



2007

Клинические
аспекты

ВИЧ
-инфекции

Джон Бартлетт
Джозел Галлант

Медицинская школа Университета Дэвиса Хопкинса

Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2007

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

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

Издано Издательской бизнес-группой Джонса Хопкинса,
выпускающей специальную и популярную медицинскую литературу
Балтимор, Мэриленд,
Соединенные Штаты Америки

Информация, касающаяся доз, показаний к применению и способов применения лекарственных препаратов, содержащаяся в этой книге, может отличаться от общепринятых рекомендаций или рекомендаций, утвержденных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США). Поэтому перед тем как назначать тот или иной препарат, следует внимательно ознакомиться с аннотацией к препарату, составленной фирмой-изготовителем.

Copyright © 2007, John G. Bartlett, M.D. Все права сохраняются.

Издано Издательской бизнес-группой Джонса Хопкинса, выпускающей специальную и популярную медицинскую литературу.

Авторские права на все материалы в этой книге принадлежат автору. Перепечатка материалов из этой книги возможна только с письменного разрешения автора. Просьбы о разрешении на переиздание или перепечатку материала из этой книги следует отправлять факсом доктору медицинских наук профессору Джону Бартлетту, в Университет Джонса Хопкинса, на кафедру инфекционных болезней, по номеру 410-614-8488.

ISBN: 0-978-0-9755326-3-8

10-значный ISBN: 0-9755326-3-4

Адрес издательской группы:

2007 MMHIV

Johns Hopkins Medicine

Health Publishing Business Group

Suite 305, McAuley Bdg.

58101 Smith Avenue

Baltimore, MD 21209

Благодарности

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

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

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

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

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

Дугласу Джабсу, сотруднику кафедры и клиники офтальмологии, за консультации по вопросам, связанным с цитомегаловирусными ретинитами;

Бруксу Джексону, сотруднику кафедры и лаборатории патологии, за консультации по вопросам лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции;

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

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

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

Марку Сулковски, сотруднику Центра гепатитов Джона Хопкинса за консультации по вопросам, связанным с выявлением и лечением гепатитов В и С;

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

Директор проекта: Стив Либовиц

Главный редактор: Айлин О'Брайан

Рецензент: Пол Фам, фармаколог

Дизайн: WorldComp, Стерлинг, Виргиния

Набор текста: PR Graphics, Тимониум, Мэриленд

Отпечатано в США PMR Printing, Стерлинг, Виргиния

Аннотация

Эта книга предназначена для врачей и других специалистов здравоохранения. Она посвящена оказанию помощи ВИЧ-инфицированным и их лечению. Были приложены все усилия для обеспечения точности и надежности материала, представленного в этой книге, однако рекомендации по оказанию помощи и лечению быстро меняются, и по некоторым вопросам может сформироваться иная точка зрения. Поэтому мы рекомендуем врачам и другим специалистам сверять сведения, содержащиеся в этой книге, с другими источниками. Автор, рецензенты и редакция не несут ответственности за ошибки, пропуски и неточности, допущенные в данной книге, а также любой ущерб, понесенный ее читателями. Оказывать помощь и назначать лечение пациенту может только врач или специалист соответствующего медицинского профиля, который опирается на весь свой профессиональный опыт. Ни один справочник не может заменить специального медицинского образования и опыта.

Ни Университет Джонса Хопкинса, ни Объединение учреждений здравоохранения Джонса Хопкинса, ни авторы или рецензенты не несут ответственности за недостаточную или неточную информацию или ущерб, понесенный в результате допущенных ошибок. Упоминание в этой книге каких-либо конкретных препаратов, продуктов или изделий не означает, что их применение поддерживается авторами, кафедрой инфекционных болезней Университета Джонса Хопкинса или Медицинской Школой Джонса Хопкинса. Прежде чем назначать пациентам лекарственные препараты или рекомендовать применение каких-либо изделий, врачам рекомендуется проанализировать информацию из других источников.

Электронная версия этой книги размещена на сайте <http://bartlettthiv.com>. Обновления в электронную версию будут внесены раньше, чем появится следующее печатное издание книги в 2008 году.

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

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

<http://www.hopkins-aids.edu>

Руководство по применению антибиотиков (ABX-Guide), Университета Джонса Хопкинса:

<http://www.hopkins-abxguide.org>

Исследовательский центр туберкулеза Джонса Хопкинса:

<http://www.hopkins-tb.org>

Содержание

1. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	1
2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА	5
Типы и подтипы ВИЧ	5
Серологическое тестирование на ВИЧ	7
Обнаружение вируса	14
Количество лимфоцитов CD4	23
Исследования вируса на резистентность	28
Скрининговые лабораторные методы исследования	44
3. ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ	56
Настоятельно рекомендуются (стандарты лечения)	57
Вакцинопрофилактика	63
Не рекомендуются для большинства пациентов; могут применяться в отдельных случаях	65
4. АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ	66
Рекомендации по антиретровирусной терапии	66
Антиретровирусные препараты	105
Побочные эффекты антиретровирусных препаратов	117
Рекомендации по проведению антиретровирусной терапии во время беременности	133
Постконтактная профилактика (ПКП)	145
5. ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	157
6. ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	398
7. ПОРАЖЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ	469
Патология сердца и легких	469
Поражения кожи	473
Патология желудочно-кишечного тракта	479
Болезни печени и поджелудочной железы	488
Болезни крови	502
Воспалительный синдром восстановления иммунитета	508
Злокачественные новообразования	510
Неврологические осложнения	517
Поражение глаз	531
Поражение слизистой полости рта	532
Психические расстройства	534
Заболевания органов дыхания	537
Заболевания почек	542
СОКРАЩЕНИЯ НАЗВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	547
ПРОЧИЕ СОКРАЩЕНИЯ	548

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, 2007 г.

Составитель: редакционный комитет Евразии:

**Светлана Антоняк,
Галина Коровина,
Алексей Кравченко,
Тенгиз Церцвадзе,
Марьям Хасанова,
Алла Щербинская.**

Согласно последней оценке Объединенной Программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) и Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), 150 000 [70 000–290 000] человек были впервые инфицированы ВИЧ в 2007 г. и общее число людей, живущих с ВИЧ в Восточной и Центральной Азии, составило 1,6 [1,2–2,1] млн. человек по сравнению с 630 000 [490 000–1,1 млн.] человек в 2001 г., что представляет собой рост на 150%. Почти 90% впервые диагностированных случаев ВИЧ в этом регионе произошли в 2006 году в двух странах — Российской Федерации (66%) и Украине (21%). Также растет число впервые зарегистрированных случаев ВИЧ и в других странах — в Азербайджане, Грузии, Казахстане, Кыргызстане, Республике Молдова, Таджикистане и Узбекистане (где сегодня отмечается самая крупная эпидемия в Центральной Азии). Почти две трети (62%) от общего числа новых случаев ВИЧ, зарегистрированных в Восточной Европе и Центральной Азии в 2006 г., относительно которых имелась информация о пути передачи, произошло вследствие потребления инъекционных наркотиков, а более одной трети (37%) — в результате незащищенного полового акта между гетеросексуальными партнерами¹.

Наиболее пострадавшими являются Украина и Российская Федерация. Распространенность ВИЧ инфекции среди взрослого населения в России составляет в среднем 1,1 процента². Данный показатель в Украине составил 1,63 процента³. Такая картина подчеркивает необходимость принятия более решительных и комплексных ответных мер, как в сфере профилактики, так и оказания помощи и лечения людям, живущим с ВИЧ. Согласно данным 2007 года Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации антиретровирусную терапию (АРТ) в Российской Федерации получало около 14 443 человек⁴. По оценкам Украинского национального центра борьбы и профилактики СПИДа в Украине около 7 657 пациентов с ВИЧ/СПИДом, получало АРТ в 2007 году⁵. 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 региона иметь достаточный объем информации об опыте лечебной помощи при ВИЧ/СПИДе. В книге Д. Бартлетта и Д. Галланта приводятся современные данные о первичных клинических проявлениях и течении патологических состояний и заболеваний, основных подходах к их лечению, характеристики лекарственных препаратов, которые используются в практике терапии ВИЧ-инфекции. Рекомендации, представленные в данной книге, в значительной степени опираются на стандарты, принятые в США.

Несмотря на существенные различия между системами оказания медицинской помощи в Содружестве Независимых Государств (СНГ), США и Западной Европе, возможностями клинического ведения пациентов с ВИЧ/СПИДом, роли государственных и неправительственных организаций, структурах социальной поддержки, ознакомление с опытом коллег из США представляет значительный научный и практический интерес для специалистов СНГ. Авторы ссылаются на информацию, основанную на достоверных, хорошо документированных исследованиях. В результате изложенный материал становится очень надежной информационной базой для медицинских специалистов, а также всех, кто связан с оказанием помощи и лечением людей, живущих с ВИЧ.

В большинстве стран СНГ тактика обследования и лечения ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом регламентируется Протоколами ВОЗ для Европейского региона по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе (2006–2007 гг.) и принятыми национальными стандартами. Поэтому материал, изложенный в книге, можно рассматривать как прекрасное информационное пособие, а не как непосредственное практическое руководство. Предисловие к изданию книги на русском языке, составленное редакционным комитетом Евразии, ознакомит читателей с особенностями применения изложенной в книге информации к условиям СНГ.

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

ГЛАВА 1. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Первая глава в лаконичной и понятной форме излагает основные стадии ВИЧ-инфекции. Представлена схема развития болезни, начиная от момента инфицирования и до смерти больного в случае отсутствия лечения. Указаны уровни показателей — Т-зависимые лимфоциты и количество копий РНК, характерные для каждой стадии ВИЧ-инфекции. Используются материалы, опубликованные в периодике, позволяющие ожидать те или иные осложнения в зависимости от количества лимфоцитов CD4.

В подразделе, касающемся диагностики ВИЧ-инфекции, приведены основные методы, основанные на использовании ПЦР. При массовых скрининговых исследованиях предлагается пулирование крови с последующим отсеком негативных образцов. Представляется интересным факт использования ПЦР-диагностики непосредственно в кабинетах консультирования, что в наших условиях довольно проблематично. Такой подход применен в штате Южная Каролина, что позволило в 4–10% случаев установить диагноз острой ВИЧ-инфекции на раннем этапе развития болезни и определить частоту встречаемости отдельных симптомов. Дан перечень патологических состояний, которые являются диагностическими критериями ВИЧ-инфекции. Представленные клинические категории, принятые в системе здравоохранения США 1993 г., до настоящего времени не утратили значения. В регионе больше используется классификация ВОЗ 2006 г. Под альтернативным методом тестирования, рассмотренным в данной главе, подразумевается использование серологического метода со сниженной чувствительностью (либо умень-

шение времени инкубации, либо разведение сыворотки) для диагностики острой стадии ВИЧ-инфекции.

В целом, материал главы интересен и необходим для понимания всего последующего изложения.

ГЛАВА 2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Глава 2, освещающая методы лабораторной диагностики ВИЧ, не претерпела значительных изменений в монографии 2007 г. Основная структура изложения материала сохранена: обсуждение начинается с серологических методов (иммуноферментный анализ, иммуноблот и экспресс-методы), затем говорится о молекулярных методах (тесты на ДНК и РНК ВИЧ), далее следуют методы оценки иммунного статуса (определение лимфоцитов CD4), устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРВП) и скрининговые лабораторные тесты (клинический и биохимический анализы крови, методы диагностики сопутствующих и оппортунистических инфекций и др.).

