонавир ↑	Следить за побочными эффектами. Теоретическая альтернатива: ингибиторы обратного захвата серотонина
Препараты зверобоя (2)	Теоретически: лопинавир/ритонавир ↓	Вместе не назначать
Противосудорожные		
Карбамазепин, фенитоин, примидон, (2, 25, 40)	Теоретически: лопинавир/ритонавир ↓ противосудорожные ↑	Теоретическая альтернатива: габапентин
Ламотригин (47)	Ламотригин 100 мг + лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки: C_{min} ламотригина 56% ↓	Увеличить дозу ламотригина вдвое, дозу лопинавира/ритонавира не менять
Противогрибковые		
Итраконазол, кетоконазол, вориконазол (1, 2, 25)	Лопинавир/ритонавир и азолы ↑. Внимание: возможна дозозависимая токсичность обоих препаратов	Вместе не назначать: итраконазол, кетоконазол, доза не более 200 мг. Теоретическая альтернатива: флуконазол (1)
Антигистаминные		
Астемизол, лоратадин (> 20 мг), терфенадин (2, 29, 30)	Теоретически: антигистаминные ↑, повышается риск удлинения интервала QT	Вместе не назначать: терфенадин. Теоретическая альтернатива: цетиризин, фексофенадин (29, 30)

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
Гипотензивные		
Антагонисты кальция (2, 31), в частности амлодипин, феллодипин, нифедипин, верапамил	Теоретически: антагонисты кальция ↑	Теоретически: снизить дозу антагонистов кальция
Босентан (25, 39)	Теоретически: лопинавир/ритонавир ↓	Вместе не назначать или проводить МСК. Для лечения легочной гипертензии применяется силденафил (официально не одобрен) (39)
Нейролептики		
Бромперидол, хлорпротиксен, клозапин, флупендиксол, галоперидол, пимозид, кветиапин, рисперидон, сертиндол (25, 28)	Теоретически: лопинавир/ритонавир и нейролептики ↑	Не назначать с пимозидом. Следить за побочными эффектами. Отдавать предпочтение атипичным нейролептикам (меньше холиноблокирующих эффектов)
Противотуберкулезные		
Рифабутин (2, 37)	Рифабутин: 303% ↑ Метаболиты рифабутин ↑ в 47,5 раза. Уровни лопинавира/ритонавира не меняются	Рифабутин: 150 мг 3 раза в неделю. Следить за побочными эффектами
Рифампицин (2, 37)	Лопинавир/ритонавир + рифампицин 600/мг 1 раз в сутки: лопинавир/ритонавир ↓ 75% (C_{min} 99% ↓)	Вместе не назначать
Противоопухолевые		
Доцетаксел, этопозид, паклитаксел, тамоксифен, алкалоиды барвинка (38)	Теоретически: противоопухолевые ↑	Следить за побочными эффектами противоопухолевых препаратов
Препараты для лечения гастрита и язвы желудка		
Антациды, H_2 -блокаторы, ингибиторы H^+,K^+ -АТФазы (44)	Взаимодействия не существенны (данные через 48 недель лечения)	
Снотворные		
Барбексаклон, фенobarбитал	Теоретически: лопинавир ↓	Вместе не назначать или проводить МСК
Бензодиазепины, такие как алпразолам, диазепам, мидазолам, триазолам, золпидем (25)	Теоретически: бензодиазепины ↑. Удлиняется седативный эффект	Не назначать с мидазоламом, триазоламом. Теоретическая альтернатива: лоразепам, оксазепам, темазепам
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус, такролимус (2, 25, 43, 48)	Теоретически: иммунодепрессанты ↑. Такролимус + лопинавир/ритонавир: (трое больше) такролимус ↑ в 10-20 раз (43)	Коррекция доз иммунодепрессантов по данным МСК
Гиполипидемические		
Аторвастатин, ловастатин, симвастатин (32-35)	Аторвастатин, правастатин + лопинавир/ритонавир: аторвастатин ↑ в 5,9 раза, правастатин ↑ 30%	Начинать с низких доз аторвастатина. Теоретическая альтернатива: правастатин, флувастатин
Пероральные контрацептивы (2, 25)		
	Этинилэстрадиол ↓ 42% . Норэтистерон ↓ 17%	Использовать дополнительный метод контрацепции

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
Ингибиторы фосфодиэстеразы		
Силденафил, тадалафил, варденафил (2, 25)	Теоретически: ингибиторы фосфодиэстеразы ↑. Силденафил 100 мг + ритонавир 500 мг 2 раза в сутки: силденафил ↑ 1000%	Силденафил 25 мг каждые 48 ч
Заместительная терапия		
Метадон (36)	Метадон ↓ 36% (C_{max} 44% ↓)	Следить за признаками абстиненции; при необходимости повысить дозу метадона
Другие		
Атоваквон	Теоретически: атоваквон ↓	При необходимости повысить дозу
Дисульфирам (2)	Жидкая форма Калетры содержит этанол и на фоне дисульфирама может вызвать рвоту	Вместе не назначать
Дексаметазон (2)	Теоретически: лопинавир/ритонавир ↓	
Метронидазол (2)	Жидкая форма Калетры содержит этанол и на фоне метронидазола может вызвать рвоту	Вместе не назначать
Теofilлин (2)	Теоретически: теofilлин ↓	МСК теofilлина

Литература

1. Tseng A. www.tthivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2004.
2. Kaletra™, Abbott.
3. Bertz R, Lam W, Hsu A, et al. Assessment of the pharmacokinetic interaction between ABT-378/ritonavir and efavirenz in healthy volunteers and in HIV + subjects. Abstract 424, 40th ICAAC 2000, Toronto.
4. Bertz R, Foit C, Burt D, et al. Assessment of the Effect of Nevirapine on the Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir after Multiple Dosing in HIV-infected Adults. Abstract TUPEB4565, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
5. Telzir™, GlaxoSmithKline.
6. Kashuba ADM, Tierney C, Downey GF, et al. Combining fosamprenavir, 908 with lopinavir/Ritonavir in HIV-1 infected adults in substantial reduction in Amprenavir and lopinavir concentrations: pharmacokinetic results from Adult ACTG Protocol A5143. Abstract H-855a, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
7. Wire MB, Naderer OJ, Masterman AL, et al. The pharmacokinetic interaction between GW433908 and lopinavir/ritonavir (APV10011 and APV 10012). Abstract 612, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/cd/PDFs/612.pdf>
8. Corbett AH, Davidson L, Park JJ, et al. Dose separation strategies to overcome the pharmacokinetic interaction of a triple protease inhibitor regimen containing fosamprenavir, lopinavir and ritonavir. Abstract 611, 11th CROI 2004, San Francisco.
9. Khanlou H, Graham E, Brill M, et al. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. AIDS 2002; 16: 797-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11964539>
10. Bertz RJ, Foit C, Ashbrenner E, et al. Effect of amprenavir on the steady-state pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV+ and healthy subjects. Abstract A1823, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
11. Taburet AM, Raguin G, Le Tiec C, et al. Interaction between Amprenavir and lopinavir - ritonavir combination in heavily pretreated patients infected by HIV. Clin Pharmacol Ther 2004; 75: 310-23. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060509>
12. Mauss S, Scholten S, Wolf E, et al. A prospective, controlled study assessing the effect of lopinavir on amprenavir concentrations boosted by ritonavir. HIV Med 2004; 5: 15-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14731164>
13. Wynn Vezina HE, Brundage RC, Bushman L, et al. Pharmacologic management of the drug-drug interaction between lopinavir/ritonavir and amprenavir. Abstract 609, 11th CROI 2004, San Francisco.
14. Kruse G, Stocker H, Breske A, et al. Trough levels of seven different Atazanavir regimens in HIV-infected patients. Abstract 6.6, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
15. Tseng A, Phillips E, Antoniou A, et al. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of indinavir when administered with lopinavir/r in anti-retroviral-experienced subjects. Abstract 8.10, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes.
16. Bertz R, Foit C, Ashbrenner E, et al. Assessment of the steady-state pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with either indinavir or saquinavir in healthy subjects. Abstract A1822, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
17. Burger DM, Schmitz K, Schneider K, et al. Pharmacokinetics of lopinavir and reduced dose indinavir as a part of salvage therapy regimen. Abstract 8.2, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes.
18. Burger DM, Schmitz K, Schneider K, et al. Rescue therapy with indinavir 600 mg twice daily and lopinavir/ritonavir: baseline resistance, virologic response and pharmacokinetics. Abstract P170, 6th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2002, Glasgow.
19. Isaac A, Taylor S, Rubin G, et al. Lopinavir /ritonavir combined with twice daily indinavir: pharmacokinetics in blood, CSF and semen (the Protect Study). Abstract 531, 10th CROI 2003, Boston.
20. La Porte CJ, Wasmuth JC, Schneider K, et al. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy; pharmacokinetics, tolerability and efficacy. AIDS 2003; 17: 1700-2. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12853756>
21. Ribera E, Diaz M, Pou L, et al. Steady-state pharmacokinetics of double boosting regimen of lopinavir, plus minidose Ritonavir, plus Saquinavir soft-gel in HIV-infected adults. Abstract TUPE4545, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
22. Staszewski S, Dauer B, Von Hentig N, et al. The LopSaq study: 24 week analysis of the double protease inhibitor salvage regimen containing lopinavir plus saquinavir without any additional antiretroviral therapy. Abstract 583, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2003, Paris.

23. Stefan C, Von Hentig N, Kourbeti I, et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/Saquinavir. *AIDS* 2004; 18: 503-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15090803>
24. Klein C, Bertz R, Ashbrenner E, et al. Assessment of the multiple dose pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with nelfinavir. Abstract 536, 10th CROI 2003, Boston.
25. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>
26. Michalets E. Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interaction. *Ann Pharmacother* 1998; 18: 84-112. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9469685>
27. Benedek ICH, Joshi A, Fiske WD, et al. Pharmacokinetic studies in healthy volunteers with efavirenz and the macrolide antibiotics, azithromycin and clarithromycin. Abstract 347, 5th CROI 1998, Chicago.
28. Tseng AL, Foisy MM. Significant Interactions with New Antiretrovirals and Psychotropic Drugs. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 461-73. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10332538>
29. Pratt CM, Mason J, Russell T. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. *Am J Cardiol* 1999; 84: 278-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10335761>
30. Abernethy DR, Barbey JT. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: Both antihistamines are associated with QT-prolongation. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 96-103. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11240972>
31. Rossi DR, Rathbun C, Slater LD. Symptomatic orthostasis with extended-release nifedipine and protease inhibitors. *Ann Pharmacother* 2002; 22: 1312-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12389881>
32. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz S. Pharmacokinetic interaction between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002; 16: 569-77. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11873000>
33. Carr RA, Andre AK, Bertz RJ, et al. Concomitant administration of ABT-378/ritonavir results in a clinically important pharmacokinetic interaction with atorvastatin but not pravastatin. Abstract 1644, 40th ICAAC 2000, Toronto.
34. Doser N, Kubli S, Telenti A et al. Efficacy and safety of fluvastatin in hyperlipidemic protease inhibitor-treated HIV-infected patients. *AIDS* 2002; 16: 1982-3. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12351967>
35. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy. Recommendations of the adult ACTG Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1216-24. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11073755>
36. Antoniou T, Lin-in Tseng. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Annals Pharmacother* 2002; 36: 1598-613. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12243611>
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to Readers: Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR*; 2004; 53: 37. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11795500>
38. Lam M, Ignoffo R, Meibohm B: Ein Leitfaden für klinisch-relevante Arzneimittel-Interaktionen in der Onkologie, Institute for Applied Healthcare Science.
39. Ghofrani HA, Olschewski H, Seeger W et al. Sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension and commencing right-heart failure. *Pneumologie*. 2002; 56: 665-72. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12442206>
40. DiCenzo R, Petersen D, Cruttenden K, et al. Effect of Valproic Acid Coadministration on Plasma Efavirenz and Lopinavir Concentrations in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004; 48: 4328-31. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15504860>
41. Breilh D, Rouzes A, Djabarouti S et al. Pharmacokinetic drug interaction of lopinavir/ritonavir in combination with tenofovir in experienced HIV+patients. Abstract A-445, 44th ICAAC 2004, Washington.
42. Kearney BP, Mittan A, Sayre J, et al. Pharmacokinetic drug interaction and long term safety profile of tenofovir DF and lopinavir/ritonavir. Abstract A-1617, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.natap.org/2003/ICAAC/day5_2.htm
43. Jain AB, Venkataramanan R, Egtesad B, et al. Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. *Liver Transpl* 2003; 9:954-60. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12942457>
44. Bertz RJ, Chiu YL, Naylor C et al. Lack of Effect of gastric acid reducing agents on lopinavir/ritonavir plasma concentrations in HIV-infected patients. Abstract 201, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
45. Negro E, Moltó J, Burger D et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). *JAIDS* 2005; 38: 47-52. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15608524>
46. Langmann P, Winzer R, Nolte C, et al (2005). Efficacy and safety of ATV in combination with LPV/r. Abstract 56, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
47. Van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede H, et al. The effect of lopinavir / ritonavir on the pharmacokinetic of lamotrigine in healthy subjects. Abstract 12, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
48. Faivre L, T. H., Vincent I, Abbara C, et al (2005). Potent drug interactions between tacrolimus and lopinavir / ritonavir therapy in HIV-infected liver transplant recipients. Abstract 26, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
49. Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of BI1182.51. Abstract 34 , 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV-Ther 2004, Rome.

Невирапин

Вирамун™.

Одобренная доза: невирапин 200 мг 2 раза в сутки (вводный период: 200 мг 1 раз в сутки в первые 14 сут). В таблице подразумевается одобренная доза невирапина, если не указано иначе.

Метаболизм: невирапин инактивируется в основном CYP3A4, является индуктором CYP3A4 и 2B6 (1, 2).

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ	Взаимодействия клинически не значимы (1)	
ННИОТ		
Эфавиренз (2, 4, 32)	Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки + невирапин 400 мг 1 раз в сутки (4): эфавиренз ↓ 22% (C_{min} 36% ↓)	Нежелательная комбинация: снижается эффективность, повышается токсичность (32)
ИП		
Атазанавир/ ритонавир (2, 30)	Возможно: атазанавир ↓	В настоящее время нет рекомендаций по изменению дозы атазанавира
Ампренавир (6, 7)	Ампренавир/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки + невирапин: ампренавир ↓ 35% (C_{min} 20% ↓, C_{max} 35% ↓) (6)	МСК. Ампренавир/ритонавир 450/200 мг 2 раза в сутки (7)
Фосампренавир (31)	Фосампренавир/ритонавир 700/100 мг 2 раза в сутки + невирапин: взаимодействия клинически не значимы	В этом исследовании коррекция дозы не требовалась
Индинавир и индинавир/ритонавир (8, 9, 10)	Индинавир/ритонавир 800/100 мг 2 раза в сутки + невирапин: индинавир: C_{min} 57% ритонавир: C_{min} 59% но индинавир > 100 нг/мл (8)	1) Индинавир: 1000 мг 3 раза в сутки (9). 2) Индинавир/ритонавир: 800/100 мг 2 раза в сутки (8). Больным, которые получали лечение раньше, может потребоваться повышение дозы индинавира (8). Есть данные, что невирапин при приеме 1 раз в сутки снижает уровни индинавира/ритонавира больше, чем при приеме 2 раза в сутки (10)
Лопинавир/ ритонавир (2, 5, 33, 34)	1) Лопинавир/ритонавир 400/100 + невирапин 200 мг 2 раза в сутки: у больных, которые получали лечение раньше, уровни лопинавира/ритонавира ↓ 27% (C_{min} 51% ↓). 2) Лопинавир/ритонавир 400/100 мг + невирапин 200 мг 2 раза в сутки: (вирусная нагрузка < 80 мл ⁻¹ , n=31). Адекватная концентрация обоих препаратов (33)	Лопинавир/ритонавир: 533/133 мг 2 раза в сутки (2)
Нелфинавир (11, 12)	Нелфинавир 750 мг 3 раза в сутки + невирапин: нелфинавир ↑ 4%, C_{max} 14% ↑	В этом исследовании коррекция дозы не потребовалась
Антиаритмические		
Амиодарон, бепридил, хинидин, флекаинид, лидокаин, пропафенон	Теоретически: антиаритмические ↓	При необходимости повысить дозу антиаритмических средств
Антибиотики		
Кларитромицин, эритромицин (1, 15)	Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + невирапин: кларитромицин ↓ 35%, активные метаболиты кларитромицина ↑ 58%, невирапин ↑ 26%	Доза не меняется. Следить за показателями функции печени. Теоретическая альтернатива: азитромицин
Антидепрессанты		
Нефазодон	Теоретически: невирапин ↑	Вместе не назначать: гепатотоксичность

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
Препараты зверобоя (2)	Теоретически: невирапин ↓	Вместе не назначать
Противосудорожные		
Карбамазепин, фенитоин	Теоретически: невирапин ↓	Вместе не назначать: Теоретическая альтернатива: габапентин, ламотригин, вальпроевая кислота
Противогрибковые		
Итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол (2, 16)	Теоретически: невирапин ↑, азолы ↓. Кетоконазол 400 мг 1 раз в сутки + невирапин (16): кетоконазол ↓ 63% (C_{max} 40% ↓), невирапин ↑ 15-28%. Флуконазол + невирапин (2): невирапин ↑ 100%. Вориконазол: нет данных	МСК невирапина
Гипотензивные		
Антагонисты кальция, в частности амлодипин, фелодипин, нифедипин, верапамил	Теоретически: антагонисты кальция ↓	При необходимости повысить дозу антагонистов кальция
Босентан (3, 26)	Теоретически: невирапин ↓	Для лечения легочной гипертензии применяется силденафил (официально не одобрен)
Противотуберкулезные		
Рифабутин (21, 22)		Коррекция дозы не требуется
Рифампицин (22-25)	Невирапин (C_{min} 68% ↓)	Вместе не назначать
Противоопухолевые		
Циклофосфамид (3)	Теоретически: нейротоксичные метаболиты ↑	Не назначать с 2 и более нейротоксичными препаратами
Наркотики		
Кокаин (18)	Теоретически: норкокаин ↑ (гепатотоксичность)	Вместе не назначать
Препараты для лечения гастрита и язвы желудка		
Циметидин	Теоретически: невирапин ↑	Теоретическая альтернатива: фамотидин, низатидин, ранитидин
Снотворные		
Барбексаклон, фенобарбитал	Теоретически: невирапин ↓	
Бензодиазепины, в частности диазепам, мидазолам, триазолам, золпидем	Теоретически: бензодиазепины ↓	Теоретическая альтернатива: лоразепам, оксазепам, темазепам
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус, такролимус	Теоретически: иммунодепрессанты ↓	Скорректировать дозу иммунодепрессантов по данным МСК
Гиполипидемические		
Аторвастатин, ловастатин, симвастатин (1, 15, 16)	Теоретически: статины ↓	Теоретическая альтернатива: правастатин
Пероральные контрацептивы b(17)	Этинилэстрадиол 0,035 + норэтистерон 1,0: этинилэстрадиол ↓ 29%, норэтистерон ↓ 18%	Использовать дополнительный вид контрацепции
Ингибиторы фосфодиэстеразы		
Силденафил,	Теоретически: уровни ингибиторов фосфодиэстеразы ↓	Внимание: в каждом случае подбирать дозу индивидуально

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
тадалафил, варденафил		
Заместительная терапия		
Метадон (2, 19, 20)	Метадон ↓ через 4-10 сут: абстинентный синдром	Повышать дозу метадона по 10 мг за раз
Другие препараты		
Дексаметазон	Теоретически: невирапин ↓	
Сульфаметоксазол	Сыпь ↑	
Варфарин (27)	Варфарин ↓ ↑	Следить за МНО

Литература

1. Tseng A. www.tthivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2004.
2. Viramune, Boehringer Ingelheim.
3. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>
4. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JSG, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in HIV type 1 infected persons. J Infect Dis 2001; 184: 37-42. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11398107>
5. Kaletra™, Abbott.
6. Goujard C, Meynard JL, Choudet N, et al. Steady-state pharmacokinetics of amprenavir 600 mg BID and ritonavir 100 mg BID with or without NNRTI in HIV-1 infected patients. Abstract P268, 5th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2000, Glasgow. <http://www.aegis.com/conferences/hiv5/P268.html>
7. Degen O, Kurowski M, van Lunzen J, et al. Amprenavir and ritonavir: intraindividual comparison of different doses and influence of concomitant NNRTI on steady-state pharmacokinetics in HIV-infected patients. Abstract 739, 8th CROI 2001, Chicago. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/739.htm>
8. Burger DM, Prins JM, van der Ende ME, et al. The effect of nevirapine on the pharmacokinetics of indinavir/ritonavir 800/100 mg BID. JAIDS 2004; 35: 97-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14707800>
9. Murphy R, Gagnier P, Lamson M, et al. Effect of nevirapine on pharmacokinetics of indinavir and ritonavir in HIV-1 patients. Abstract 374, 4th CROI 1997, Washington.
10. Crommentuyn KML, van Heeswijk RPG, Veldkamp AI, et al. Nevirapine once daily versus twice daily: implications for drug-drug interactions. Abstract 1.11, 2nd Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2001, Noordwijk.
11. Skowron G, Leoung G, Kerr B, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between nelfinavir and Nevirapine. AIDS 1998; 12: 1243-4. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9677174>
12. Vilaro J, Mascaro J, Colomer J, et al. The pharmacokinetics of combination therapy with nelfinavir plus nevirapine in HIV-positive patients. Abstract A497, 41st ICAAC 2001, Chicago.
13. Sahai J, Cameron W, Salgo M, et al. Drug interaction study between saquinavir (SQV) and nevirapine (NVP). Abstract 376, 4th National CROI 1997, Washington.
14. Sabo J, MacGregor T, Lamson M, et al. Pharmacokinetics of tipranavir and nevirapine. Abstract 249, 10th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research 2001, Toronto.
15. Robinson P, Gigliotti M, Lamson M, et al. Effect of the reverse transcriptase inhibitor nevirapine, on the steady-state pharmacokinetics of clarithromycin in HIV positive patients. Abstract 374, 6th CROI 1999, Chicago.
16. Lamson M, Robinson P, Gigliotti M, et al. The pharmacokinetic interactions of nevirapine and ketoconazol. Abstract 12218, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva.
17. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. Journal of the Acquired Immune Deficiency Syndrome 2002; 29: 471-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11981363>
18. Antoniou T, Lin-in Tseng. Interactions between Recreational Drugs and antiretroviral agents. Ann Pharmacother 2002; 36: 1598-613. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12243611>
19. Altice FL, Friedland GH, Cooney E. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. AIDS 1999; 13: 957-62. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10371177>
20. Clarke S, Mulcahy F, Back D, et al. Managing methadone and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: guidelines for clinical practice. Abstract 88, 7th CROI 2000, San Francisco.
21. Maldonado S, Lamson M, Gigliotti M, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifabutin. Abstract 341, 39th ICAAC 1999, San Francisco.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to Readers: Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR; 2004; 53: 37. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4909a4.htm>
23. Robinson P, Lamson M, Gigliotti M, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampin. Abstract 60623, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva.
24. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. JAIDS 2001; 28: 450-3. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11744833>
25. Oliva J, Moreno S, Sanz J, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis (letter). AIDS 2003; 17: 637-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12598789>
26. Ghofrani HA, Olschewski H, Seeger W, et al. Sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension and commencing right-heart failure. Pneumologie 2002; 56: 665-72. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12442206>
27. Dioniso D, Mininni S, Bartolozzi D, et al. Need for increased dose of warfarin in HIV patients taking nevirapine. AIDS 2001; 15: 277-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11216940>
28. Tripanavir Investigators Broschüre, Boehringer Ingelheim, 2004.