Место каждого из методов, показания к применению достаточно точно определены при обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией или с подозрением на ВИЧ-инфекцию. Однако недавно CDC рекомендовал изменить подход к тестированию на ВИЧ. Если ранее тестирование на ВИЧ в США было целенаправленным и проводилось пациентам, принадлежащим к определенным группам риска, то теперь тестирование на ВИЧ должно войти в число стандартных процедур оказания медицинской помощи пациентам 13–64 лет. Согласие на получение медицинской помощи будет подразумевать и согласие на проведение тестирования на ВИЧ.

Переходя к молекулярным методам, следует отметить, что тест на ДНК ВИЧ, несмотря на лучшие показатели аналитической чувствительности (1–10 копий ДНК) и присутствие на рынке более 10 лет, не одобрен FDA и не может быть использован для диагностики ВИЧ без подтверждения. Аналогичный отечественный тест востребован в основном для ранней диагностики ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами. Однако окончательное решение принимается в возрасте 18 месяцев по результатам подтверждающих серологических тестов.

Что касается количественных тестов на РНК ВИЧ, то два из них (Amplicor HIV-1 Monitor Test 1.5 фирмы Roche и Versant HIV-1 RNA 3.0 Assay фирмы Bayer) присутствуют на отечественном рынке. Кроме этого, в рамках национального проекта «Здоровье» во многие центры СПИДа поставлено оборудование и тесты фирмы Abbott, позволяющие реализовать технику Real-Time PCR, которая на сегодняшний день рассматривается как наиболее перспективная. В монографии об этом подходе ничего не говорится. Возможно это связано с тем, что предложенные тесты пока не получили одобрения FDA.

В каждом издании конкретизируются значения вирусной нагрузки (ВН), свидетельствующие об эффективности лечения. В данном издании приводятся следующие значения: необходимо снижение ВН на 0,75–1,0 lg копий/мл от исходной через 1 неделю, на 1,5–2,0 lg копий/мл через 4 недели, до уровня < 500 копий/мл через 8–16 недель и до уровня < 50 копий/мл через 24–48 недель. Это связано с более глубоким пониманием механизмов действия антиретровирусных препаратов (альфа- и бета-спады ВН), причин развития лекарственной устойчивости ВИЧ, необхо-

димости приверженности, появлением новых препаратов в известных и новых классах соединений и др. В этой связи, они, безусловно, важны для практических врачей.

Впервые подчеркивается возможность длительного определения ВН на низком уровне при стабильно высоком значении количества лимфоцитов CD4. Приводится терминология для таких пациентов — «длительные непрогрессоры» и «элитные супрессоры». В последнем случае ВН стабильно держится на уровне < 50 копий/мл без антиретровирусной терапии (АРВТ).

Данные по мутациям устойчивости к АРВП обновлены в соответствии с Top HIV Med 2006; 14: 125–130. Перечень ингибиторов протеазы дополнен препаратом Презиста (дарунавир) фирмы Tibotec. Препарат зарегистрирован в России, Украине, Грузии, Казахстане и многих странах региона. Несмотря на то, что данные по мутациям устойчивости сведены в таблицы, систематизированы определенным образом, использование их в повседневной практике при интерпретации результатов затруднено из-за огромного массива данных и их постоянного обновления. Целесообразно более оперативное обновление анализирующих программ, прилагаемых к коммерческим тестам. Что касается нашего опыта использования коммерческого теста ViroSeq фирмы Abbott, то компьютерная программа не обновлялась в течение последних двух лет. Преодоление сложившейся ситуации возможно благодаря открытому доступу через Интернет к программам Стэнфордского университета "HIV Drug Resistance Database", "Geno2pheno" и другим.

Прослеживается изменение терминологии в отношении мутаций, выявляемых в генах обратной транскриптазы и протеазы. Ранее использовали первичные и вторичные, в настоящее время — основные («большие») и второстепенные («малые»). Последние более точно отражают влияние мутации на уровень устойчивости ВИЧ к АРВП.

Обращает на себя внимание обсуждение длительности сохранения устойчивых штаммов ВИЧ в организме пациентов. Эта проблема является чрезвычайно актуальной в связи с широким доступом к лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией. Важно понимать, что процессы, которые будут происходить в организме, во многом определяются штаммом ВИЧ, которым пациент заразился.

При инфицировании «диким/чувствительным» вариантом вируса, устойчивость ВИЧ приобретает в результате применения терапии. Отмена лечения в этом случае приводит к быстрому восстановлению популяции дикого варианта вируса. Тест на резистентность поэтому рекомендуют выполнять на фоне предположительно неэффективного лечения.

При инфицировании «мутантным/устойчивым» вариантом, его доля в популяции вируса приблизительно равна 80–100%. В результате обратных мутаций возможна реверсия к дикому типу, однако, по данным литературы, устойчивые штаммы ВИЧ могут сохраняться в организме пациентов от 1 года до нескольких лет.

В заключение следует отметить, что материалы главы 2 предоставляют исчерпывающую информацию о лабораторных методах, необходимых для полноценного обследования пациентов с ВИЧ-инфекцией. Многочисленные ссылки на литературные источники и интернет-адреса подчеркивают достоверность приводимой информации и дают возможность обратиться к первоисточнику практически по любому вопросу.

ГЛАВА 3. ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ: ХИМИОПРОФИЛАКТИКА И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Представленные в главе схемы профилактики оппортунистических инфекций, включающие как настоятельные рекомендации, так и альтернативные схемы, в целом приемлемы для использования в регионах.

В разделе руководства «Профилактика заболеваний» доступно освещены вопросы профилактики основных оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных, такие как пневмоцистная пневмония (ПЦП), туберкулез (ТБ), токсоплазмоз и другие. Данные нозологии часто встречаются у ВИЧ-инфицированных, особую актуальность для Казахстана приобретает туберкулез и рекомендации по профилактике ТБ своевременны для специалистов.

По профилактике пневмоцистной пневмонии значима рекомендация авторов, что прием ТМП-СМК профилактирует не только ПЦП, но и токсоплазмоз, бактериальные инфекции, так как у ВИЧ-инфицированных отмечается высокая частота этих заболеваний. Показания к профилактике ПЦП внесены во многие национальные протоколы стран региона.

По профилактике туберкулеза, в новой редакции 2007 года Протокола Республики Казахстан, сроки химиопрофилактики сокращены до 6 месяцев (изониазид 300 мг + пиридоксин 50 мг). В других странах региона длительность химиопрофилактики установлена не менее трех месяцев, в зависимости от эпидемиологических показаний. В целях улучшения приверженности терапии пациентов, целесообразно рассмотрение в дальнейшем вопроса о сокращении сроков курса профилактики туберкулеза, также с уточнением контингентов, подлежащих химиопрофилактике. Для регионов с высокой устойчивостью к изониазиду, необходимы рекомендации по альтернативным методам химиопрофилактики туберкулеза.

По профилактике токсоплазмоза в Казахстане используются рекомендации, предложенные авторами. В руководстве по всем нозологиям содержатся рекомендации по срокам прекращения, или возобновления курсов профилактики оппортунистических заболеваний, что представляет практическую ценность для врачей.

Глава также содержит рекомендации по вакцинопрофилактике ВИЧ-инфицированных, ряд из которых не включены в программы иммунизации. Приемлемо их использование при разработке национальных рекомендаций, с учетом эпидемиологической ситуации по той или иной инфекции в регионе и степени иммуносупрессии у пациента.

В целом глава представляет несомненную теоретическую и практическую значимость для специалистов, осуществляющих наблюдение и лечение больных ВИЧ-инфекцией.

ГЛАВА 4. АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Данная глава посвящена антиретровирусной терапии инфекции ВИЧ. Авторы приводят сопоставление самых современных рекомендаций по проведению антиретровирусной терапии: рекомендации Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) от 10 октября 2006 года, американского отделения Международного общества борьбы со СПИДом (IAS-USA) от 2006 года, ВОЗ от 2006 года (таблицы 4.3–4.5).

Необходимо отметить, что в октябре 2007 г. были опубликованы Европейские рекомендации, определяющие показания к началу антиретровирусной терапии и выбор схем ВААРТ первой линии. В целом эти рекомендации соответствуют американским рекомендациям. Вместе с тем, согласно Европейским рекомендациям пациентам, не имеющим клинических проявлений ВИЧ-инфекции при уровне CD4-лимфоцитов 350–500 клеток/мкл, целесообразно предложить начать ВААРТ, если:

- уровень РНК ВИЧ превышает 100000 копий/мл или
- снижение числа лимфоцитов CD4 в течение года составляет более 50–100 клеток/мкл или
- пациент старше 55 лет или
- страдает хроническим гепатитом С.

Кроме того, если пациент настаивает на начале антиретровирусной терапии и готов к лечению, возможен индивидуальный подход к назначению ВААРТ вне зависимости от количества лимфоцитов CD4 и уровня РНК ВИЧ.

Далее в руководстве подробно рассмотрены показания к подбору схемы первой линии (таблицы 4.6–4.8). Если в американских и европейских рекомендациях в состав схемы выбора включены, помимо 2 препаратов из группы НИОТ, либо ингибитор протеазы ВИЧ (ИП), либо ННИОТ, то в рекомендациях ВОЗ использование ИП предусмотрено только начиная со второй линии терапии. В Украине и России допускается использование усиленных ингибиторов протеазы в качестве альтернативного режима первой линии в особых ситуациях. Интерес представляет таблица 4.9, в которой приведены преимущества и недостатки различных схем и отдельных компонентов схем ВААРТ. Необходимо отметить, что большинство рекомендаций в качестве основы первой линии терапии предлагает использовать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ — препараты Эмтрицитабин (Эмтрива) и Тенофовир (Виреад), а также комбинированный препарат — Трувада (Тенофовир + Эмтрицитабин). К сожалению, эти препараты до сих пор не зарегистрированы к применению во многих странах СНГ, однако находятся в стадии регистрации, например, в Грузии.

Особое внимание авторы уделяют приверженности лечению, поскольку при достаточно высокой противовирусной активности комбинаций лекарственных препаратов, точное соблюдение пациентом рекомендаций врача по терапии является одним из основных слагаемых успеха. Авторы дают конкретные рекомендации по повышению приверженности лечению, а также указывают на факторы, определяющие прогноз эффективности лечения. Весьма важным для практических врачей является раздел данной главы, посвященный вирусологическим, иммунологическим и клиническим критериям неэффективности лечения. Авторы подчеркивают, что целью антиретровирусной терапии является достижение устойчивого уровня вирусной нагрузки, не превышающего 50 копий/мл. Большое значение имеет быстрота вирусологического ответа. Если в предыдущих рекомендациях лечение считали неэффективным при отсутствии снижения РНК ВИЧ до уровня менее 50 копий/мл после 48 недель терапии, то в настоящем руководстве этот срок сокращен до 16–24 недель. Далее авторы подробно рассматривают возможности коррекции схемы ВААРТ при неудаче лечения. Наиболее сложно подобрать эффективную схему ВААРТ у многократно леченых пациентов с неэффективностью антиретровирусных препаратов трех классов. Так называемые схемы «спасения» могут включать препараты, одобренные FDA для подобных схем терапии (тиранавир, дарунавир, энфувиртид), а также как новые препараты

известных классов (НИОТ, ННИОТ, ИП), так и лекарственные средства новых классов. В конце 2007 г. FDA одобрило для лечения больных ВИЧ-инфекцией ингибитор интегразы ВИЧ (МК-0518) и антагонист корцептора CCR5 (маравирок).