29. Barry M, Mulcahy F, Merry C, et al. Pharmacokinetics and potential interactions among antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36: 289-304. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10320951>
30. Alexander CS, Montaner JG, Langridge S, et al. Interaction between atazanavir/Ritonavir (ATV/r) and nevirapine (NVP) is observed in a clinical setting. Abstract P275, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
31. DeJesus E, Piliero P, Summers K, et al. Evaluation of the pharmacokinetic drug interaction between fosamprenavir (FPV), FPV plus ritonavir (RTV) and nevirapine (NVP) in HIV-infected patients (APV10014). Abstract A-447, 44th ICAAC 2004, Washington.
32. van Leth F., Hassink E., Phanuphak P. et al. Results of the 2NN Study: A randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either NVP alone, эфавиренз alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. Abstract 176, 10th CROI 2003.
33. Bertz R, Foit C, Burt D, et al. Assessment of the effect of nevirapine on the pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir after multiple dosing in HIV-infected adults. Abstract TUPEB4565, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
34. Negredo E, Moltó J, Burger D et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). *JAIDS* 2005; 38: 47-52. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15608524>

Нелфинавир

Вирасепт™.

Одобрённые дозы: 1250 мг 2 раза в сутки.

Метаболизм: нелфинавир инактивируется в основном CYP2C19, в меньшей степени — CYP3A4 и CYP2D6. Нелфинавир ингибирует CYP3A4. Активный метаболит нелфинавира — M8 (приблизительно 30% от исходной дозы), по APB активности равен нелфинавиру. M8 инактивируется CYP3A4 (1, 2).

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ		
Диданозин (1, 2)	Диданозин принимать натощак, нелфинавир с небольшим количеством пищи	Между приемом диданозина и нелфинавира должно пройти 2 ч
Тенофовир (3)	Взаимодействия клинически не значимы	
ННИОТ		
Эфавиренз (2, 4, 5)	Нелфинавир 750 мг 3 раза в сутки + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки: нелфинавир ↑ 20%, M8 ↓ 4 %. Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки: нелфинавир ↓ 38% ($C_{\min}$ 65% ↓)	Взаимодействия клинически не значимы, по возможности проводить МСК нелфинавира
Невирапин (6)	Нелфинавир 750 мг 3 раза в сутки + невирапин 200 мг 2 раза в сутки	В этом исследовании коррекция дозы не потребовалась
ИП		
Атазанавир (8, 28)	Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки + атазанавир 400 мг 1 раз в сутки: $C_{\min}$ нелфинавира: 57,4%↑, M8: 124%↑, не влияет на AUC, $C_{\max}$, $T_{\max}$	
Ампренавир (9)	Нелфинавир 750 мг + ампренавир 800 мг 3 раза в сутки: ампренавир: ($C_{\min}$ ↑ в 2,9 раза) нелфинавир ↑ 15%	МСК
Индинавир (10)	Нелфинавир 1250 мг + индинавир 1200 мг 2 раза в сутки	В этом исследовании коррекция дозы не требовалась
Лопинавир/ритонавир (7)	Нелфинавир 1000 мг + лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки (здоровые добровольцы): лопинавир/ритонавир ↓ 27% ($C_{\max}$ 21% ↓, $C_{\min}$ 33% ↓)	Возможна коррекция дозы лопинавира/ритонавира по данным МСК
Саквинавир (11-13, 14)	Нелфинавир 1250 мг + саквинавир 1000-1200 мг 2 раза в сутки.	В этом исследовании коррекция дозы не потребовалась.
	Нелфинавир 1250 мг + саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в сутки: M8↑ в 2,7 раза	Взаимодействия маловероятны
Типранавир/ритонавир	Теоретически: нелфинавир ↓	Вместе не назначать
Антиаритмические		
Амиодарон, бепридил, хинидин, флекаинид, лидокаин, пропафенон (2)	Теоретически: антиаритмические ↑	Вместе не назначать или следить за токсическими эффектами
Антибиотики		
Азитромицин, кларитромицин, эритромицин (1, 15)	Нелфинавир 750 мг 3 раза в сутки + азитромицин 1200 мг 1 раз в сутки: нелфинавир ↓ 28%, M8 ↓ 23% , азитромицин ↑ >100%	Внимание: побочные эффекты азитромицина. При приеме кларитромицина и эритромицина коррекция дозы не требуется

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
Антидепрессанты		
Нефазодон	Теоретически: нелфинавир ↑	Вместе не назначать или наблюдать за побочными эффектами. Теоретическая альтернатива: ингибиторы обратного захвата серотонина
Препараты зверобоя (2)	Теоретически: нелфинавир ↓	Вместе не назначать
Противосудорожные		
Карбамазепин, фенитоин, примидон (2, 18)	Нелфинавир + фенитоин: достаточная концентрация нелфинавира, уровни фенитоина снижаются	Внимание: МСК противосудорожных и нелфинавира
Противогрибковые		
Каспофунгин (1, 19)	Каспофунгин: одобренная доза 50 мг, теоретически можно повысить дозу до 70 мг 1 раз в сутки	Азолы: коррекция дозы не требуется
Антигистаминные		
Астемизол, лоратадин (> 20 мг), терфенадин (2, 16, 17)	Теоретически: антигистаминные ↑. Повышается риск удлинения интервала QT	Вместе не назначать: терфенадин. Теоретическая альтернатива: цетиризин, фексофенадин
Гипотензивные		
Антагонисты кальция (20), в частности амлодипин, нифедипин, верапамил	Теоретически: антагонисты кальция ↑	Теоретически: снизить дозу антагонистов кальция
Босентан (20, 26)	Теоретически: нелфинавир ↓	Вместе не назначать или проводить МСК. Для лечения легочной гипертензии применяется силденафил (официально не одобрен)
Противомалярийные		
Мефлохин (18)	Взаимодействия клинически не значимы	
Нейролептики		
В частности бромперидол, хлорпротиксен, клозапин, флупендиксол, галоперидол, пимозид, кветиапин, рисперидон, сертиндол (16)	Теоретически: нелфинавир и нейролептики ↑	Не назначать с пимозидом. Следить за побочными эффектами. Отдавать предпочтение атипичным нейролептикам (меньше холиноблокирующих эффектов)
Противотуберкулезные		
Рифабутин (23)	Нелфинавир 750 мг 3 раза в сутки + рифабутин 300 мг 1 раз в сутки: нелфинавир ↓ 32% , рифабутин ↑ 207%	Рифабутин: 150 мг 1 раз в сут. Нелфинавир: 1000 мг 3 раза в сутки. Нелфинавир: 1250 мг 2 раза в сутки.
Рифампицин (2, 23)	Нелфинавир ↓ 82%	Вместе не назначать
Снотворные		
Барбесаклон, фенobarбитал	Теоретически: нелфинавир ↓	Вместе не назначать или проводить МСК
Бензодиазепины (2) например, алпразолам, диазепам, мидазолам, триазолам, золпидем	Бензодиазепины ↑, удлиняется седативный эффект	Вместе не назначать: мидазолам, триазолам
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус, такролимус (20, 27)	Теоретически: иммунодепрессанты ↑. Нелфинавир + такролимус: (у 5 больных после трансплантации печени) уровень такролимуса в 16 раз ниже, чем у ВИЧ-отрицательных в контроле (27)	Скорректировать дозу иммунодепрессантов по данным МСК

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
Гиполипидемические Аторвастатин, ловастатин, симвастатин (21, 2)	Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки + аторвастатин 10 мг или симвастатин 20 мг: аторвастатин ↑ 74% , симвастатин ↑ 506% .	Вместе не назначать: симвастатин. Низкая доза аторвастатина. Теоретическая альтернатива: правастатин, флувастатин
Ингибиторы фосфодиэстеразы Силденафил, тадалафил, варденафил (18, 24, 25)	Теоретически: уровни ингибиторов фосфодиэстеразы ↑	Силденафил 25 мг каждые 48 ч
Пероральные контрацептивы (2)	Нелфинавир 750 мг 3 раза в сутки + 0,4 мг норэтистерона + 35 мкг этинилэстрадиола: этинилэстрадиол ↓ 47% норэтистерон ↓ 18%	Использовать дополнительные методы контрацепции
Заместительная терапия Метадон (2, 22)	Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки + метадон: метадон ↓ 47%; в данном исследовании абстинентного синдрома не было (22)	Следить за признаками абстинентного синдрома
Другие препараты Дексаметазон Алкалоиды спорыньи (2, 20)	Теоретически: нелфинавир ↓ Теоретически: нелфинавир ↑	МСК Вместе не назначать. Теоретическая альтернатива: триптаны

Литература

1. Tseng A. www.tthivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2004.
2. Viracept™, Hoffmann-La Roche.
3. Kruse G, Esser S, Stocker H, et al. Tenofovir does not impair the pharmacokinetic of Nelfinavir in HIV-infected patients. Abstract A446, 44th ICCAC 2004, Washington.
4. Lee CA, Liang BH, Wu EY, et al. Prediction of nelfinavir mesylate (Viracept) clinical drug interactions based on in vitro human P450 metabolism studies. 4th CROI 1997, Washington.
5. Smith PF, Robbins G, Shafer R, et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of nelfinavir and M8 in naïve, HIV-infected subjects receiving long-term HAART therapy. Abstract 148, 10th CROI 2003, Boston.
6. Vilario J, Mascaro J, Colomer J, et al. The pharmacokinetics of combination therapy with nelfinavir plus nevirapine in HIV-positive patients. Abstract A497, 41st ICAAC 2001, Chicago.
7. Klein C, Bertz R, Ashbrenner E, et al. Assessment of the multiple dose pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with nelfinavir. Abstract 536, 10th CROI 2003, Boston.
8. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS- 232632, a highly potent human immunodeficiency virus protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2093-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10898681>.
9. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus protease inhibitors used in combination with amprenavir. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3663-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709366>
10. Riddler S, Havlir D, Squires KE, et al. Coadministration of indinavir and nelfinavir in human immunodeficiency virus type 1-infected adults: safety, pharmacokinetics and antiretroviral activity. Antimicrob Agent Chemother 2002; 46: 3877-82. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12435691>
11. Buss N. Saquinavir soft gel capsule (Fortovase): Pharmacokinetics and drug interactions. Abstract 354, 5th CROI 1998, Chicago.
12. Merry C, Barry MG, Mulcahy FM, et al. Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with nelfinavir in HIV infected patients. Abstract 352, 5th CROI 1998, Chicago.
13. Gallicano K, Sanai J, Kravcik S, et al. Nelfinavir increases plasma exposure of saquinavir in hard gel capsule in HIV+ patients. Abstract 353, 5th CROI 1998, Chicago.
14. Stocker H, Kruse G, Arasteh K, et al. Pharmacokinetic interaction between saquinavir/r und nelfinavir in HIV-Infected patients. Abstract A-454, 44th ICAAC 2004, Washington.
15. Amsden GW, Foulds G. The pharmacokinetics of azithromycin and nelfinavir when coadministered in healthy volunteers. Abstract 1651, 40th ICAAC 2000, Toronto.
16. Pratt CM, Mason J, Russell T. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. Am J Cardiol 1999; 84: 278-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10335761>
17. Abernethy DR, Barbey JT. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: Both antihistamines are associated with QT-prolongation. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 96-103. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11240972>
18. Schippers EF, Eugen PW, den Hartigh J, et al. No drug drug interaction between nelfinavir and indinavir mefloquine in HIV-1 infected patients. AIDS 2000; 14: 2794-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11125902>
19. Kerr B, Yuen G, Daniels R, et al. Strategic approach to nelfinavir mesylate (NFV) drug interactions involving CYP3A metabolism. 4th National CROI 1997, Washington.
20. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>

21. Hsyu PH, Smith MD, Lillibridge JH, et al. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3445-50. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709322>
22. Smith PF, Booker BM, Difrancesco R, et al. Effect of methadone or LAAM on the Pharmacokinetics of nelfinavir & M8. Abstract A-491, 41st ICAAC 2001, Chicago.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2004; 53:37. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11795500>
24. Nandwani R, Gourlay Y. Possible Interaction between sildenafil and HIV combination therapy. *Lancet* 1999; 353: 840. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10459981>
25. Bratt G, Stahle L. Sildenafil does not alter nelfinavir pharmacokinetics. *Therapeutic Drug Monitoring* 2003; 25: 240-2. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12657921>
26. Ghofrani HA, Olschewski H, Seeger W, et al. Sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension and commencing right-heart failure. *Pneumologie*. 2002; 56: 665-72. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12442206>
27. Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl*. 2002, 8:841-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12200788>
28. Kurowski M, Breske A, Kruse G, et al. Atazanavir (ATV) enhances trough concentrations of nelfinavir (NFV) and its M8 metabolite in a treatment regimen without ritonavir (RTV). Abstract 90, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.

Саквинавир

Инвираз 500, ФортовазTM мягкие желатиновые капсулы, ИнвиразTM твердые капсулы.

Одобрённые дозы: саквинавир/ритонавир: 1000/100 мг 2 раза в сутки (3).

Метаболизм: 90% саквинавира метаболизируется ферментом CYP3A4. Саквинавир — слабый ингибитор CYP3A4. Исследования *in vitro* показали, что саквинавир является также субстратом Р-гликопротеида (1, 2).

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ		
Диданозин (1)		Принимать диданозин за час до саквинавира или через 2 ч после
Тенофовир (4, 5)	Взаимодействия не существенны	
ННИОТ		
Эфавиренз (6-9)	Саквинавир 1200 мг 3 раза в сутки + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки: саквинавир ↓ 62% (6)	1) Саквинавир/ритонавир 400/400 мг 2 раза в сутки (7). 2) Саквинавир/ритонавир 1200/100 мг 1 раз в сутки (8). 3) Саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в сутки (9)
ИП		
Атазанавир (16-19)	Саквинавир 1600 мг 1 раз в сутки + атазанавир/ритонавир 300/100 мг 1 раз в сутки: саквинавир ↑ 60%, ритонавир ↑ 41% (16).	Синергизм.
Ампренавир (20)	Саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки + атазанавир/ритонавир 300/100 мг 1 раз в сутки: саквинавир, атазанавир, ритонавир ↑ (19)	Коррекция дозы не требуется
Ампренавир (20)	Саквинавир/ритонавир 1000/100 + ампренавир 600 мг 2 раза в сутки: => достаточная концентрация в плазме	Данных недостаточно. => МСК
Фосампренавир/ритонавир (21)	Саквинавир 1000 + фосампренавир/ритонавир 700/100 или 700/200 мг 2 раза в сутки: уровни фосампренавир не меняются, но: 1) ритонавир 100 мг: саквинавир ↓ 14%, 2) ритонавир 200 мг: саквинавир ↑ 12%	Саквинавир + фосампренавир + ритонавир 100 : МСК. Саквинавир + фосампренавир + ритонавир 200 : безопасно
Индинавир (22-24)	Индинавир 800 мг 3 раза в сутки + одна доза саквинавира: саквинавир ↑ в 5-8 раз (22, 24)	Данных недостаточно
Лопинавир/ритонавир (3,12-15)	Саквинавир 1000 + лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки: адекватная концентрация саквинавира и лопинавира в плазме	Синергизм
Нелфинавир (25-29)	Саквинавир/ритонавир 1000/100 + нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки: нелфинавир-М8 ↑ в 2,7 раза	В этом исследовании коррекция дозы не требовалась
Типранавир/ритонавир (48)	Типранавир/ритонавир 500/200 мг + саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки: саквинавир: AUC 70%, C _{max} 66%, C _{min} 81% ↓	Вместе не назначать
Антиаритмические		
Амиодарон, бепридил, хинидин, флекаинид, лидокаин, пропафенон (3)	Теоретически: антиаритмические ↑	Вместе не назначать

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
Антибиотики		
Кларитромицин	Саквинавир 1200 мг 3 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки: саквинавир ↑ 177% , кларитромицин ↑ 45%.	Не усиленный саквинавир: коррекция дозы не требуется
Эритромицин (2, 3)	Саквинавир 1200 мг 3 раза в сутки + эритромицин 250 мг 1 раз в сутки: саквинавир ↑ 99% (C _{max} 106% ↑)	
Антидепрессанты		
Нефазодон (2)	Теоретически: саквинавир ↑	Следить за побочными эффектами. Теоретическая альтернатива: ингибиторы обратного захвата серотонина
Препараты зверобоя (2)	Теоретически: саквинавир ↓	Вместе не назначать или проводить МСК
Противосудорожные		
Карбамазепин (3, 30), фенитоин, примидон	Теоретически: саквинавир ↓, противосудорожные ↑	Теоретическая альтернатива: габапентин, ламотригин, вальпроевая кислота (30)
Противогрибковые		
Итраконазол, кетоконазол, вориконазол (2, 33)	Теоретически: саквинавир ↑. Инвираз 600 мг 3 раза в сутки + кетоконазол 200 мг 1 раз в сутки: саквинавир ↑ 160 % . Фортоваза 800 или 1200 мг 2 раза в сутки + итраконазол 100 мг 1 раз в сутки => такие же уровни саквинавира как при приеме саквинавира в дозе 1400 мг 2 раза в сутки	Коррекция дозы не нужна. Следить за токсическими эффектами
Антигистаминные		
Астемизол, лоратадин (> 20 мг), терфенадин (2, 31, 32)	Риск удлинения интервала QT↑ (терфенадин ↑ 368 %)	Вместе не назначать: терфенадин. Теоретическая альтернатива: цетиризин, фексофенадин
Гипотензивные		
Антагонисты кальция (2), в частности амлодипин, фелодипин, нифедипин, верапамил	Теоретически: антагонисты кальция ↑	Теоретически: снизить дозу антагонистов кальция
Босентан (3, 43)	Теоретически: саквинавир ↓	Вместе не назначать или проводить МСК. Для лечения легочной гипертензии применяется силденафил (официально не одобрен)
Нейролептики		
В частности бромперидол, хлорпротиксен, клозапин, флупентиксол, галоперидол, пимозид, кветиапин, рисперидон, сертиндол (2, 40)	Теоретически: саквинавир и нейролептики ↑	Не назначать с пимозидом. Следить за побочными эффектами. Отдавать предпочтение атипичным нейролептикам (меньше холиноблокирующих эффектов)
Противотуберкулезные		
Рифабутин (41)	Фортоваза 1200 мг 3 раза в сутки + рифабутин 1 раз в сутки: саквинавир ↓ 40%	Саквинавир/ритонавир + рифабутин 150 мг 3 раза в неделю
Рифампицин (2, 41, 47)	Саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в сутки + рифампицин 600 мг 1 раз в сутки: 11 больных с симптомами повреждения клеток	Вместе не назначать

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
Препараты для лечения гастрита и язвы желудка		
Антациды, ингибитор Н ⁺ ,К ⁺ -АТФазы	Нет данных	Взаимодействия маловероятны
Н ₂ -блокаторы Циметидин (3, 35)	Саквинавир 1200 мг 3 раза в сутки или саквинавир 1200 мг 2 раза в сутки + циметидин 400 мг 2 раза в сутки: саквинавир ↑ 120% (C _{max} ↑ 179%, C _{min} ↑ не меняется)	Теоретическая альтернатива: фамотидин, низатидин, ранитидин
Снотворные		
Барбексаклон, фенобарбитал	Теоретически: саквинавир ↓	Вместе не назначать или проводить МСК
Бензодиазепины, такие как мидазолам, триазолам, диазепам, золпидем (2, 3)	Удлинение седативного действия	Вместе не назначать: мидазолам. Внимание: алпразолам, триазолам. Теоретическая альтернатива: лоразепам, оксазепам, темазепам (3)
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус, такролимус (3, 46)	Теоретически: иммунодепрессанты ↑, на фоне саквинавира уровень циклоспоринов вырос в 3 раза	Коррекция дозы иммунодепрессантов по данным МСК
Гиполипидемические		
Аторвастатин, ловастатин, симвастатин (2, 34)	Саквинавир/ритонавир 400/400 мг 2 раза в сутки + аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки (или правастатин, симвастатин): аторвастатин ↑ в 5,9 раза правастатин: ↓ 35% симвастатин ↑ в 34,6 раза	Вместе не назначать: симвастатин, ловастатин. Теоретическая альтернатива: правастатин, флувастатин, розувастатин, низкие дозы аторвастатина
Ингибиторы фосфодиэстеразы		
Силденафил, тадалафил, варденафил (2, 3, 42)	Теоретически: ингибиторы фосфодиэстеразы ↑. Фортоваза: 1200 мг 3 раза в сутки + силденафил 100: силденафил ↑ 210 % (C _{max} ↑ 140%)	Силденафил 25 мг каждые 48 ч. Другие ингибиторы фосфодиэстеразы: начинать с низкой дозы
Заместительная терапия		
Метадон (36-39)	Саквинавир/ритонавир + R- и S-метадон: уровни саквинавира меняются незначительно, R-Метадон ↓ 20%	Взаимодействия маловероятны
Другие препараты		
Дексаметазон	Теоретически: саквинавир ↓	МСК
Алкалоиды спорыньи (3)	Теоретически: саквинавир ↑	Вместе не назначать. Теоретическая альтернатива: триптаны
Препараты чеснока, капсулы (44) (ингредиент — аллицин)	Саквинавир 1200 мг 3 раза в сутки + аллицин 300: саквинавир ↓ 51%	Вместе не назначать
Варфарин (3, 45)	Описан случай гипопротромбинемии: на фоне саквинавира концентрация варфарина была на 20% ниже	При необходимости повысить дозу варфарина

Литература

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com/>, General Hospital, Toronto, 2004.
2. Fortovase™, Hoffmann-La Roche.
3. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>
4. Ananworanich J, Siangphoe U, Mahanontharit A, et al. Saquinavir C_{min} before and after switching NRTI to tenofovir in patients treated with once daily saquinavir-hard gel capsule/ritonavir 1600 mg/ 100 mg. Abstract 4.15, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
5. Boffito M, D'Avolio A, Di Perri G, et al. Repeated pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in HIV-infected-adults receiving saquinavir hard gel (SQV)/ritonavir (RTV) 1000/100 mg BID. Abstract 4.19, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
6. Jorga K, Buss NE. Pharmacokinetic drug interaction with saquinavir soft gelatine capsule. Abstract 339, 39th ICAAC 1999, San Francisco.