Особое внимание авторы уделяют вопросам прерывания лечения. В настоящее время не отработаны критерии для так называемого «структурного» прерывания терапии. Перерывы в лечении могут приводить к развитию лекарственной устойчивости ВИЧ, что в значительной степени усложнит дальнейший подбор эффективной терапевтической схемы. Исследование прерывания терапии под контролем количества CD4-лимфоцитов (SMART) продемонстрировало не только меньшую эффективность ВААПТ в группе пациентов, прерывавших лечение, но и большую частоту развития нежелательных явлений у этих пациентов.

Большой раздел главы 4 посвящен подробной характеристике всех зарегистрированных FDA антиретровирусных препаратов, их фармакологическим характеристикам, токсическим эффектам, лекарственным взаимодействиям, особенностям применения у пациентов при печеночной и почечной недостаточности. Дано описание основных нежелательных явлений при использовании антиретровирусных препаратов различных классов, а также подходы к их коррекции. Представление этого материала в виде таблиц очень удобно для читателя. Завершают главу рекомендации по проведению профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции, антиретровирусной терапии беременных женщин, а также проведение постконтактной профилактики заражения ВИЧ и вирусами гепатитов В и С. В целом, можно отметить, что глава 4 несомненно представляет интерес для врачей, осуществляющих лечение больных инфекцией ВИЧ.

Дополнительным ресурсом для проведения АРТ в регионе могут служить Протоколы ВОЗ по уходу и лечению при ВИЧ и СПИДе для Европейского региона (2006–2007 гг.).

ГЛАВА 5. ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Раздел начинается с краткой характеристики подхода к описанию препаратов, торгового названия, данных о фармакологических свойствах, побочных эффектах, расчете клиренса креатинина, программы помощи пациентам, категории риска применения препарата при беременности, классификации препаратов строгой отчетности по риску заболевания. Свойства каждого представленного препарата изложены по указанной схеме. Следует отметить, что в данном издании дается более полная характеристика антиретровирусных препаратов, их комбинаций, взаимодействий, коррекции режимов дозирования при печеночной, почечной или другой недостаточности.

В разделе приведены свойства препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции, — как этиотропных, так и назначаемых по клиническим показаниям для лечения оппортунистических инфекций и СПИД-ассоциированных состояний. В частности, изложены многие лекарственные взаимодействия, требующие коррекции и осторожного применения в комбинации АРВ и ТБ препаратов, представлен перечень препаратов, которые не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами протеазы или ННИОТ. Эти данные, по нашему мнению, являются весьма важными и наглядными, обобщены в таблицы и представляют анализ

преимуществ и недостатков препаратов предлагаются альтернативные препараты.

По многим АРВ препаратам представлены результаты основных клинических исследований, что позволяет лучше понять механизм действия и использование в схемах лечения, делаются ссылки на их проведение, название проектов публикации. Особо выделены предостережения FDA в черной рамке, что подчеркивает их важность. Описание каждого препарата сопровождается указанием возможности применения в случае беременности в соответствии с категориями безопасности.

Важно подчеркнуть, что в данном клиническом руководстве большое внимание уделено формированию резистентности ВИЧ к отдельным АРВ препаратам, прилагаются методы ее выявления и предупреждения появления. Такие разделы очень детализируют материалы по резистентности, которые представляют для специалистов региона несомненный интерес.

В целом содержание данного раздела существенно дополнено новыми данными и является ценным пособием для врачей, оказывающих медицинскую помощь ВИЧ-инфицированным и больным СПИДом.

ГЛАВА 6. ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ВИЧ-инфекция/СПИД является относительно новым заболеванием для всего мира и особенно для стран СНГ, так как эпидемия пришла в эти страны позже. Поэтому здесь накоплен лишь ограниченный опыт в области ВИЧ-инфекции в целом и в лечении оппортунистических заболеваний в частности. Глава 6 содержит новейшую информацию по ведению инфекционных заболеваний, встречающихся при ВИЧ-инфекции.

В главе рассмотрены клиническая картина, диагностические методы, стратегия лечения и ответ на лечение. Приводится тщательное описание клинических проявлений, диагностики и лечения важнейших оппортунистических инфекций: бактериальных (туберкулез, инфекции, вызванные нетуберкулезными микобактериями, — МАК, сальмонеллез, сифилис и т. д.), вирусных (ВПГ, ЦМВ, varicella-zoster, JC и т. д.), микозных (крипτοкоккоз, аспергиллез и т. д.), протозойных (токсоплазмоз, криптоспоридиоз и т. д.).

В новом издании расширен спектр описанных заболеваний. Глава включает новые заболевания, вызываемые *Clostridium difficile*, *Entamoeba histolytica*, *Haemophilus influenzae*. Первое место среди вызывающих диарею бактерий бесспорно занимает *C. difficile*, этот возбудитель обнаруживается у 36% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей.

Глава содержит описание клинической картины каждой рассмотренной инфекции. Основательно обсуждаются все возможные клинические синдромы, связанные с конкретными оппортунистическими патогенами. Авторы исчерпывающе рассматривают диагностические методы и критерии для каждого оппортунистического возбудителя. Интерес вызывает тот факт, что для ряда оппортунистических инфекций (напр., аспергиллеза) предлагаются диагностические критерии установления точного и предположительного диагноза. Авторы компетентно обсуждают стратегию лечения каждой оппортунистической инфекции. Рассмотрены предпочтительная и альтернативные схемы лечения. Кроме того, обсуждается стратегия лечения в случае прогрессирования заболевания или рецидива (напр., для ЦМВ инфекции). В ряде случаев также рассматриваются неконсерва-

тивные методы лечения (напр., хирургическое вмешательство в случае рефрактерного поражения легких или костей при криптококкозе, кесарево сечение у беременных с генитальным герпесом непосредственно перед родами).

В издание 2007 г. включены новые препараты для лечения кандидозного эзофагита, в частности эхинокандины: микафунгин, анидулафунгин, каспифунгин. Приводятся также Рекомендации CDC 2006 года по лечению высыпаний, вызванных вирусом простого герпеса у ВИЧ-инфицированных.

Данная глава также содержит информацию о поддерживающей терапии и вторичной профилактике для отдельных патогенов (первичная профилактика рассматривается в другой главе книги).

Авторы освещают вопросы резистентности оппортунистических патогенов к лекарственным средствам и тактику лечения в таких случаях. В издании 2007 г. авторы более подробно рассматривают основную проблему при ЦМВ ретините, связанную с применением ганцикловира, — формирование резистентности вируса к ганцикловиру. Как правило, это происходит вследствие мутаций гена фосфотрансферазы UL97 и гена ДНК-полимеразы UL54. Первые вызывают резистентность низкого уровня, которую можно преодолеть путем использования имплантата ганцикловира, а вторые — резистентность высокого уровня к ганцикловиру, а также перекрестную резистентность к цидофовиру и, в некоторых случаях, к фоскарнету. Также рассматривается метод определения мутаций гена UL97 с помощью анализа генетических последовательностей (секвенирования ДНК), проводящегося непосредственно с образцом крови (плазмой и лейкоцитами). Результаты такого анализа получают менее чем через 48 часов, вместо 4 недель, необходимых для классического выделения вируса в культуре клеток. Также подробно обсуждается установленная сильная корреляция между долгосрочными результатами лечения ЦМВ инфекции и ответом на БААПТ — как вирусологическим, так и иммунологическим.

Наряду с рекомендациями по этиотропному лечению, глава содержит полезную информацию о симптоматическом лечении клинических симптомов и синдромов, ассоциированных с теми или иными патогенами (напр., повышенного внутричерепного давления при криптококковом менингите, гипоксемии при ПЦП и т. д.).

Раздел «Лечение» включает очень интересную часть — «Дополнительные сведения», где приводится полезная информация о лекарственных взаимодействиях, сравнении эффективности различных медикаментов по отношению к конкретному возбудителю и их токсичности на основании сравнительных исследований. В некоторых особо важных случаях авторы предлагают методы и необходимые исследования для мониторинга побочных явлений.

В главе компетентно рассмотрены симптомы и синдромы, связанные с восстановлением иммунитета. В данном издании уточнены и дополнены сведения о клинических проявлениях и лечении разных оппортунистических заболеваний (криптококковый менингит, ЦМВ ретинит, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, МАК-инфекции, бартонеллез, аспергиллез), возникающих на фоне восстановления иммунитета. Раздел «Аспергиллез» дополнен важной информацией о случае тяжелой обструкции дыхательных путей при восстановлении иммунитета у больного с легочным аспергиллезом. В некоторых случаях обсуждаются патогенетические механизмы восстановления иммунитета.

В разделе «Прогноз» авторы высокопрофессионально освещают прогноз заболевания, ответ на лечение, вероятность рецидива, летальность и т. д.

Интересно отметить, что авторы часто предлагают сравнительную характеристику диагностических методов того или иного заболевания, стратегий лечения или ответов на терапию у больных со СПИДом и без него.

В разделе «Туберкулез» авторы подчеркивают важность последовательности действий при начале лечения антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами и предлагают тактику начала лечения на основе числа лимфоцитов CD4. Рассматриваются схемы лечения и модификации доз рифампицина и рифабутина при одновременном приеме ИП или ННИОТ. Приводятся современные схемы лечения резистентных и мультирезистентных форм туберкулеза. По сравнению с предыдущим изданием добавлены меры инфекционного контроля при туберкулезе: меры предосторожности, необходимые при госпитализации пациентов с подозрением на туберкулез легких или гортани с выделением кислотоустойчивых бактерий; меры предосторожности для медицинского персонала; критерии выписки пациентов.

Очень важным считаем тот факт, что авторы в основном ссылаются на новейшие руководства, действующие в США, и на информацию, основанную на доказательствах, хорошо документированных исследованиях. В результате книга и, в частности, рассмотренная глава, становятся очень надежным руководством для практического применения.

Глава особенно ценна для врачей стран СНГ, так как в протоколах ВОЗ для стран Европейского региона по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе описано лишь ограниченное число оппортунистических инфекций. В итоге рассмотренная глава является важным и надежным руководством для практикующих врачей. Также стоит отметить, что поскольку, как нам известно, справочная литература такого типа и формата на русском языке отсутствует, это придает книге на русском языке в целом, и в том числе этой главе, особую ценность.

Мы полагаем, что как рассмотренная глава, так и вся книга в целом будут успешно использоваться врачами стран СНГ, работающими с больными ВИЧ/СПИДом. Однако должны отметить, что глава включает в себя некоторые диагностические методы и лекарственные средства, малодоступные в наших странах. Например, в странах СНГ, за исключением единичных научных центров, отсутствует возможность выполнения культуральных методов для выявления некоторых патогенов (особенно вирусов, МАК и др.). Кроме того, ряд лекарственных средств в некоторых странах СНГ не зарегистрирован, напр. вориконазол (аспергиллез), 5-FC (криптококкоз), ганцикловир (интраокулярный имплантат), валганцикловир, цидофовир, пенцикловир, фумагиллин и т. д.