7. van Heeswijk RP, Cooper C, Gallicano, et al. The pharmacokinetics of SQV/RTV 400/400 mg BID before, and after short- and long term co-administration of efavirenz 600 mg QD. Abstract 7.4, 3rd Int Worksh Clin Pharmacol HIV-Ther 2002, Washington.
8. Lopez-Cortes LF, Viciana P, Ruiz-Valderas R, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of once-daily saquinavir-sgc plus low-dose ritonavir (1200/100 mg) in combination with efavirenz in HIV-pretreated patients. Abstract 441-w, 9th CROI 2002, Seattle.
9. Boyd MA, Autar R, Burger D, et al. Saquinavir 1000 mg bid boosted with ritonavir 200 mg in the presence of efavirenz 600 mg results in adequate saquinavir minimum concentrations: HIV-NAT 012 pharmacokinetic study. Abstract 4.9, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
10. Sahai J, Cameron W, Salgo M, et al. Drug interaction study between saquinavir (SQV) and nevirapine (NVP). 4th National CROI 1997, Washington.
11. Crommentuyn KML, van Heeswijk RPG, Veldkamp AI, et al. Nevirapine once daily versus twice daily: implications for drug-drug interactions. Abstract 1.11, 2nd Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2001, Noordwijk.
12. La Porte CJ, Wasmuth JC, Schneider K, et al. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy: pharmacokinetics, tolerability and efficacy. AIDS 2003; 17: 1700-2. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12853756>
13. Ribera E, Diaz M, Pou L, et al. Steady-state pharmacokinetics of double boosting regimen of lopinavir, plus minidose Ritonavir, plus Saquinavir soft-gel in HIV-infected adults. Abstract TUPE4545, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
14. Staszewski S, Dauer B, Von Hentig N, et al. The LopSaq study: 24 week analysis of the double protease inhibitor salvage regimen containing lopinavir plus saquinavir without any additional antiretroviral therapy. Abstract 583, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2003, Paris.
15. Stefan C, Von Hentig N, Kurowski, et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/Saquinavir. AIDS 2004; 18: 503-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15090803>
16. Boffito M, Kurowski M, Kruse G, et al. Atazanavir enhances saquinavir hard gel concentration in a ritonavir boosted once daily regimen. AIDS 2004; 18: 1292-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15362661>
17. Prelutsky D, Salvato P, Falcon R. Pharmacokinetics of saquinavir hard gel (invirase) when combined with atazanavir. Abstract 8.11, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes. http://216.198.241.125/hiv/upload_doc/2/4PK_Falcon_8.11.PDF
18. DeJesus E, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART Regimens: 48-Week results from BMS A1424-045. Abstract 54, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/547.htm>
19. von Hentig N, Haberl A, Lutz T, et al. Pharmacokinetic interactions of atazanavir (ATV) and saquinavir (SQV) in a ritonavir (RTV) boosted protease inhibitor therapy regimen. Abstract P276, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
20. Wolfe PR, Anderson PG, Gunawan S. Simultaneous administration of amprenavir and saquinavir does not appear to lower plasma levels of either agent when coadministered with low dose ritonavir. Abstract 7.11, 3rd Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2002, Washington.
21. Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady state pharmacokinetics of saquinavir hard gel/fosamprenavir 1000/700 plus 100 mg und 200 mg of ritonavir twice daily in HIV+ patients. Abstract 608, 11th CROI 2004, San Francisco.
22. Mc Crea J, Buss N, Stone J, et al. Indinavir-saquinavir single dose pharmacokinetic study. 4th National CROI 1997, Washington.
23. Manion D, Merill DP, Hirsch MS. Combination drug regimens against multidrug resistant HIV-1 in vitro. 4th National CROI, 1997, Washington.
24. Buss N. Saquinavir soft gel capsule (Fortovase): Pharmacokinetics and drug interactions. Abstract 354, 5th CROI 1998, Chicago.
25. Merry C, Barry MG, Mulcahy FM, et al. Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with nelfinavir in HIV-infected patients. AIDS 1997; 11: 117-20. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9084785>
26. Gallicano K, Sanai J, Kravcik S, et al. Nelfinavir increases plasma exposure of saquinavir in hard gel capsule in HIV+ patients. Abstract 353, 5th CROI 1998, Chicago.
27. Kravcik S, Sahai J, Kerr B, et al. Nelfinavir mesylate (NFV) increases saquinavir soft gel capsule (SQV- SGC) exposure in HIV+ patients. 4th National CROI, 1997, Washington.
28. Squires K, Currier J, Clark R, et al. Final 48-week result of a phase 2, randomized study of the safety, efficacy and pharmacokinetics of BID vs. TID nelfinavir and saquinavir in combination with lamivudine and stavudine in HIV-positive women. Abstract 330, 8th CROI 2001, Chicago.
29. Stocker H, Kruse G, Arasteh K, et al. Pharmacokinetic interaction between saquinavir/r und nelfinavir in HIV-Infected patients. Abstract A-454, 44th ICAAC 2004, Washington.
30. Hugen PWH, Burger DM, Brinkmann K, et al. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral failure. Ann Pharmacother 2000; 34: 465-70. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10772431>
31. Pratt CM, Mason J, Russell T. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. Am J Cardiol 1999; 84: 278-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10335761>
32. Abernethy DR, Barbey JT. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: Both antihistamines are associated with QT-prolongation. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 96-103. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11240972>
33. Cardiello P, Samor T, Burger D, et al. Pharmacokinetics of lower doses of saquinavir soft gel caps (800 and 1200 mg BID) boosted with itraconazole in HIV+ patients. Antivir Ther 2003; 8: 245-9. [amedeo.com/lit.php?id=12924542](http://www.amedeo.com/lit.php?id=12924542)
34. Fichtenbaum C, Gerber J, Rosenkranz S, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and selected HMG-CoA reductase inhibitors. Abstract LB6, 7th CROI 2000, San Francisco.
35. Boffito M, Trentini, Raiteri R, et al. Pharmacokinetics of saquinavir co-administered with cimetidine. J Antimicrob Chemother. 2002 ; 50:1081-4. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12461038>
36. Geletko SM, Erickson AD. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. Ann Pharmacother 2000; 20: 93-4. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10641980>
37. Shelton M, Cloen D, Berenson C, et al. The effects of once daily saquinavir/mini-dose ritonavir on the pharmacokinetics of methadone isomers. J Clin Pharmacol 2004; 44: 293-304. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14973306>
38. Shelton MJ, Cloen D, Berenson C, et al. Pharmacokinetics of once daily saquinavir/ritonavir: effects on unbound methadone and alpha1-acid glycoprotein. Abstract A492, 41st ICAAC 2001, Chicago.
39. Gerber JG, Rosenkranz S, Segal Y. Effect of ritonavir/saquinavir on stereoselective pharmacokinetics of methadone: results of AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 401. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001; 27: 153-60. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11404537>
40. Tseng AL, Foisy MM. Significant Interactions with New Antiretrovirals and Psychotropic Drugs, Ann Pharmacother 1999; 33: 461-73. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10332538>

41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to Readers: Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR; 2004;53:37. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11795500>
42. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. Br J Clin Pharmacol 2000; 50: 99-107. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9161669>
43. Ghofrani HA, Olschewski H, Seeger W, et al. Sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension and commencing right-heart failure. Pneumologie. 2002; 56: 665-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=12442206>
44. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infect Dis 2002; 34: 234-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11740713>
45. Darlington MR. Hypoprothrombinemia during concomitant therapy with warfarin and saquinavir (letter). Ann Pharmacother 1997; 31: 647. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9161669>
46. Brinkman K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic interaction between saquinavir and cyclosporine. Ann Intern Med 1998, 129:915-916.
47. Roter Hand Brief Saquinavir, Hoffmann La-Roche.
48. Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of BI1182.51. Abstract 34, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV-Ther 2004, Rome.
49. Frohlich M, Burhenne J, Martin-Facklam M, et al. Oral contraception does not alter single dose saquinavir pharmacokinetics in women. Br J Clin Pharmacol 2004;57:244-52. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14998420>

Ставудин

ЗеритTM.

Одобрённые дозы: масса тела > 60 кг: 20 мг 2 раза в сутки, масса тела < 60 кг: 15 мг 2 раза в сутки.

Выведение: на 34-43% почками.

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ		
Зидовудин	Антагонизм	
Диданозин (1)	Риск лактацидоза, панкреатита, нейропатии ↑	Не рекомендуется для схем первого ряда, но можно использовать при особом профиле лекарственной устойчивости
Зальцитабин (1)	Риск нейропатии ↑	Вместе не назначать
Другие препараты		
Дапсон (1)	Риск нейропатии ↑	Вместе не назначать
Изониазид	Риск нейропатии ↑	Вместе не назначать
Пентамидин (3)	При в/в введении увеличивается риск панкреатита	Вместе не назначать. Начать лечение ставудином на неделю позже
Рибавирин (4-6)	Описаны случаи повышения вирусной нагрузки, повышается риск митохондриальной токсичности (в том числе лактацидоза, панкреатита)	Внимательно следить за активностью амилазы и липазы, а также уровнем лактата
Алкалоиды барвинка (1)	Риск нейропатии ↑	Вместе не назначать

Литература

1. Tseng A. www.tthivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2004.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>
3. Foisy MM, Slayter KL, Hewitt RG, et al. Pancreatitis during intravenous pentamidine therapy in an AIDS patient with prior exposure to didanosine. Ann Pharmacother 1994; 28: 1025-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=7803875>
4. Landau A, Batisse D, Piketty C, et al. Lack of interference between ribavirin and nucleoside analogues in HIV/HCV co-infected individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. AIDS 2000; 14: 1857-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10985327>
5. Hittinger G. Mitochondrial toxicity in HIV/HCV co-infected patients treated with ribavirin, interferon alpha and antiretroviral therapy. Abstract TuPeB4516, XIV Int AIDS Conference 2002, Barcelona.
6. Smith DM, Puoti M, Sulkowski, et al. Symptomatic hyperlactatemia during a large hepatitis C treatment trial in HIV/HCV co-infected participants on stable antiretroviral therapy. Abstract MoOrB1059, XIV Int AIDS Conference 2002, Barcelona.

Тенофовир

Вирид™; тенофовир входит также в состав Трувады™.

Одобрённые дозы: тенофовир 300 мг 1 раз в сутки.

Выведение: тенофовир выводится клубочковой фильтрацией и активной канальцевой секрецией.

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ		
Диданозин (1-5)	Диданозин (капсулы) 250 мг 1 раз в сутки + тенофовир 300 мг 1 раз в сутки: такая же AUC диданозина как при приеме одного диданозина в дозе 400 мг. Дозы: масса тела $\geq$ 60 кг: диданозин 250 мг масса тела < 60 кг: диданозин 200 мг. Несмотря на снижение дозы возможно повышением риска лактацидоза и панкреатита	Возможно неудачное сочетание. Вирусологическая неудача у больных с высокой вирусной нагрузкой и низким числом лимфоцитов CD4 (4). Тщательно следить за активностью амилазы и липазы, а также за уровнем лактата. Диданозин и тенофовир можно принимать с пищей
Абакавир (6), эмтрицитабин (7), ставудин (8), ламивудин (9)	Взаимодействия клинически не значимы	
ННИОТ		
Эфавиренз (9)	Взаимодействия клинически не значимы	
Ингибиторы протеазы		
Атазанавир (11)	Атазанавир 400 мг 1 раз в сутки + тенофовир 300 мг 1 раз в сутки: атазанавир $\downarrow$ 25% (C_{min} 40% $\downarrow$) тенфовир $\uparrow$ 24% (11)	Атазанавир/ритонавир 300/100 мг 1 раз в сутки: принимать с пищей.
Атазанавир/ритонавир (10, 12, 13, 27)	Атазанавир/ритонавир 300/100 + тенофовир 1 раз в сутки (10): атазанавир $\downarrow$ 25% (C_{min} атазанавира: 23% $\downarrow$, не значимо) (12), C_{min} не меняется	Без тенофовира концентрация усиленного атазанавира в 2-4 раза выше, чем не усиленного атазанавира (13)
Индинавир (9)	Взаимодействия клинически не значимы	
Лопинавир/ритонавир (14, 15, 23, 28)	Здоровые добровольцы: тенфовир: 32% $\uparrow$ (C_{max} 15% $\uparrow$) лопинавир/ритонавир: без изменений.	В клинических исследованиях почечные побочные эффекты не участвовали.
	У 18 больных, длительно принимавших АРТ: C_{min} лопинавира 34% $\downarrow$, C_{min} ритонавира 44% $\downarrow$	МСК лопинавира/ритонавира.
Нелфинавир (18)	Взаимодействия клинически не значимы	
Ритонавир (14)	Взаимодействия клинически не значимы	
Саквинавир (16, 17)	Взаимодействия клинически не значимы	
Фосампренавир (25, 26)	Взаимодействия клинически не значимы	
Другие препараты		
Метадон (20)	Взаимодействия клинически не значимы	
Пероральные контрацептивы (19)	Взаимодействия клинически не значимы	
Рибавирин (21)	Взаимодействия клинически не значимы	
Рифампицин (22)	Взаимодействия клинически не значимы	
Нефротоксичные препараты		
В частности, амфотерицин В, аминогликозиды, цидофовир, фоскарнет, пентамидин (в/в), ванкомицин (2)	Данных нет, но возможно усиление нефротоксичности	Вместе не назначать
В частности, ацикловир, циклоспорин, дисплатин, пробенецид, салицилаты, такролимус, валацикловир, валганцикловир	Нет данных, но эти препараты выводятся почками так же, как тенофовир	Не назначать вместе с тенофовиром больным с риском почечной недостаточности или еженедельно определять функцию почек

Литература

1. Tseng A. www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2004.
2. Viread™, Gilead.
3. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>
4. Kearney BP, Damle B, Plummer A, et al. Tenofovir DF (TDF) and didanosine EC (ddl EC): investigation of pharmacokinetic (PK) drug-drug and drug-food interactions. Abstract LBPE9026, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona. <http://www.aegis.com/conferences/14WAC/LbPeB9026.html>
5. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. Abstract 533, 10th CROI 2003, Boston. <http://www.retroconference.org/2003/abstract/abstract.aspx?abstractID=181>
6. Blum MR, Begley J, Zong J, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between emtricitabine and tenofovir DF when coadministered to steady state healthy volunteers. Abstract A-1621, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1621_poster.pdf
7. Kaul S, Bassi K, Damle B, et al. Stavudine extended release formulation and tenofovir disoproxil fumarate: lack of a pharmacokinetic drug interaction. Abstract 602, 11th CROI San Francisco, 2004. <http://www.retroconference.org/2004/cd/abstract/602.htm>
8. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. The pharmacokinetics of abacavir, a purine nucleotide analog, are not affected by tenofovir DF. Abstract A-1615, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1615_poster.pdf
9. Kearney B, Flaherty J, Wolf J, et al. Lack of clinically relevant drug-drug interactions between tenofovir DF and efavirenz, indinavir, lamivudine and lopinavir/ritonavir in healthy subjects. Abstract P171, 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection 2001, Athens. <http://www.eacs.ws/conference/index/htm>
10. Taburet A, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:2091-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15155205>
11. Kaul S, Bassi K, Damle B, et al. Pharmacokinetic evaluation of the combination of atazanavir (ATV), enteric coated didanosine (ddl-EC), and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for a once-daily antiretroviral regimen. Abstract A-1616, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.natap.org/2003/ICAAC/day6_1.htm
12. Kruse G, Stocker H, Breske A et al. Trough levels of six different atazanavir regimens in HIV-infected patients. Abstract 6.6, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
13. Truvada, Gilead Sciences, September 2004.
14. Kearney BP, Mittan A, Sayre J, et al. Pharmacokinetic drug interaction and long term safety profile of tenofovir DF and lopinavir/ritonavir. Abstract A-1617, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A.1617_poster.pdf
15. Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz (EFV), zidovudine (ZDV), tenofovir (TDF), and didanosine (ddl) may be given with tipranavir/ritonavir (TPV/r). Abstract 865, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2003, Paris. <http://www.aegis.com/conferences/2ndIASHIVPT/865.html>
16. Ananworanich J, Siangphoe U, Mahanontharit A, et al. Saquinavir Cmin before and after switching NRTI to tenofovir in patients treated with once daily saquinavir-hard gel capsule/ritonavir 1600 mg/ 100 mg. Abstract 4.15, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15651763>
17. Boffito M, D'Avolio A, Di Perri G, et al. Repeated pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in HIV-infected-adults receiving Saquinavir hard gel (SQV)/Ritonavir (RTV) 1000/100 mg BID. Abstract 4.19, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
18. Kruse G, Esser S, Stocker H, et al. Tenofovir does not impair the pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-infected patients. Abstract A-446, 44th ICAAC 2004, Washington.
19. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Tenofovir DF and oral contraceptives: Lack of a pharmacokinetic drug interaction. Abstract A-1618, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1618_poster.pdf
20. Smith P, Kearney B, Cloen D. Tenofovir DF does not affect the pharmacokinetics or pharmacodynamics of methadone. Abstract 869, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2003, Paris. <http://www.aegis.com/conferences/2ndIASHIVPT/869.html>
21. Kearney B, Benhamou Y, Flaherty J, et al. Lack of systemic or renal drug interactions of tenofovir DF with ribavirin or adefovir dipivoxil. Abstract 69, XV Int AIDS Conf 2004, Bangkok.
22. Droste JAH, Kearney BP, v Horssen P, et al. Lack of clinically relevant drug-drug interaction between tenofovir DF and rifampin in healthy volunteers. Abstract 4.11, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
23. Kearney BP, Mittan A, Sayre J, et al. Pharmacokinetic drug interaction and long term safety profile of tenofovir DF and lopinavir/ritonavir. Abstract A-1617, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.natap.org/2003/ICAAC/day5_2.htm
24. Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz (EFV), zidovudine (ZDV), tenofovir (TDF), and didanosine (ddl) may be given with tipranavir/ritonavir (TPV/r). Abstract 865, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2003, Paris.
25. Kurowski M, Walli R, Breske et al. Co-administration of tenofovir 300 mg QD with fosamprenavir / ritonavir 1400/100 mg QD or 1400/200 mg QD does not affect amprenavir pharmacokinetics. Abstract 10, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
26. Peytavin G, Rouault A, Agher R, et al. Plasma concentrations of amprenavir, ritonavir and tenofovir in HIV-infected patients treated with fosamprenavir / ritonavir (700 / 100 mg BID) and tenofovir (300 mg QD) containing regimen. Abstract 32, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
27. Agarwala S, Eley T, Villegas C, et al. Pharmacokinetic interaction between tenofovir and atazanavir co-administered with ritonavir in healthy subjects. Abstract 16, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
28. Breilh D, Rouzes A, Djabarouti S, et al. Pharmacokinetic drug interaction of lopinavir/ritonavir in combination with tenofovir in experienced HIV+ patients. Abstract A-445, 44th ICAAC 2004, Washington.

Фосампренавир

Лексива™, Телзир™.

Одобрённые дозы: ампренавир/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки, фосампренавир/ритонавир 700/100 мг 2 раза в сутки (в таблице подразумеваются эти дозы препаратов, если не указано иначе).

Метаболизм: фосампренавир — это препарат-предшественник ампренавира, который переходит в активную форму в кишечном эпителии после гидролиза клеточными фосфатазами. Ампренавир ингибирует CYP3A4 и ингибирует CYP3A4 (с такой же активностью как индинавир и нелфинавир). Также имеются данные о том, что ампренавир является индуктором CYP3A4 (35). За исключением взаимодействия ампренавира и лопинавира/ритонавира индуцирующий эффект при тех дозах, которые обычно используются для усиления, может быть незаметным.

В схемах с усиленным ампренавиром, ритонавир может вызывать значительные взаимодействия: ритонавир значительно ингибирует CYP3A4 и слабо ингибирует CYP2D6, а также является индуктором CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 и активирует конъюгацию с глюкуроновой кислотой (1).

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ (3, 30, 31)	Нет взаимодействий с зидовудином, ламивудином, абакавиром, диданозином, тенофовиром	
ННИОТ		
Эфавиренз (4-6)	Фосампренавир/ритонавир + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки: => взаимодействия клинически не значимы	Не одобрено: при приеме фосампренавира/ритонавира 1 раз в сутки повысить дозу ритонавира до 300 мг/сут (6)
Невирепин (7, 8)	Фосампренавир/ритонавир + невивирепин 200 мг 2 раза в сутки: => взаимодействия клинически не значимы	В этом исследовании коррекция дозы не потребовалась
ИП		
Атазанавир (17, 18)	Атазанавир 150 или 200 мг + фосампренавир/ритонавир 700/100 мг 2 раза в сутки: все уровни > 0,27 мкг/мл для атазанавира и > 0,28 мкг/мл для ампренавира	Достаточные уровни в плазме обоих препаратов
Индинавир (19)	Ампренавир 800 + индинавир 800 мг 3 раза в сутки: ампренавир ↑ 33% индинавир ↓ 38% (C_{min} 27% ↓)	В этом исследовании коррекция дозы не потребовалась
Лопинавир/ритонавир (9-16)	Фосампренавир/ритонавир 700/100 мг + лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки: ампренавир ↓ 63% (C_{min} 65% ↓), лопинавир ↑ 37% (C_{max} 30% ↑, C_{min} 52% ↑) (10). Фосампренавир 700 мг + лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки: ампренавир ↓ 64% (C_{min} 69% ↓), лопинавир ↓ 48% (C_{min} 61% ↓) (9). Фосампренавир 700 мг + лопинавир/ритонавир 533/133 мг 2 раза в сутки: ампренавир ↓ 26% (C_{min} 42% ↓), лопинавир: адекватные концентрации (10). При раздельном приеме препаратов уровни лопинавира нормализуются, но ампренавира остаются сниженными (11)	Нежелательная комбинация (5). Вместе не назначать или проводить МСК
Нелфинавир (2, 19)	Ампренавир 800 мг + нелфинавир 750 мг 3 раза в сутки: ампренавир: C_{min} ↑ в 3 раза нелфинавир ↑ 15% (19)	В этом исследовании коррекция дозы не потребовалась (2)
Саквинавир/ритонавир (20, 21)	Фосампренавир 700 мг + саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в сутки: фосампренавир не меняется, саквинавир ↓ 14% (C_{min} саквинавира 24% ↓). Фосампренавир 700 мг + саквинавир/ритонавир 1000/200 мг 2 раза в сутки: Фосампренавир не меняется, саквинавир ↑ 12%	Фосампренавир + саквинавир + ритонавир 100 мг : небезопасно. => МСК саквинавира. Фосампренавир + саквинавир + ритонавир 200 мг : безопасно

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
Антиаритмические		
Амиодарон, бепридил, хинидин, флекаинид, лидокаин (3)	Теоретически: антиаритмические ↑	Не рекомендуется
Антибиотики		
Кларитромицин, эритромицин (2, 3)	Теоретически: ампренавир ↑. Теоретически: эритромицин, кларитромицин ↑	Снизить дозу кларитромицина при почечной недостаточности
Антикоагулянты		
Варфарин (3)	Теоретически: варфарин ↑↓	Следить за МНО
Антидепрессанты		
Трициклические Антидепрессанты (2, 3). Пароксетин (33)	Теоретически: ампренавир и трициклические антидепрессанты ↑. Фосампренавир 700/100 мг 2 раза в сутки + пароксетин 20 мг 1 раз в сутки: пароксетин ↓ 60%	Следить за побочными эффектами обоих препаратов. При необходимости скорректировать дозу
Препараты зверобоя (2, 3)	Теоретически: ампренавир ↓	Вместе не назначать
Противосудорожные		
Карbamазепин, фенитоин, примидон (2, 3, 27)	Теоретически: ампренавир ↓, противосудорожные ↑	Теоретическая альтернатива: габапентин, ламотригин, вальпроевая кислота
Противогрибковые		
Итраконазол, кетоконазол, вориконазол (1, 2)	Теоретически: ампренавир ↑, азолы ↑ (2). Внимание, дозозависимая токсичность обоих препаратов (1)	Теоретическая альтернатива: флуконазол (1)
Антигистаминные		
Астемизол, лоратадин (> 20 мг), терфенадин (3, 28, 29)	Теоретически: антигистаминные ↑, повышается риск удлинения интервала QT	Вместе не назначать: терфенадин (2, 3). Опасно: лоратадин > 20 мг. Теоретическая альтернатива: цетиризин, фексофенадин (28, 29)
Гипотензивные		
Антагонисты кальция Фелодипин, нифедипин, верапамил (2)	Теоретически: антагонисты кальция ↑	Вместе не назначать или снизить дозу антагонистов кальция, при необходимости
Босентан (26)	Теоретически: ампренавир ↓	Вместе не назначать или проводить МСК. Для лечения легочной гипертензии применяется силденафил (официально не одобрен)
Нейролептики		
В частности, бромперидол, хлорпротиксен, клозапин, флупендиксол, галоперидол, пимозид, кветиапин, рисперидон, сертиндол (2)	Теоретически: нейролептики ↑	Вместе не назначать: пимозид, клозапин. Отдавать предпочтение атипичным нейролептикам (меньше холиноблокирующих эффектов)
Противотуберкулезные		
Рифампицин (2, 25)	Ампренавир + рифампицин 600 мг 1 раз в сутки ампренавир ↓ 82% (C _{min} 92% ↓)	Вместе не назначать
Рифабутин (6, 25)	Рифабутин ↑ 200%	Рифабутин: 150 мг 3 раза в неделю. Следить за побочными эффектами