Подводя итоги, можно сказать, что представленная глава содержит ценную, новейшую и надежную информацию о клиническом ведении оппортунистических заболеваний. Глава дополняет и обогащает информацию об оппортунистических заболеваниях, содержащуюся в протоколах ВОЗ для Европейского региона по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе. Несмотря на отмеченные различия в доступности методов ведения ВИЧ-инфекции между странами СНГ и западными странами, информация главы может успешно использоваться как справочное руководство работниками здравоохранения стран СНГ. Глава включает в себя всю необходимую информацию, которая нужна практическому врачу для принятия решения, определения стратегии лечения и

назначения лекарств. Следует также отметить удобное размещение материала, облегчающее поиск информации.

ГЛАВА 7. ПОРАЖЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Глава посвящена нозологическим формам, которые с большей или меньшей частотой встречаются при ВИЧ-инфекции и обуславливают клинические проявления со стороны различных органов и систем. Авторы стремились как можно полнее отобразить характерные особенности заболеваний, патогенетически связанных с ВИЧ-инфекцией. Должное внимание также уделено важнейшим коинфекциям, в частности — вирусным гепатитам. Вся представленная информация разделена на блоки, соответствующие системам органов. Это наиболее логичная форма подачи материала в помощь практикующему врачу, учитывая часто возникающую необходимость проведения дифференциальной диагностики поражений одного и того же органа или системы, вызванных разными этиологическими факторами.

Информация в главе систематизирована согласно следующим разделам: патология сердца, поражения кожи, поражения слизистой полости рта, поражения глаз, патология желудочно-кишечного тракта, болезни печени и поджелудочной железы, болезни крови, неврологические осложнения, психические расстройства, болезни органов дыхания, заболевания почек. В отдельные подразделы вынесены онкологические заболевания и воспалительный синдром восстановления иммунитета. В сравнении с предыдущим изданием появилась новая информация: к онкологическим заболеваниям, например, добавлен подраздел «Рак прямой кишки»; расширен перечень заболеваний, которыми может проявиться воспалительный синдром восстановления иммунитета (описаны аспергиллез, гистоплазмоз, стронгилоидоз, токсоплазмоз и другие). Раздел «Заболевания органов дыхания» дополнен таблицей с лечебными рекомендациями по отказу от курения.

Помимо клинической характеристики, каждая нозологическая форма рассмотрена с этиопатогенетической, эпидемиологической и прогностической точек зрения, даны практические рекомендации касательно диагностики, лечения (с указанием доз и режимов приема препаратов), а также дальнейшего наблюдения и тактики ведения пациентов. Для облегчения визуального восприятия значительная часть информации представлена в виде таблиц. Так, например, таблица «Поражение пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов» содержит подробную характеристику эзофагитов кандидозной, цитомегаловирусной, герпетической этиологии и афтозных язв пищевода. В форме таблиц представлен алгоритм дифференциальной диагностики при наличии симптомов со стороны нижних конечностей у ВИЧ-инфицированных пациентов. Таблица «Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных» содержит подробную информацию о распространенности, клинической картине, данных дополнительных методов исследования при наиболее часто встречающихся ВИЧ-ассоциированных нозологических формах, протекающих с поражением ЦНС. Алгоритм проведения профилактики пневмоцистной пневмонии, рекомендации по применению эритропоэтина для лечения анемии и другие важнейшие диагностические и лечебные рекомендации также оформлены в виде таблиц.

В целом глава охватывает все наиболее характерные заболевания органов и систем, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией. Важно, что представленный материал основан на принципах доказательной медицины со ссылками на исследования и источники информации и призван, прежде всего, помочь практикующему врачу. С этой целью в описание каждой нозологической формы и синдрома авторы включили конкретные и точные практические рекомендации по диагностике и лечению. Большое внимание уделено дифференциальной диагностике, которая, ввиду огромного разнообразия возбудителей и не всегда типичного течения заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции, бывает весьма затруднительной, требует от врача широкого клинического кругозора и высокой квалификации.

К сожалению, в рамках общественного здравоохранения стран СНГ с ограниченными ресурсами некоторые диагностические и лечебные рекомендации рассматриваются скорее как перспективные, нежели практически выполнимые. Например, этиологическая диагностика таких инфекций, как атипичные микобактериозы, JC вирус, парвовирусные заболевания и некоторые другие, по-прежнему пока неосуществима во многих ведущих лечебных учреждениях, часто недоступны такие информативные методы диагностики, как тест на криптококковый антиген в сыворотке крови. Еще не во всех странах региона введены в национальные протоколы лечения или зарегистрированы некоторые указанные авторами необходимые лекарственные препараты. К их числу относятся, например, эмтрицитабин и тенофовир, которые, помимо включения в схемы ВААРТ, рекомендованы к применению у больных с коинфекцией ВИЧ и вируса гепатита В, хорошо сочетаются со стандартной комбинированной противовирусной терапией гепатита С с применением пегилированного интерферона и рибавирина. По-прежнему окончательно не решена проблема стигматизации и дискриминации ВИЧ-инфицированных пациентов, что в ряде случаев осложняет проведение полного спектра медицинских процедур.

С другой стороны, расширение доступа к качественной стандартной диагностике, эффективному лечению, уходу и поддержке людей, живущих с ВИЧ, — это реальность сегодняшнего дня. Адвокация прав людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, призвана значительно расширить их доступ к лечебно-диагностическим процедурам, схемы ВААРТ дополняются новыми лекарственными препаратами, а специалисты осваивают современные методики. Осознанной и реалистичной является цель систематического медицинского и социального сопровождения ВИЧ-положительного человека с момента установления диагноза ВИЧ-инфекции — предоставление ВИЧ-инфицированным пациентам своевременной и эффективной медицинской помощи в соответствии с международными стандартами. Это вполне осуществимо при условии рационального использования имеющихся ресурсов и постоянного повышения квалификации и уровня знаний медицинских работников, чему способствует практическое применение данного фундаментального издания, призванного быть «настольной» книгой каждого специалиста, работающего в сфере ВИЧ-инфекции.

Февраль 2008 г.

Ссылки:

1. Развитие эпидемии СПИДа: специальный доклад по ВИЧ/СПИДу: декабрь 2007. ЮНЭЙДС, ВОЗ.
http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_ru.pdf
2. Развитие эпидемии СПИДа: специальный доклад по ВИЧ/СПИДу: декабрь 2007. ЮНЭЙДС, ВОЗ.
http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_ru.pdf
3. Ukraine. National Report on Monitoring Progress Towards the UNGASS declaration of Commitment on HIV/AIDS. 2008 (Draft).
4. Оперативные данные Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.
5. Ukraine. National Report on Monitoring Progress Towards the UNGASS declaration of Commitment on HIV/AIDS. 2008 (Draft).

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 (октябрь 2007 — февраль 2008 г.).

Светлана Антоняк, заведующая отделением ВИЧ-инфекции, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского Академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

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

Марьям Хасанова, генеральный директор, Республиканский Центр по профилактике и борьбе со СПИДом Министерства здравоохранения Казахстана, Алматы, Казахстан

Алла Щербинская, директор, Украинский центр профилактики и борьбы со СПИДом Министерства здравоохранения Украины, Киев, Украина.

Наша благодарность Жанне Трумовой, Республиканский Центр по профилактике и борьбе со СПИДом Министерства здравоохранения Казахстана; Наталии Болокадзе, Научно-исследовательский центр инфекционных болезней, СПИДа и клинической иммунологии Грузии, Гюндю Вайлеру, руководителю программы по ВИЧ/СПИДу ВОЗ в Украине, Сергею Филипповичу, руководителю отдела Международного Альянса ВИЧ/СПИДа в Украине, которые приняли участие в заседании редакционного комитета Евразии в Киеве 18 февраля 2008 года.

1. Клиническое течение и стадии ВИЧ-инфекции

Стадии ВИЧ-инфекции

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

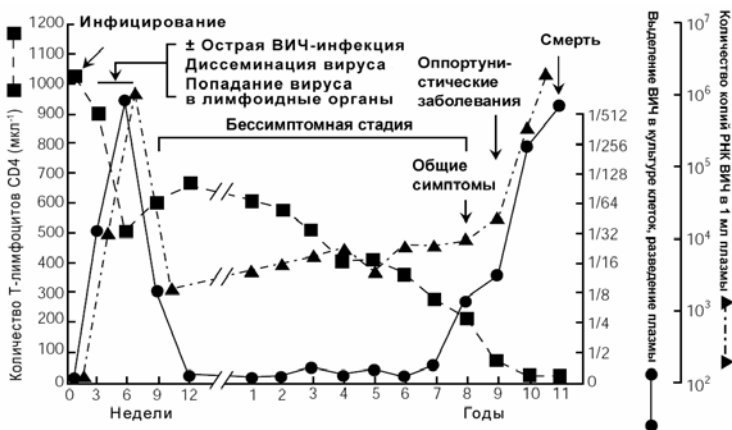
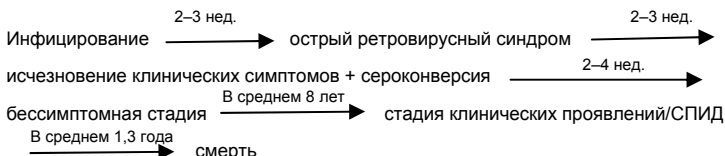


Рис. 1.1. Средняя продолжительность стадий ВИЧ-инфекции при отсутствии антиретровирусного лечения: от момента инфицирования до наступления смерти через 10–11 лет

Вскоре после заражения развивается острый ретровирусный синдром (см. таблицу 1.2, стр. 3), сопровождающийся резким снижением количества лимфоцитов CD4 (квадраты) и высоким уровнем РНК ВИЧ в плазме крови (треугольники). Исчезновение клинических симптомов сопровождается уменьшением вирусемии, что отражает развитие иммунного ответа, в основе которого лежит активация цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ). Снижение количества лимфоцитов CD4 обусловлено ВИЧ-индуцированной гибелью клеток (*J Exp Med* 2001; 194:1277). В гибели клеток определенную роль может играть «истощение Т-лимфоцитов», обусловленное высоким уровнем стимуляции лимфоцитов CD4 и CD8 (Paragno L, *PLoS Biol* 2004; 2:E20). Темп снижения количества лимфоцитов CD4 зависит от вирусной нагрузки; в одном исследовании средняя скорость снижения количества лимфоцитов CD4 составила 4% в год на каждый log₁₀ копий РНК ВИЧ/мл (*J Infect Dis* 2002; 185:905). Скорость снижения лимфоцитов CD4 возрастает на поздних стадиях заболевания. Концентрация РНК ВИЧ в плазме крови резко повышается во время острой инфекции, а затем снижается до определенного стабильного показателя (так называемой «равновесной точки») в результате сероконверсии и развития иммунного ответа. Со временем уровень РНК ВИЧ постепенно растет (*J Infect Dis* 1999; 180:1018). Поздняя стадия заболевания характеризуется количеством лимфоцитов CD4 <200 мм³ и развитием оппортунистических инфекций, определенных типов опухолей, истощением и неврологическими осложнениями (см. табл. 1.2, стр. 3). При отсутствии антиретровирусной терапии средняя продолжительность жизни пациента после снижения количества лимфоцитов CD4 до уровня ниже 200 мм³ составляет 3,7 лет; среднее количество лимфоцитов CD4 на момент развития первого осложнения ВИЧ-инфекции, свидетельствующего о наступлении стадии СПИДа, составляет 60–70 мм³; средняя продолжительность жизни после наступления стадии СПИДа составляет 1,3 года. (Рисунок перепечатан из *Ann Intern Med* 1996; 124:654 с разрешения авторов).