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
Препараты для лечения гастрита и язвы желудка		
Ингибиторы H ⁺ ,K ⁺ -АТФазы (32)	Эзомепразол + фосампренавир/±ритонавир: адекватные устойчивые уровни ампренавира. Фосампренавир/ритонавир: нормальное всасывание	
Антациды (22)		
H ₂ -блокатор циметидин (3, 22)	Теоретически: уровень циметидина ↑. Фосампренавир/ритонавир: слабое взаимодействие с ранитидном: ампренавир ↓ 18-30% (C _{min} без изменений, C _{max} 35-51% ↓)	Повышенный риск лекарственных взаимодействий с циметидином. Отдавать предпочтение ранитидину
Снотворные		
Барбексаклон, фенobarбитал	Теоретически: ампренавир ↓	Вместе не назначать или проводить МСК
Бензодиазепины (в частности, диазепам, флуразепам, мидазолам, триазолам), золпидем (1-3)	Теоретически: бензодиазепины ↑ продление седативного действия	Внимание: бензодиазепины. Теоретическая альтернатива: лоразепам, оксазепам, темазепам
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус, такролимус	Теоретически: иммунодепрессанты ↑	Скорректировать дозу иммунодепрессантов по данным МСК
Гиполипидемические		
Аторвастатин, ловастатин, симвастатин (1, 2, 23)	Фосампренавир/ритонавир 700/100 мг 2 раза в сутки или фосампренавир/ритонавир 1400/200 мг 1 раз в сутки + 10 мг аторвастатин мг 1 раз в сутки (23). Фосампренавир/ритонавир ↑ 230% (C _{max} : 404% ↑) Фосампренавир ↑ 253% (C _{max} : 284% ↑)	Вместе не назначать: симвастатин, ловастатин (1,2), аторвастатин ≥ 20 мг. Теоретическая альтернатива: правастатин, флувастатин, розувастатин
Пероральные контрацептивы (2)	Ампренавир ↓ 22% (C _{min} 20% ↓) Этинилэстрадиол (C _{min} 32% ↑) Норэтистерон ↑ 18% (C _{min} 45% ↑)	Вместе не назначать или проводить МСК ампренавира и использовать дополнительные методы контрацепции
Ингибиторы фосфодиэстеразы		
Силденафил, тадалафил, варденафил (6, 26)	Теоретически: ↑ уровней ингибиторов фосфодиэстеразы (26). Силденафил + фосампренавир/ритонавир: силденафил ↑ 210% (6)	Не рекомендуются: силденафил, варденафил, тадалафил: начинать с малых доз
Заместительная терапия		
Метадон (2, 24)	Активные энантиомеры метадона: 13% ↓ (C _{max} 25% ↓). Сравнение с данными прежних исследований: ампренавир ↓ 30% (C _{max} 27%, C _{min} 25% ↓)	МСК ампренавира, при необходимости скорректировать дозы обоих препаратов
Другие препараты		
Дексаметазон	Теоретически: ампренавир ↓	
Эрготамин	Теоретически: ампренавир ↑	Вместе не назначать. Теоретическая альтернатива: триптаны
Теofilлин	Теоретически: теofilлин ↓	МСК теofilлина

Литература

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com/>, General Hospital, Toronto, 2004.
2. Agenerase™, GlaxoSmithKline.
3. Telzir™, GlaxoSmithKline.
4. Piscitelli S, Bechtel C, Sadler B, et al. The addition of a second protease inhibitor eliminates amprenavir-efavirenz drug interaction and increases plasma amprenavir concentrations. Abstract 78, 7th CROI 2000, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/78.htm>
5. Alvarez-Amao D, Pace W, Gold M. Switch from high to low dose amprenavir in combination with efavirenz and ritonavir. Abstract 2.7, 3rd Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther, 2002, Washington.
6. Wire MB, Ballow C, Preston SL, et al. Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. AIDS 2004; 18: 897-907. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060437>
7. Goujard C, Meynard JL, Choudet N, et al. Steady-state pharmacokinetics of amprenavir 600 mg BID and ritonavir 100 mg BID with or without NNRTI in HIV-1 infected patients. Abstract S92, 5th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2000, Glasgow. <http://www.aegis.com/conferences/hiv5/P268.html>
8. DeJesus E, Piliero P, Summers K, et al. Evaluation of the pharmacokinetic drug interaction between fosamprenavir (FPV), FPV plus ritonavir (RTV) and nevirapine (NVP) in HIV-infected patients (APV10014). Abstract A447, 44th ICAAC 2004, Washington.
9. Kashuba ADM, Tierney C, Downey GF, et al. Combining fosamprenavir, 908 with lopinavir/ritonavir in HIV-1 infected adults in substantial reduction in amprenavir and lopinavir concentrations: pharmacokinetic results from Adult ACTG Protocol A5143. Abstract 855, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
10. Wire MB, Naderer OJ, Masterman AL, et al. The pharmacokinetic interaction between GW433908 and lopinavir/ritonavir (APV10011 and APV 10012). Abstract 612, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060437>
11. Corbett AH, Davidson L, Park JJ, et al. Dose separation strategies to overcome the pharmacokinetic interaction of a triple protease inhibitor regimen containing fosamprenavir, lopinavir and ritonavir. Abstract 611, 11th CROI 2004, San Francisco.
12. Khanlou H, Graham E, Brill M, et al. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. AIDS 2002; 16: 797-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11964539>
13. Bertz RJ, Foit C, Ashbrenner E, et al. Effect of amprenavir on the steady-state pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV+ and healthy subjects. Abstract A1823, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
14. Taburet AM, Raguin G, Le Tiec C, et al. Interaction between Amprenavir and lopinavir -ritonavir combination in heavily pretreated patients infected by HIV. Clin Pharmacol Ther 2004; 75: 310-23. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060509>
15. Mauss S, Scholten S, Wolf E, et al. A prospective, controlled study assessing the effect of lopinavir on amprenavir concentrations boosted by ritonavir. HIV Med 2004; 5: 15-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14731164>
16. Wynn Vezina HE, Brundage RC, Bushman L, et al. Pharmacologic management of the drug-drug interaction between lopinavir/ritonavir and amprenavir. Abstract 609, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/cd/PDFs/609.pdf>
17. Zilly M, Nolte C, Weißbrich B, et al. Double PI boosting with atazanavir and fosamprenavir: favourable pharmacokinetics. Abstract 92, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
18. Khamlou H, Bhatti L, Farthing. Interactions between atazanavir and fosamprenavir in the treatment of HIV-infected patients. Abstract WEPE3.3C11, 3IAS 2005, Rio de Janeiro.
19. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus protease inhibitors used in combination with amprenavir. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3663-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709366>
20. Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady state pharmacokinetics of saquinavir hard gel/fosamprenavir 1000/700 plus 100 and 200 mg of Ritonavir twice daily in HIV+ Patients. Abstract 608, 11th CROI 2004, San Francisco.
21. Wolfe PR, Anderson PG, Gunawan S. Simultaneous administration of amprenavir and saquinavir does not appear to lower plasma levels of either agent when coadministered with low dose ritonavir. Abstract 7.11, 3rd Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2002, Washington.
22. Ford SL, Wire MB, Lou Y, et al. The effect of antacids and ranitidine on the pharmacokinetic of GW433908 (APV10007). Abstract A-1606, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
23. Wire MB, Baker KL, Moore KHP, et al. The pharmacokinetic interaction of GW 433908 with atorvastatin and 908/ritonavir with atorvastatin (APV 10013). Abstract A1622, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
24. Hendrix C, Wakeford J, Wire MB, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of methadone enantiomers following coadministration with amprenavir in opioid-dependent subjects. Abstract 1649, 40th ICAAC 2000, Toronto.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to Readers: Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors 2004. MMWR; 53: 37. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11795500>
26. Nandwani R, Gourlay Y. Possible Interaction between sildenafil and HIV combination therapy. Lancet 1999; 353: 840. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10459981>
27. Hugen PWH, Burger DM, Brinkman K, et al. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure. Ann Pharmacother 2000; 34: 465-70. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10772431>
28. Pratt CM, Mason J, Russell T. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. Am J Cardiol 1999; 84: 278-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10335761>
29. Abernethy DR, Barbey JT. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: Both antihistamines are associated with QT-prolongation. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 96-103. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11240972>
30. Kuroski M, Walli R, Breske et al. Co-administration of tenofovir 300 mg QD with fosamprenavir/ritonavir 1400/100 mg QD or 1400/200 mg QD does not affect amprenavir pharmacokinetics. Abstract 10, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
31. Peytavin G, Rouault A, Agher R, et al. Plasma concentrations of amprenavir, ritonavir and tenofovir in HIV-infected patients treated with fosamprenavir / ritonavir (700 / 100 mg BID) and tenofovir (300 mg QD) containing regimen. Abstract 32, 6th Int. Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
32. Shelton MJ, Wire MB, Lou Y, et al. Co-administration of esomeprazole (ESO) with fosamprenavir (FPV) has no impact on steady-state plasma amprenavir (APV) pharmacokinetics (APV10031). Abstract 24, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
33. Blenke A, van der Lee M, Verweij-van Wissen C, et al. Combined use of paroxetine and fosamprenavir / ritonavir: a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers. Abstract 13, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.

34. Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of BI1182.51. Abstract 34, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV-Ther 2004, Rome.
35. Justesen US, Klitgaard NA, Brosen K. Pharmacokinetic interaction between amprenavir and delavirdine after multiple-dose administration in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2003;55:100-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12534646>

Эмтрицитабин

Эмтрива™; эмтрицитабин также входит в состав Трувады™.

Одобрённые дозы: 200 мг 1 раз в сутки.

Выводится почками.

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ		
Зальцитабин, ламивудин	Антагонизм	Вместе не назначать
ННИОТ	Взаимодействия не существенны	
ИП	Взаимодействия не существенны	

Энфувиртид

Фузеон™.

Взаимодействия клинически не значимы.

Эфавиренз

Сустива™, Стокрин™.

Одобрённые дозы: 600 мг 1 раз в сутки.

Метаболизм: эфавиренз инактивируется в основном CYP2B6, в меньшей степени — CYP3A4 и CYP1A2. In vitro эфавиренз индуцирует CYP3A4 и слабо ингибирует CYP3A4,-2C9,-2C19 (1).

Примечание: возможен ложноположительный тест на каннабиноиды в моче (2).