Таблица 1.1. Ожидаемые осложнения в зависимости от количества лимфоцитов CD4 (см. Arch Intern Med 1995; 155:1537)

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

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

† Некоторые заболевания, отнесенные в группу «неинфекционных», возможно, имеют инфекционную природу, например, лимфома (вирус Эпштейна-Барр), рак прямой кишки и рак шейки матки (вирус папилломы человека).

‡ Видовое название возбудителя пневмоцистной пневмонии *Pneumocystis carinii* было изменено на *Pneumocystis jiroveci*. Поскольку аббревиатура PCP (*Pneumocystis Carinii* Pneumonia) является общепринятой для обозначения пневмоцистной пневмонии в англоязычной медицинской литературе, ее было решено оставить без изменений, понимая как *Pneumocystis* Pneumonia.

Первичная ВИЧ-инфекция

ДИАГНОСТИКА: РНК ВИЧ >10 000 копий/мл + неопределенные или отрицательные результаты серологических тестов на ВИЧ или недавно произошедшая сероконверсия (*Ann Intern Med* 2001; 134:25). В качестве альтернативы можно использовать серологический метод со сниженной чувствительностью, который дает отрицательный результат в среднем в первые 170 дней с момента инфицирования (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:625). При проведении массовых скрининговых обследований рекомендуется смешивать несколько серонегативных образцов крови для проведения ПЦР на ВИЧ; при положительном результате ПЦР на ВИЧ при исследовании смеси образцов ПЦР на ВИЧ проводят с каждым образцом крови, который входил в эту смесь (*N Engl J Med* 2005; 352:1873). При применении этого метода в кабинетах консультирования и тестирования на ВИЧ штата Северная Каролина было обнаружено, что острая ВИЧ-инфекция на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции наблюдалась в 4–10% случаев (*N Engl J Med* 2005; 352:1873; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:75).

Таблица 1.2. Клинические симптомы острой ВИЧ-инфекции (согласно клиническим стандартам Министерства здравоохранения и социальных служб США [DHHS] [*Ann Intern Med* 2002; 137:381])

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

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

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

Таблица 1.3. Диагностические критерии СПИДа для взрослых и подростков, принятые в системе здравоохранения США с 1993 г.

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

* Всем пациентам, состояние которых соответствует категориям A3, B3 или C1–3, ставится диагноз СПИДа либо на основании наличия патологического состояния, включенного в определение СПИДа (табл. 1.4, стр. 4), либо на основании количества лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹.

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

Таблица 1.4. Патологические состояния и заболевания, включенные в диагностические критерии СПИДа у взрослых пациентов – 1997 г.*

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

* В таблице приведены показатели распространенности патологических состояний и заболеваний, включенных в определение случая СПИДа, среди 23 527 взрослых пациентов, которым был поставлен диагноз СПИДа на основании наличия определенного патологического состояния (на 1997 год). Еще 36 643 пациентам (61% от общего числа зарегистрированных случаев, всего 60 161 пациент) диагноз СПИДа был поставлен на основании низкого показателя уровня CD4 лимфоцитов. Числа перед скобками — общее число точных и предположительных диагнозов. Числа в скобках — процентная доля от всех пациентов, которым был поставлен диагноз СПИДа на основании наличия определенного патологического состояния или заболевания. Поскольку у некоторых пациентов было обнаружено несколько патологических состояний или заболеваний, сумма процентных долей больше 100%.

[†] При наличии положительного результата серологического обследования на ВИЧ.

[‡] Добавлено в пересмотренное определение случая СПИДа в 1993 году.

2. Лабораторная диагностика

Перечни лабораторных исследований, рекомендуемые для оценки состояния пациента при первичном обращении и при последующих осмотрах, приведены в таблице 2.16, стр. 46–47.

Типы и подтипы ВИЧ

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливается при обнаружении антител к вирусу, вирусных антигенов, вирусной РНК или ДНК или при выделении культуры вируса (*Lancet* 1996; 348:176). Стандартным диагностическим тестом служит серологическое исследование на антитела к ВИЧ. Выделяют 2 типа ВИЧ: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, у которых обнаруживается от 40% до 60% гомологичных аминокислотных последовательностей. Почти все случаи ВИЧ-инфекции вызваны ВИЧ-1, за исключением незначительного количества случаев, вызванных штаммами ВИЧ-2, происходящими из Западной Африки. ВИЧ-1 делится на подтипы, обозначаемые буквами от А до К (которые объединяются в группу М) и О. Недавно были обнаружены циркулирующие рекомбинантные формы ВИЧ: CRF01_AE (геном представляет собой мозаику из нуклеотидных последовательностей подтипов А и Е) и CRF02_AG. У вирусов подтипа О обнаруживается 55–70% гомологичных последовательностей с вирусами группы М. В 1998 году была открыта еще одна группа вирусов, обозначенная буквой «N» («new», «новые») (*Nat Med* 1998; 4:1032; *Science* 2000; 287:607). Более 98% случаев ВИЧ-1-инфекции в США вызваны вирусом подтипа В; при обнаружении у пациента другого подтипа вируса в большинстве случаев выясняется, что заражение произошло за пределами США (*J Infect Dis* 2000; 181:470); относительно редкие подтипы О и N распространены преимущественно в Западной Африке. По результатам исследования, проведенного в 2005 году в Нью-Йорке, среди 196 ВИЧ-инфицированных иммигрантов у 111 человек (55%) был ВИЧ подтипа В, у 54 человек (27%) был ВИЧ подтипа А, и у 8 человек (4%) был ВИЧ подтипа С (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41:399).

Таблица 2.1. Географическое распространение различных подтипов ВИЧ (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:184)

Преобладающие подтипы и рекомбинантные формы ВИЧ	Регионы
A*	Восточная Африка, Центральная Азия, Восточная Европа, Россия
B*	Северная Америка, Западная Европа, Ближний и Средний Восток, Восточная Азия, Латинская Америка
C*	Южная Африка, Восточная Африка, Китай, Индия, Южная Азия, Бразилия
D*	Восточная Африка
G–K	Центральная Африка
CRF01_AE*	Юго-Восточная Азия
CRF02_AG*	Западная Африка и запад Центральной Африки, Испания, Россия

* Подтипы ВИЧ, преобладающие в мире; подтип С обнаруживается в 50% случаев, подтип В — в 12% случаев.

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

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-2-ИНФЕКЦИИ. По сравнению с ВИЧ-1, ВИЧ-2 менее контагиозен и для ВИЧ-2-инфекции характерна меньшая вирусная нагрузка и, в связи с этим, более медленный темп снижения количества лимфоцитов CD4 и более медленное клиническое прогрессирование заболевания (*Lancet* 1994; 344:1380; *AIDS* 1994; 8[suppl 1]:585; *J Infect Dis* 1999; 180:1116; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:257; *Arch Intern Med* 2000; 160:3286; *AIDS* 2000; 14:441; *J Infect Dis* 2002; 185:905). Однако при сравнении показателей смертности среди лиц, инфицированных ВИЧ-1 и ВИЧ-2, с одинаковой вирусной нагрузкой было обнаружено, что эти показатели практически не различаются (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:335). У ВИЧ-2 и ВИЧ-1 меньше гомологичных последовательностей, чем у разных подтипов ВИЧ-1 между собой (*Nature* 1987; 328:543), и в 20–30% случаев (в зависимости от применяемой методики иммуноферментного анализа) у больных ВИЧ-2-инфекцией получают отрицательный результат серологических тестов. Методики вестерн блота для диагностики ВИЧ-2-инфекции не стандартизованы и не утверждены FDA (*Ann Intern Med* 1993; 118:211; *JAMA* 1992; 267:2775).

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

- 1) Многие пациенты инфицированы и ВИЧ-1, и ВИЧ-2 (*AIDS* 2002; 16:1775).
- 2) Для удвоения количества вирусных частиц ВИЧ-2 требуется в 6 раз больше времени, чем ВИЧ-1, поэтому для ВИЧ-2-инфекции характерна меньшая вирусная нагрузка, меньшая контагиозность (т. е. вероятность передачи вируса) и более длительный период бессимптомного течения (*JAMA* 1993; 270:2083).
- 3) В настоящее время не существует клинических руководств, посвященных лечению ВИЧ-2-инфекции; пока предлагается пользоваться клиническими, вирусологическими и иммунологическими критериями, принятыми для лечения ВИЧ-1-инфекции (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:335).
- 4) ВИЧ-2 не чувствителен к ННИОТ и может обладать множественными мутациями резистентности к ИП, в силу чего ИП также могут быть неэффективны (*J Clin Microbiol* 2000; 38:1370; *NEJM* 2000; 342:1758; *JAIDS* 2000; 25:11; *AIDS* 2004; 18:495; *Antivir Ther* 2004; 9:57; *J Clin Microbiol* 2005; 43:484).
- 5) Подтвердить диагноз ВИЧ-2-инфекции лабораторными методами бывает довольно трудно (см. ниже).
- 6) В продаже отсутствуют диагностические наборы для измерения вирусной нагрузки ВИЧ-2 и исследования ВИЧ-2 на резистентность (*Arch Intern Med* 2000; 160:3286), такие исследования выполняются только в отдельных специализированных лабораториях (*J Virol Methods* 2000;

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

88:81; *Clin Infect Dis* 2004; 38:1771; *J Acquir Immun Defic Syndr* 2000; 24:257; см. также веб-сайт www.phls.co.uk).

СЕРОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ-2. Метод ИФА на ВИЧ-2 был лицензирован FDA в 1990 году, а в 1992 году он был включен в перечень обязательных скрининговых тестов донорской крови. Некоторые коммерческие лаборатории сейчас используют комбинированные ИФА-тест-системы для одновременного выявления антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2, хотя CDC не рекомендует их применение при отсутствии показаний (*MMWR* 1992; 41[RR-12]:1). Среди экспресс-тестов, одобренных FDA, *OraQuick* обнаруживает ВИЧ-1 и ВИЧ-2, а *Multispot* различает ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Тест-системы *Reveal G2* и *Uni-Gold Recombigen* одобрены к применению только для обнаружения ВИЧ-1. Информацию об экспресс-тестах *Multispot* на ВИЧ-1/ВИЧ-2 можно получить по телефону 1-800-224-6723 или на веб-сайте www.bio-rad.com.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ. За период с 1987 года по январь 2005 года в США ВИЧ-2-инфекция была выявлена у 76 человек, из которых 52 родились в Западной Африке, а большинство остальных или бывали там, или же вступали в сексуальный контакт с представителем этого региона, или же о них не было собрано достаточно информации (*MMWR* 1995; 44:603; *JAMA* 1992; 267:2775; данные веб-сайта www.cdc.gov/hiv/pubs/facts/hiv2.htm на 1 сентября 2006 года). CDC рекомендует, чтобы серологическое тестирование на ВИЧ-2 проводилось 1) уроженцам эндемичных территорий*; 2) половым партнерам уроженцев эндемичных территорий и лицам, пользовавшимся вместе с ними общими приспособлениями для введения наркотиков; 3) половым партнерам ВИЧ-2-инфицированных и лицам, пользовавшимся вместе с ними общими приспособлениями для введения наркотиков; 4) лицам, которым выполнялись переливание крови или нестерильные инъекции во время пребывания на эндемичных территориях*; 5) детям, рожденным женщинами с высоким риском инфицирования ВИЧ-2. Для проведения серологического тестирования на ВИЧ-2 можно обратиться в CDC.

Серологическое тестирование на ВИЧ

ПОКАЗАНИЯ. В США тестирование на ВИЧ большую часть времени с момента его появления было целенаправленным и проводилось пациентам, принадлежащим к определенным группам риска: 1) взрослым из групп населения, в которых, по оценкам эпидемиологов, количество серопозитивных лиц составляет более 1%; 2) беременным; 3) жертвам сексуального насилия; 4) после контакта с ВИЧ на рабочем месте; 5) всем, кто выразил желание пройти тестирование на ВИЧ (*N Engl J Med* 2006; 355:647; *Clin Infect Dis* 2004; 39:609). Однако CDC недавно рекомендовал изменить подход к тестированию на ВИЧ, предложив основные принципы нового подхода:

- тестирование на ВИЧ должно войти в число стандартных процедур оказания медицинской помощи пациентам 13–64 лет и должно проводиться во всех медицинских учреждениях с большим потоком пациентов, таких как отделения неотложной помощи, клиники первичной медицинской помощи, приемные покои больниц, женские консультации и венерологические клиники;

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

- согласие на получение медицинской помощи в этих учреждениях будет подразумевать и согласие на проведение тестирования на ВИЧ; пациент может отказаться от тестирования на ВИЧ так же, как он может отказаться от любого другого обследования или вмешательства;
- в случае положительного результата тестирования на ВИЧ пациенты должны направляться в медицинское учреждение, предоставляющее помощь по поводу ВИЧ-инфекции;
- пациентам из групп высокого риска следует проводить тестирование на ВИЧ ежегодно;
- результаты тестирования на ВИЧ должны выдаваться таким же образом, как результаты любых других исследований;
- консультирование по вопросам профилактики желательно, но не обязательно.

Стандартный протокол серологического тестирования

Стандартный протокол серологического тестирования на ВИЧ включает скрининговый иммуноферментный анализ (ИФА), положительный результат которого подтверждается с помощью вестерн блота. Показанием к проведению вестерн блота служит неоднократное получение положительного результата с помощью ИФА. Вестерн блот позволяет обнаружить антитела к белкам ВИЧ-1, в том числе белкам сердцевины вируса (p17, p24, p55), гликопротеинам оболочки (gp41, gp120, gp160) и ферментам (p31, p51, p66). Положительный результат ИФА всегда следует подтверждать при помощи вестерн блота, поскольку у ИФА 2% ложноположительных результатов. Результаты вестерн блота интерпретируются следующим образом (*Am J Med* 2000; 109:568):

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

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

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

- **Период «окна».** При использовании современных реактивов промежуток времени от момента инфицирования до обнаружения антител к ВИЧ методом ИФА составляет в среднем от 10 до 14 дней (*Clin Infect Dis* 1997; 25:101; *Am J Med* 2000; 109:568). У некоторых пациентов антитела к ВИЧ обнаруживаются лишь через 3–4 недели после заражения, но практически у всех ВИЧ-инфицированных сероконверсия про-

исходит в течение 6 месяцев после заражения (*Am J Med* 2000; 109:568).

- **Серореверсия.** Редко на поздних стадиях заболевания у пациентов происходит серореверсия (*JAMA* 1993; 269:2786; *Ann Intern Med* 1988; 108:785). Кроме того, серореверсия также наблюдалась у пациентов, у которых благодаря ВААПТ удалось добиться восстановления иммунитета и сохранения ее в течение длительного времени (более 5 лет) (*N Engl J Med* 1999; 340:1683; *AIDS* 2006; 20:460), а также у пациентов, которые начинали получать ВААПТ на стадии острой ВИЧ-инфекции (*Clin Infect Dis* 2006; 42:700).
- **«Атипичная иммунная реакция»** наблюдается редко, ее причины неясны (*AIDS* 1995; 9:95; *MMWR* 1996; 45:181; *Clin Infect Dis* 1997; 25:98).
- **Агаммаглобулинемия** (*N Engl J Med* 2005; 353:1074).
- **Штаммы подтипов N и O или ВИЧ-2.** Стандартные серологические тесты позволяют обнаружить подтипы группы M (подтипы A–K) ВИЧ-1; некоторые из них позволяют обнаружить ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Скрининговый ИФА может не обнаружить антитела к вирусам подтипов O и N (*Lancet* 1994; 343:1393; *Lancet* 1994; 344:1333; *MMWR* 1996; 45:561; *J Clin Microbiol* 2006; 44:1856; *J Clin Microbiol* 2006; 44:662). На июль 2000 года в США зарегистрировано только 2 человека с ВИЧ-инфекцией, вызванной вирусом подтипа O (*MMWR* 1996; 45:561; *Emerg Infect Dis* 1996; 2:209; *AIDS* 2002; 18:269). Ложноотрицательный результат ИФА может наблюдаться при ВИЧ-инфекции подтипом N, другим редким подтипом ВИЧ-1, но в этом случае может помочь вестерн блот (*Nat Med* 1998; 4:1032). На март 2000 года в США не выявлено ни одного случая инфекции подтипом N (*J Infect Dis* 2000; 181:470). Стандартные ИФА-тест-системы дают ложноотрицательный результат в 20–30% случаев инфицирования ВИЧ-2. В таком случае необходимо использовать специальные тест-системы для диагностики ВИЧ-2. О том, в каких случаях можно заподозрить инфекцию ВИЧ-2, рассказывалось выше (стр. 6–7).
- **Техническая или канцелярская ошибка.**

ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота ложноположительных результатов стандартного протокола серологического тестирования на ВИЧ (ИФА с последующим вестерн блотом) отмечалась в диапазоне от 0,0004% до 0,0007% (*JAMA* 1998; 280:1080; *Arch Intern Med* 2003; 163:1857; *Arch Intern Med* 2000; 160:2386). Ложноположительный результат можно заподозрить, если у пациента отсутствуют факторы риска инфицирования ВИЧ, не определяется вирусная нагрузка и показатели количества лимфоцитов CD4 в пределах нормы (*Arch Intern Med* 2003; 163:1857). Если у пациента отсутствуют другие лабораторные признаки ВИЧ-инфекции, серологическое тестирование следует провести повторно. Возможные причины ложноположительных результатов:

- **Аутоантитела.** В литературе было опубликовано единственное сообщение о случае, когда ложноположительный результат серологического тестирования на ВИЧ у пациента с СКВ и терминальной стадией почечной недостаточности был объяснен наличием аутоантител (*N Engl J Med* 1993; 328:1281). Однако впоследствии диагноз ВИЧ-инфекции у этого пациента подтвердился выделением культуры вируса (*N Engl J Med* 1994; 331:881).

- **Вакцины против ВИЧ.** Вакцинация против ВИЧ — самая распространенная причина ложноположительных результатов серологического тестирования на ВИЧ. При обследовании 266 здоровых волонтеров, принявших участие в испытаниях вакцин против ВИЧ, у 68% были положительные результаты ИФА и у 0–44% — положительные результаты вестерн-блота, в зависимости от того, какой антиген содержался в вакцине (*Ann Intern Med* 1994; 121:584).
- **Предоставление ложных сведений о ВИЧ-инфекции.** Пациенты могут сообщать о не соответствующих действительности положительных результатах обследования на ВИЧ в прошлом, либо по недоразумению, либо намеренно обманывая врача (*Ann Intern Med* 1994; 121:763). Важно подтверждать результаты анонимного тестирования и повторять исследования, результаты которых невозможно проверить, обратившись в проводившую их лабораторию. Таким пациентам следует либо повторно провести серологическое тестирование, либо определить вирусную нагрузку. Следует помнить, что от 2% до 9% тестов на вирусную нагрузку дают ложноположительный результат, обычно показывая низкую концентрацию вируса (*Ann Intern Med* 1999; 130:37).
- **Вакцинация от гриппа.** Вакцинация от гриппа вакциной любого производителя может быть причиной ложноположительного результата скринингового тестирования на ВИЧ-1, предположительно вследствие наличия гомологичных аминокислотных последовательностей у белков оболочек этих вирусов (*Am J Epidemiol* 1995; 141:1089; *N Engl J Med* 2006; 354:1422; *Cell* 1997; 89:263).
- **Техническая или канцелярская ошибка** (*Ann Intern Med* 2003; 139:1857).

НЕОПРЕДЕЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Неопределенные результаты вестерн-блота получают в 4–20% всех случаев, когда выявляются полосы, соответствующие белкам ВИЧ-1. Возможные причины неопределенных результатов:

- **Серологическое обследование проводилось в периоде сероконверсии;** обычно первыми появляются антитела к р24.
- **Поздние стадии ВИЧ-инфекции,** когда обычно исчезают антитела к белкам сердцевины вируса.
- **Наличие перекрестно реагирующих неспецифических антител,** которые появляются при коллагенозах, васкулитах, других аутоиммунных заболеваниях, лимфомах, заболеваниях печени, инъекционном употреблении наркотиков, рассеянном склерозе, во время беременности и после недавней вакцинации.
- **Инфекция штаммом О или ВИЧ-2.**
- **Вакцинация против ВИЧ** (см. выше).
- **Техническая или канцелярская ошибка.**

При получении неопределенных результатов наиболее важно оценить риск инфицирования. Пациенты из групп низкого риска с неопределенными результатами тестирования почти никогда не инфицированы ни ВИЧ-1, ни ВИЧ-2, при этом повторные обследования часто продолжают давать неопределенные результаты, причину которых удается установить достаточно редко (*N Engl J Med* 1990; 322:217). Поэтому таким пациентам следует сообщать, что вероятность ВИЧ-инфекции у них крайне мала, однако для абсолютной уверенности в ее отсутствии рекомендуется

провести повторное серологическое тестирование по стандартному протоколу через три месяца. У пациентов с неопределенным результатом вестерн блота, проведенного до завершения сероконверсии, положительный результат можно получить уже через месяц. Как правило, пациентам с неопределенными результатами вестерн блота рекомендуется пройти повторное обследование через 1, 2 и 6 месяцев, а также принимать соответствующие профилактические меры для предотвращения передачи вируса, пока не будет подтверждено его отсутствие (*J Gen Intern Med* 1992; 7:640; *J Infect Dis* 1991; 164:656; *Arch Intern Med* 2000; 160:2386; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 17:376).