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
НИОТ	Взаимодействия клинически не значимы (1)	
ННИОТ		
Невирапин (3, 33)	Невирапин 400 мг 1 раз в сутки + эфавиренз (3): эфавиренз ↓ 22% (C_{min} 36% ↓)	Неудачная комбинация. Эффективность снижается, токсичность увеличивается (33)
ИП		
Ампренавир/ритонавир (4-6, 32)	Ампренавир/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки + эфавиренз: ампренавир ↓ 77% (C_{min} ↓, C_{max} 80% ↓) (4).	Ампренавир/ритонавир: 450/200 мг 2 раза в сутки (4). Ампренавир/ритонавир: 600/200 мг 2 раза в сутки (5, 6).
Фосампренавир/ритонавир	Фосампренавир/ритонавир 700/100 мг 2 раза в сутки + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки: => взаимодействия клинически не значимы	Не одобрено: при приеме фосампренавира/ ритонавира 1 раз в сутки увеличить дозу ритонавира до 300 мг/сут (32)
Атазанавир (7, 8)	Атазанавир 400 мг 1 раз в сутки + эфавиренз: атазанавир ↓ на 74%	Атазанавир/ритонавир: 300/100 мг 1 раз в сутки
Индинавир/ритонавир (2, 9, 10)	1) Индинавир 800 мг 3 раза в сутки + эфавиренз (2) : индинавир ↓ 31% (C_{min} 40% ↓). 2) Индинавир/ритонавир 800/100 мг 2 раза в сутки + эфавиренз: индинавир ↓ 19% (C_{min} 48% ↓) (9)	1) Индинавир 1000 мг 3 раза в сутки. 2) Индинавир/ритонавир 800/100: больным, которые получали лечение раньше, могут потребоваться более высокие дозы (10)
Лопинавир/ритонавир (11)	Лопинавир/ритонавир 400/100 мг + эфавиренз: лопинавир ↓ 25% (C_{min} 44% ↓)	Лопинавир/ритонавир: 533/133 мг 2 раза в сутки. Внимание: этой дозы может быть недостаточно — проводить МСК
Саквинавир/ритонавир (12-15)	Саквинавир 1200 мг 3 раза в сутки + эфавиренз:	Саквинавир/ритонавир 400/400 мг 2 раза в сутки или саквинавир/ритонавир 1200/100 мг 1 раз в сутки (14, 15)

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
Нелфинавир (2, 16)	саквинавир ↓ 62% (12, 13) 1) Нелфинавир 750 мг 3 раза в сутки + эфавиренз (2): нелфинавир ↑ 20%, M8 ↓ 40%. 2) Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки + эфавиренз: нелфинавир ↓ 38% (16)	1200/100 мг 1 раз в сутки (14, 15) 1) В этом исследовании дозу менять не потребовалось. 2) Клинически не значимо, по возможности следить за концентрацией препарата в крови
Антиаритмические		
Амиодарон, бепридил, хинидин, флекаинид, лидокаин	Теоретически: антиаритмические средства ↓ ↑	Вместе не назначать
Антибиотики		
Кларитромицин (2, 17, 18)	Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эфавиренз 400 мг 1 раз в сутки: активные метаболиты кларитромицина ↑ 34% ($C_{\max}$ 49% ↑). В 46% появляется сыпь (2,18)	Теоретическая альтернатива: азитромицин (17)
Эритромицин (17)	Теоретически: эфавиренз ↑	Следить за побочными эффектами эфавиренза. Теоретическая альтернатива: азитромицин
Противосудорожные		
Карбамазепин, фенитоин, примидон (2)	Теоретически: эфавиренз ↓	Вместе не назначать или следить за уровнем препарата в крови. Теоретическая альтернатива: габапентин, вальпроевая кислота, ламотригин
Противогрибковые		
Итраконазол, кетоконазол, вориконазол (2, 21)	Теоретически: эфавиренз ↑, азолы ↓. Вориконазол + эфавиренз: вориконазол 77% ↓ ($C_{\max}$ 61% ↓) эфавиренз ↑ 44% ($C_{\max}$ 38% ↑)	Вместе не назначать: вориконазол. Итраконазол и кетоконазол не изучались. Теоретическая альтернатива: флуконазол (1)
Антигистаминные		
Астемизол, лоратадин (> 20 мг), терфенадин (1, 2, 19, 21)	Теоретически: антигистаминные ↓↑. Риск удлинения интервала QT (1,21)	Вместе не назначать: терфенадин. Теоретическая альтернатива: цетиризин, фексофенадин (2, 19)
Гипотензивные		
Антагонисты кальция, такие как фелодипин, нифедипин, верапамил (23)	Теоретически: антагонисты кальция ↓ ↑	Может потребоваться снижение дозы антагонистов кальция
Босентан (18, 31)	Теоретически: эфавиренз ↓ (18)	Вместе не назначать или проводить МСК. Для лечения легочной гипертензии применяется силденафил (официально не одобрен) (31).
Нейролептики		
Бромперидол, хлорпротиксен, клозапин, флупендиксол, галоперидол, пимозид, рисперидон, кветиапин, сертиндол (2, 18, 28)	1) Теоретически: уровни нейролептиков ↓↑. 2) Клозапин (активные метаболиты ↑). 3) Пимозид: удлинение интервала QT	Не назначать с пимозидом. Отдавать предпочтение атипичным нейролептикам (меньше холиноблокирующих эффектов)
Противотуберкулезные		
Рифабутин (2, 16, 29)	Рифабутин ↓ 38% ($C_{\max}$ 32% ↓)	Рифабутин 450 мг 1 раз в сутки или 600 мг 2-3 раза в неделю
Рифампицин (2, 29, 36, 37)	Эфавиренз ↓ 26% ($C_{\max}$ 20% ↓)	Эфавиренз 800 мг 1 раз в сутки; больным с массой тела < 50 кг можно назначить эфавиренз 600 мг только при контроле за уровнем в крови
Противоопухолевые		
Циклофосфамид (18, 30)	Теоретически: нейротоксичные метаболиты ↑	Избегать дополнительных нейротоксичных препаратов

Препараты	Взаимодействия	Рекомендации
Снотворные		
Барбексаклон, фенобарбитал	Теоретически: эфавиренз ↓	Вместе не назначать или проводить МСК
Бензодиазепины (например, диазепам, мидазолам, триазолам), золпидем (2,22)	Теоретически: бензодиазепины ↓	Вместе не назначать: мидазолам, триазолам (2). Теоретическая альтернатива: лоразепам, оксазепам, темазепам (22)
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус, такролимус	Описано снижение дозы циклоспорина на фоне эфавиренза (35)	Коррекция доз иммунодепрессантов по данным МСК
Фитопрепараты		
Препараты зверобоя (2)	Теоретически: эфавиренз ↓	Вместе не назначать
Гиполипидемические		
Аторвастатин, ловастатин, симвастатин (24-26)	Аторвастатин и симвастатин 48% и 58% ↓, соответственно	Теоретическая альтернатива: правастатин, флувастатин, розувастатин
Пероральные контрацептивы (2)		
	Эстроген ↑, этинилэстрадиол ↑ 37%	Использовать дополнительный метод контрацепции. Данных недостаточно
Ингибиторы фосфодиэстеразы		
Силденафил, тадалафил, варденафил	Теоретически: уровни ингибиторов фосфодиэстеразы ↓ ↑	Внимание: начинать с низкой дозы
Наркотики		
Кокаин (27)	Теоретически: норкокаин ↑	Внимание: гепатотоксичность
Заместительная терапия		
Метадон (27)	Метадон: 60% ↓	Абстинентный синдром в течение 2 недель. При необходимости повысить дозу метадона до 100%. Снизить дозу метадона при отмене эфавиренза

Литература

1. Tseng A. www.tthivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2004.
2. Sustiva™, Bristol-Myers Squibb.
3. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JSG, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz und nevirapine when used in HIV-1 infected patients. J Infect Dis 2001; 184: 37-42. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11398107>
4. Degen O, Kurowski M, van Lunzen J, et al. Amprenavir and ritonavir: intraindividual comparison of different doses and influence of concomitant NNRTI on steady-state pharmacokinetics in HIV-infected patients. Abstract 739, 8th CROI 2001, Chicago. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/739.htm>
5. Piscitelli S, Bechtel C, Sadler B, et al. The addition of a second protease inhibitor eliminates amprenavir-efavirenz drug interaction and increases plasma amprenavir concentrations. Abstract 78, 7th CROI 2000, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/78.htm>
6. Alvarez-Amao D, Pace W, Gold M. Switch from high to low dose amprenavir in combination with efavirenz and ritonavir. Abstract 2.7, 3rd Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2002, Washington.
7. Preston S, Piliero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 433, 9th CROI 2002, Seattle.
8. Reyataz™, Bristol-Myers Squibb.
9. Aarnoutse RE, Grintjes KJT, Telgt DS, et al. The influence of efavirenz on the pharmacokinetics of a twice daily combination of indinavir and low-dose ritonavir in healthy subjects. JAIDS 2003; 34: 134-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11823758>
10. Boyd MA, Aarnoutse RE, Ruxrungtham K, et al. Pharmacokinetics of indinavir/ritonavir (800/100 mg) in combination with efavirenz (600 mg) in HIV-infected subjects. JAIDS 2003; 34: 134-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14526202>
11. Bertz R, Lam W, Hsu A, et al. Assessment of the pharmacokinetic interaction between ABT - 378/r and efavirenz in healthy volunteers and in HIV+subjects. Abstract 424, 40th ICAAC 2000, Toronto.
12. Jorga K, Buss NE. Pharmacokinetic drug interaction with saquinavir sgc. Abstract 339, 39th ICAAC 1999, San Francisco.
13. Hendrix CW, Fiske WD, Fuchs EJ, et al. Pharmacokinetics of the triple combination of saquinavir, ritonavir and efavirenz in HIV+subjects. Abstract 424, 11th CROI 2000, San Francisco.
14. van Heeswijk RP, Cooper C, Gallicano A, et al. The pharmacokinetics of SQV/RTV 400/400 mg BID before, and after short- and long term co-administration of efavirenz 600 mg QD. Abstract 7.4, 3rd Int Worksh Clin Pharmacol HIV-Ther 2002, Washington.
15. Lopez-Cortes LF, Viciano P, Ruiz-Valderas R, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of once-daily saquinavir-sgc plus low-dose ritonavir (1200/100 mg) in combination with efavirenz in HIV-pretreated patients. Abstract 441, 9th CROI 2002, Seattle.

16. Fiske WD, Benedek IH, White SJ, et al. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and nelfinavir mesylate in healthy volunteers. Abstract 349, 5th CROI 1998, Chicago.
17. Benedek ICH, Joshi A, Fiske WD, et al. Pharmacokinetic studies in healthy volunteers with efavirenz and the macrolide antibiotics, azithromycin and clarithromycin. Abstract 347, 5th CROI 1998, Chicago.
18. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>
19. Pratt CM, Mason J, Russell T. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. *Am J Cardiol* 1999; 84: 278-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10335761>
20. Abernethy DR, Barbey JT. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: Both antihistamines are associated with QT-prolongation. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 96-103. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11240972>
21. Vfend™, Pfizer.
22. Michalets E: Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interaction. *Ann Pharmacother* 1998; 18: 84-112. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9469685>
23. Rossi DR, Rathbun C, Slater LD. Symptomatic orthostasis with extended-release nifedipine and protease inhibitors. *Ann Pharmacother* 2002; 22:1312-16. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12389881>
24. Gerber JG, Fichtenbaum CJ, Rosenkranz S, et al. Efavirenz is a significant inducer of simvastatin and atorvastatin metabolism: results of ACTG A5108 study. Abstract 603, 11th CROI 2004, San Francisco.
25. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz S. Pharmacokinetic interaction between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002; 16: 569-77. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11873000>
26. Doser N, Kubli S, Telenti A. Efficacy and safety of fluvastatin in hyperlipidemic protease inhibitor-treated HIV-infected patients. *AIDS* 2002; 16: 1982-3. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12351967>
27. Antoniou T, Lin-in Tseng. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1598-613. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12243611>
28. Tseng AL, Foisy MM. Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 461-73. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10332538>
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to Readers: Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR*; 2004; 53: 37. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4909a4.htm>
30. Lam M, Ignoffo R, Meibohm B. Ein Leitfaden für klinisch-relevante Arzneimittel-Interaktionen in der Onkologie, Institute for Applied Health-care Science.
31. Ghofrani HA, Olschewski H, Seeger W, et al. Sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension and commencing right-heart failure. *Pneumologie* 2002; 56: 665-72. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12442206>
32. Wire MB, Ballou C, Preston SL, et al. Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. *AIDS* 2004; 18: 897-907. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060437>
33. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363:1253-63. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15094269>
34. Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz, zidovudine, tenofovir, and didanosine may be given with tipranavir/ritonavir. Abstract 865, 2nd IAS 2003, Paris.
35. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, et al. Probable interaction between efavirenz and Cylosporine. *AIDS* 2002; 16:505-6.
36. Sheehan NL, Richter C, Koopmans P et al. Efavirenz is not associated with subtherapeutic EFV concentrations when given concomitantly with rifampin. Abstract 28. 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
37. Almond L, Gibbons S, Davies G et al. A retrospective survey of the Liverpool TDM service: Factors influencing Efavirenz concentrations in patients taking Rifampicin. Abstract 19. 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.