ЧАСТОТА ТЕСТИРОВАНИЯ НА ВИЧ. Пациентам, образ жизни которых характеризуется высоким риском заражения ВИЧ, рекомендуется регулярно проходить тестирование на ВИЧ. Периодичность в этом случае может быть произвольной, но чаще всего пациентам, принадлежащим к группам высокого риска, рекомендуется обследоваться ежегодно (*MMWR* 2002; 51:736; *MMWR* 2002; 57[RR-6]:7). Ежегодные показатели процента сероконверсий в различных группах населения оцениваются следующим образом: население в целом — 0,001%, новобранцы — 0,04%, МСМ — 0,5–2% (выше среди молодых МСМ), ПИН в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции — 0,7–6% (*Am J Epidemiol* 1991; 134:1175; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:1049; *Arch Intern Med* 1995; 155:1305; *Am J Public Health* 1996; 86:642; *Am J Public Health* 2000; 90:352; *MMWR* 2001; 50:440).

Альтернативные методы серологического тестирования на ВИЧ

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

НАБОРЫ ДЛЯ ЗАБОРА КРОВИ НА ДОМУ. Набор для забора образца крови для тестирования на ВИЧ на дому (Home Access Health Corp., Hoffman Estates, Ill; 800-HIV-TEST) продается в розничных аптеках, также его можно заказать по телефону (1-800-448-8378) и онлайн (www.homeaccess.com/04). Стоимость тестирования составляет примерно 59,99 долл. Капля крови берется из пальца при помощи скарификатора и наносится на полоску фильтровальной бумаги, которая затем отправляется почтой в защищенном конверте с анонимным кодом. Тестирование Home Access включает двукратный ИФА с подтверждением с помощью иммунофлюоресцентного анализа. Чувствительность и специфичность данного протокола приближаются к 100%. Протокол тестирования одобрен FDA, в отношении результатов тестирования соблюдается конфиденциальность. В случае положительного результата проводится консультирование по телефону, во время которого прошедшему тестированию рекомендуется обратиться в ближайшие к месту его проживания учреждения и службы, предоставляющие медицинскую и другие виды помощи ВИЧ-инфицированным. Из 174 316 домашних тестов, проведенных в 1996–1997 годах, 0,9% были положительными, и 97% клиентов позвонили в лабораторию, чтобы узнать результаты обследования. Компания продает около 60 000 тестов в год, и количество положительных результатов тестирования в 2003 году снова составило примерно 0,9%. Около 60% всех клиентов и 49% ВИЧ-инфицированных клиентов никогда раньше не обследовались на ВИЧ (*JAMA* 1998; 280:1699). Преимущества и недостатки такого вида «домашнего» тестирования служат предметом активных

обсуждений (*N Engl J Med* 1995; 332:1296), однако в последнее время он завоевывает все большее одобрение и популярность (*N Engl J Med* 2006; 354:437).

ЭКСПРЕСС-ТЕСТЫ. FDA утвердило к применению четыре серологических экспресс-теста (см. таблицу 2.2), которые проводятся с разным биологическим материалом и относятся к разным категориям CLIA (www.cdc.gov/hiv/rapid_testing).

Таблица 2.2. Экспресс-тесты на ВИЧ, одобренные FDA

Тест-система	Производитель	Образец*	CLIA**	Чувствит., %	Специфичн., %	Примечания
<i>OraQuick</i>	OraSure Technologies www.orasure.com	Кровь	Простые (не требуют сертификации)	99,6	99,8	ВИЧ-1 и 2
		Плазма		99,6	99,8	20 мин
		Транссудат слизистой ротовой полости		99,6	99,7	20-40 мин
<i>Uni-Gold Recombigen</i>	Trinity Biotech www.trinitybiotech.com/en/index.asp	Кровь	Простые (не требуют сертификации)	100	99,7	ВИЧ-1
		Плазма		100	99,8	10 мин
		Сыворотка		100	99,8	
<i>Reveal G₂</i>	MedMira Inc. www.medmira.com	Плазма	Средней сложности	99,8	99,1	ВИЧ-1
		Сыворотка		99,8	98,6	5 мин
<i>Multispot HIV-1/HIV-2</i>	Bio-Rad Labs 1-800-224-6723 www.bio-rad.com	Сыворотка	Средней сложности	100	99,9	Различает ВИЧ-1 и ВИЧ-2
		Сыворотка		100		

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

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

Проведение экспресс-тестов регулируется CLIA (Поправкой к Закону, направленной на улучшение качества работы лабораторной службы) 1988 года. Экспресс-тесты относятся к двум категориям CLIA: «простым» и «средней сложности». *OraQuick* и *Uni-Gold* относятся к простым тест-системам; это означает, что для их применения не требуется наличия специального образования у медицинского персонала, контроля качества проведения тестов и профессионального уровня персонала. Эти тесты могут проводиться в лабораториях, клиниках, машинах медицинских служб, кабинетах врачей и т. п. Для проведения этих тестов необходимо получить специальный «Отказной сертификат» (Certificate of Waiver) и строго следовать инструкциям фирмы-изготовителя (см. веб-страницу www.phppo.cdc.gov/clia/regs/toc/asp). *Reveal* и *Multispot HIV-1/HIV-2* относятся к категории лабораторных тест-систем «средней сложности»; для получения права на работу с этими тест-системами лаборатория должна пройти специальную процедуру регистрации и отвечать стандартам CLIA, касающимся профессиональной подготовки работников лаборатории,

системы оценки качества проведения исследований, контроля профессиональных знаний и навыков работников лаборатории, участия в мероприятиях по контролю качества. Для проведения тестов *Reveal* и *Multispot* требуются образцы плазмы или сыворотки, следовательно, необходимо центрифугирование крови. При проведении любого из четырех тестов

- все пациенты, проходящие тестирование, должны получить специальный информационный буклет для пациентов; эти буклеты поставляются в комплекте с диагностическими наборами;
- отрицательный результат тестирования свидетельствует об отсутствии антител к ВИЧ и не нуждается в подтверждении другими тестами, однако следует помнить о периоде «окна» (первые 3 месяца после заражения ВИЧ), когда антитела к ВИЧ еще не обнаруживаются;
- положительный результат тестирования рассматривается как предварительный и должен быть подтвержден с помощью вестер блота (иммуноблоттинга) или иммунофлюоресцентного анализа. При подтверждении диагноза ВИЧ-инфекции только с помощью тестов, основанных на методах иммуноферментного анализа, можно получить ложноотрицательный результат (MMWR 2004; 53:221);
- при получении неопределенного результата тестирования следует провести повторно через месяц.

Чувствительность и специфичность этих экспресс-тестов стабильно превышают 99% (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:115; *Am J Emerg Med* 1991; 9:416; *Am Intern Med* 1996; 125:471; *J Human Virol* 2001; 4:278; *Internat J STD AIDS* 2002; 13:171; *J Clin Microbiol* 2003; 41:3868; *J Lab Med* 2003; 27:288), однако прогностическая ценность положительного результата зависит от распространенности ВИЧ-инфекции; соответствующие данные, свидетельствующие о необходимости проведения подтверждающих тестов, приведены в таблице 2.3. Экспресс-тесты рекомендованы для широкого применения, но наибольшую пользу они приносят в ситуациях, когда очень важно быстро узнать результат тестирования, например, после контакта с ВИЧ на рабочем месте (MMWR 2001; 50[RR-11]:1; *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:289), при определении ВИЧ-статуса необследованных рожениц (*JAMA* 2004; 292:219), во время выездной работы с группами риска (MMWR 2006; 55:673), а также при обследовании пациентов, которые с малой вероятностью придут за результатами тестирования, в том числе посетителей венерологических клиник и пациентов, которым оказывается неотложная помощь (MMWR 1998; 47:215). При применении «простых» (по классификации CLIA) тест-систем от забора материала до считывания результата теста проходит в среднем 45 минут (www.cdc.gov/hiv/rapid_testing).

Таблица 2.3. Прогностическая ценность положительного результата однократного тестирования на ВИЧ*

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

* Branson B, www.cdc.gov/hiv/topics/testing/rapid/index.htm

АНАЛИЗ СЛЮНЫ. *OraSure* (*OraSure Technologies, Inc.*; Бетлехем, Пенсильвания; 800-672-7873; www.orasure.com) — одобренное FDA устройство для забора слюны, которое накапливает высокую концентрацию IgG для последующего исследования материала методом ИФА на антитела к ВИЧ. Тест-система *OraSure* включает устройство для забора материала, набор для ИФА на наличие антител к ВИЧ-1 *Vironostika* фирмы bioMérieux и набор для проведения вестерн блота при необходимости подтверждения положительных результатов; стоимость тестирования составляет 24,15 доллара. Этот тест можно пройти в муниципальных медицинских учреждениях, врачебных кабинетах частной практики, социальных службах и службах помощи ВИЧ-инфицированным; также устройство для забора слюны можно получить, позвонив по телефонам 800-Ora-Sure или 800-672-7873. Результаты тестирования можно узнать по телефону или получить по факсу через три дня. В этом тесте используется специально обработанная тест-полоска, которую сначала прикладывают к десне для пропитывания слюной, а затем помещают в пробирку на 20 минут. Результат считывают через 20–40 минут. Количество IgG, получаемое данным методом из слюны, гораздо выше, чем в плазме, и превышает уровень 0,5 мг/л, необходимый для обнаружения антител к ВИЧ. Согласно результатам тестирования на ВИЧ 26 066 пациентов, чувствительность исследования на ВИЧ образцов слюны составила 99,24%, а специфичность — 99,89% по сравнению с исследованиями на ВИЧ образцов крови; всего было 56 (0,22%) дискордантных результатов (*AIDS* 2006; 20:1661). Полученные в одном учреждении 16 ложноположительных результатов тестирования слюны на ВИЧ снизили показатель специфичности до 99% (*AIDS* 2006; 20:1655). К преимуществам этого метода по сравнению со стандартным серологическим тестированием относятся легкость забора материала, небольшая стоимость и большая привлекательность для пациентов. На рассмотрение FDA было выдвинуто предложение разрешить безрецептурную продажу этой тест-системы для домашнего использования (*N Engl J Med* 2006; 354:437).

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

Обнаружение вируса

Другие методы диагностики ВИЧ-инфекции включают выявление провирусной ДНК ВИЧ-1 методом ПЦР или РНК ВИЧ-1 методами рДНК или ОТ-ПЦР (табл. 2.4, стр. 16). Самым чувствительным методом является ПЦР на ДНК ВИЧ-1, с его помощью можно обнаружить от 1 до 10 копий провирусной ДНК ВИЧ, однако реактивы для данного метода пока должным образом не стандартизованы и не утверждены FDA. Ни одна из этих

методик не дает более точных результатов, чем стандартный протокол серологического тестирования, но они могут быть полезны для уточнения неопределенных результатов серологических тестов, а также для диагностики ВИЧ-инфекции в случаях, когда серологическое тестирование может со значительной вероятностью дать ошибочный результат, например, у пациентов с агаммаглобулинемией, острой ретровирусной инфекцией, у новорожденных и у пациентов в «периоде окна» после инфицирования. В большинстве случаев положительные результаты серологического теста достаточно подтвердить с помощью повторного серологического теста.

Количественное определение РНК ВИЧ в плазме (вирусная нагрузка)

МЕТОДЫ (см. таблицу 2.5, стр. 22)

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

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ. Как показано в таблице 2.5 на стр. 22, у каждой тест-системы свой порог и диапазон чувствительности (*J Clin Microbiol* 1996; 34:3016; *J Med Virol* 1996; 50:293; *J Clin Microbiol* 1996; 34:1058; *J Clin Microbiol* 1998; 36:3392). Два стандартных отклонения (95% доверительный интервал) для результатов тестов составляют 0,3–0,5 $\log_{10}$ (т. е. результаты могут отличаться в 2–3 раза) (*J Infect Dis* 1997; 175:247; *AIDS* 1999; 13:2269). Это значит, что 95% доверительный интервал для значения 10 000 копий/мл составляет от 3 100 до 32 000 копий/мл. Значения вирусной нагрузки, полученные при использовании тест-системы *Amplicor 1.5* (Roche) и методом рДНК (*Versant 3.0*), близки, за исключением нижнего участка линейного диапазона (<1500 копий/мл) (*J Clin Microbiol* 2000; 38:2837; *J Clin Microbiol* 2000; 38:1113). Сравнение результатов, полученных при использовании *NucliSens* (bioMérieux), с результатами, полученными при использовании других методик, было проведено в меньшем объеме, но полученные числовые значения были сопоставимы (*J Clin Microbiol* 2000; 38:3882; *J Clin Microbiol* 2000; 38:2837).

ПОДТИПЫ ВИЧ. При определении вирусной нагрузки не-B-подтипов ВИЧ наблюдается значительно больший разброс показателей. Метод разветвленной ДНК (*Versant 3.0*) несколько превосходил остальные методики в отношении определения вирусной нагрузки ВИЧ подтипов A–D, F, G, CRF01_AE и CRF01_AG (межподтиповых рекомбинантных форм) и O; при использовании этого метода 83% результатов различались не более чем на 0,5 $\log_{10}$. При использовании *Amplicor Monitor 1.5* этот показатель был 74%, а для *NucliSens* — 61% (*J Clin Microbiol* 2005; 43:3860). Результаты других исследований подтверждают эти данные (*J Med Virol* 2006; 78:883; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:330).

Таблица 2.4. Тесты на ВИЧ-1

Метод	Чувст.	Дополнительные сведения
Стандартный протокол серологического тестирования	99,7%	Доступное и недорогое. Чувствительность >99,7%, специфичность >99,9% (<i>MMWR</i> 1990; 38:380; <i>N Engl J Med</i> 1988; 319:961; <i>JAMA</i> 1991; 266:2861).
Экспресс-тест См. стр. 12–13 и таблицу 2.2	99,6%	Результат готов через 20 минут. Преимущества «простых» тестов по классификации CLIA (<i>Ora-Quick</i> и <i>Uni-Gold Recombigen</i>) состоят в том, что для тестирования не требуется лабораторного оборудования, получение результата занимает не более 20 минут и для интерпретации результата не требуется специальной подготовки. Отрицательный результат тестирования не требует подтверждения; положительный результат следует подтвердить методом вестерн-блота. В таблице 2.2 перечислены экспресс-тесты, одобренные FDA для применения в США (www.cdc.gov/hiv/rapid-testing). Существуют и другие экспресс-тесты, но они не лицензированы FDA (<i>Int J STD AIDS</i> 2006; 17:357; <i>Vox Sang</i> 1997; 72:11; <i>J Clin Microbiol</i> 2004; 42:3850).
Анализ слюны (тест-система <i>OraSure</i>)	99,6%	Приспособление для сбора IgG из слюны для исследования при помощи ИФА и вестерн-блота. Преимущество: нет необходимости в венопункции. Чувствительность и специфичность сопоставимы с чувствительностью и специфичностью стандартного протокола серологического тестирования (<i>JAMA</i> 1997; 277:254).
Анализ мочи (<i>Calypte HIV-1 Test</i>)	>99%	Исследуется только методом ИФА, поэтому положительные результаты должны подтверждаться при помощи стандартного протокола серологического тестирования. Проводится врачом. Стоимость невелика — около 4 долларов за тест.
Выделение вируса в культуре МПКК	95–100%	МПКК пациента в течение 28 дней инкубируют со стимулированными фитогемагглютинином донорскими МПКК в присутствии ИЛ-2. Метод дорогой и трудоемкий. Может быть качественным и количественным. Основное применение качественного метода — выделение вируса для дальнейшего изучения (например, секвенирования). Исследования, предшествовавшие появлению количественной ПЦР на РНК ВИЧ, показали, что результаты количественного анализа культуры коррелируют со стадией заболевания: средний титр ВИЧ у пациентов со СПИДом составлял $2000/10^6$ клеток (<i>N Engl J Med</i> 1989; 321:1621).
ПЦР на провирусную ДНК	>99%	Качественная ПЦР на ДНК ВИЧ используется для обнаружения интегрированной в клетку провирусной ДНК, в том числе в периферических лимфоцитах CD4 (резервуарах ВИЧ) при обследовании пациентов, отвечающих на ВААРТ. Порог чувствительности метода составляет около 5 копий на 10^6 клеток (<i>J Virol Methods</i> 2005; 124:157). Считается недостаточно точным для установления окончательного диагноза ВИЧ-инфекции; его результаты требуют подтверждения. Метод не утвержден FDA (<i>Ann Intern Med</i> 1996; 124:803), хотя в отдельных случаях его используют при спорных или неопределенных результатах серологических тестов.
ПЦР на РНК ВИЧ	95–98%	Ложноположительные результаты в 2–9% случаев, обычно показывают низкую вирусную нагрузку (<10 000 копий/мл). Чувствительность теста зависит от вирусной нагрузки, порога чувствительности тест-системы, применения и эффективности антиретровирусной терапии. Чувствительность около 100% при острой ВИЧ-инфекции; специфичность в среднем 97%, но при вирусной нагрузке >10 000 копий/мл приближается к 100%.
Антиген p24	30–90%	Благодаря небольшой стоимости иногда используется в качестве альтернативы тесту на РНК ВИЧ для диагностики острой ВИЧ-инфекции. Специфичность 100%, но чувствительность около 90% — меньше, чем у количественных тестов на РНК ВИЧ (<i>Ann Intern Med</i> 2001; 134:25). Он также применяется в качестве экономичного способа определения вирусной нагрузки в условиях ограниченных ресурсов (<i>J Clin Micro</i> 2005; 43:506).

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ. Метаанализ 12 публикаций выявил наличие умеренных различий уровня вирусной нагрузки у мужчин и женщин: оказалось, что вирусная нагрузка у женщин в среднем на $0,23 \log_{10}$ /мл ($\approx$ в 2 раза) ниже, чем у мужчин (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:11). Однако эти различия исчезают при количестве лимфоцитов CD4 <300 мкл⁻¹ и поэтому практически не влияя на решения относительно лечения (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:218; *J Infect Dis* 1999; 180:666; *Clin Infect Dis* 2002; 35:313; *Lancet* 1998; 352:1510; *N Engl J Med* 2001; 344:720).

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

ПОКАЗАНИЯ. Количественный метод определения РНК ВИЧ используется для диагностики острой ВИЧ-инфекции, прогноза вероятности передачи вируса, прогноза темпа прогрессирования ВИЧ-инфекции, выявления показаний к началу антиретровирусной терапии, а также для наблюдения за эффективностью лечения (*Ann Intern Med* 1995; 122:573; *N Engl J Med* 1996; 334:426; *J Infect Dis* 1997; 175:247; *J Infect Dis* 2002; 185:905).

- **Острая ВИЧ-инфекция.** Уровень РНК ВИЧ в плазме обычно определяют с целью диагностики острого ретровирусного синдрома до завершения сероконверсии (*N Engl J Med* 2005; 352:1873). В большинстве случаев определяется высокая концентрация вируса (10^5 – 10^6 копий/мл). Отметим, что у 2–9% людей, не инфицированных ВИЧ, исследование дает ложноположительные результаты, практически всегда показывая низкую концентрацию РНК ВИЧ ($<10\,000$ копий/мл) (*Ann Intern Med* 1999; 130:37; *J Clin Microbiol* 2000; 38:2837; *Ann Intern Med* 2001; 134:25). Можно также определить антиген ВИЧ p24, этот метод дешевле (20 долл. вместо 100 долл.) и обладает высокой специфичностью, но чувствительность его составляет только 89% (*Ann Intern Med* 2001; 134:25).

В штате Северная Каролина применялся следующий протокол выявления больных острой ВИЧ-инфекцией: из образцов крови с отрицательными или неопределенными результатами стандартного серологического тестирования брали по 200 мкл и формировали «малые» смеси из каждых 10 образцов. Затем брали по 200 мкл из девяти малых смесей и формировали «большие» смеси. При положительном результате исследования «большой» смеси методом ОТ-ПЦР сначала исследовали все «малые» смеси, которые входили в эту «большую» смесь, а потом исследовали все индивидуальные образцы крови, входившие в «малые» смеси с положительным результатом ОТ-ПЦР на РНК ВИЧ (*JAMA* 2002; 288:216). Все положительные результаты подтверждались дополнительными исследованиями. В Северной Каролине применение этого протокола занимало 14 дней; стоимость исследования одного образца составляла 2,01 долл. Этот протокол использовался для прослеживания контактов по ВИЧ-инфекции и, возможно, способствовал профилактике передачи ВИЧ, поскольку острая ВИЧ-инфекция характеризуется высоким риском передачи ВИЧ (*J Infect Dis* 2005; 191:1403). В ходе применения этого протокола в Северной Каролине в течение года было обследовано 109 250 человек, из которых 606 были серопозитивны, а у 23 была обнаружена острая ВИЧ-инфекция.

- **Прогноз.** Вирусная нагрузка коррелирует со скоростью снижения количества лимфоцитов CD4 (*J Infect Dis* 2002; 185:908), однако эта зависимость не такая сильная, как считалось ранее (*JAMA* 2006; 296:1523). Зависимость течения заболевания от вирусной нагрузки

наиболее всесторонне изучалась в ходе исследования сохранных образцов сывороток крови испытуемых, участвовавших в Многоцентровом когортном исследовании СПИДа (MACS). Была продемонстрирована стойкая взаимосвязь между «равновесной точкой» вирусной нагрузки и скоростью клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции, при этом последняя не зависела от исходного количества лимфоцитов CD4 (*Ann Intern Med* 1995; 122:573; *Science* 1996; 272:1167; *J Infect Dis* 1996; 174:696; *J Infect Dis* 1996; 174:704; *AIDS* 1999; 13:1305; *N Engl J Med* 2001; 349:720; *AIDS* 2002; 16:2455; *Lancet* 2003; 362:679; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:289). В эпоху ВААРТ эта зависимость потеряла актуальность, сейчас исход заболевания определяется эффективностью проводимой терапии независимо от величины исходной вирусной нагрузки (*AIDS* 2006; 20:1197; *Clin Infect Dis* 2006; 42:136; *J Infect Dis* 2004; 190:280).

- **Риск развития оппортунистических инфекций.** Оказалось, что у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ показатель вирусной нагрузки позволяет прогнозировать риск оппортунистических инфекций независимо от количества лимфоцитов CD4 (*JAMA* 1996; 276:105; *AIDS* 1999; 13:341; *AIDS* 1999; 13:1035; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:44). ACTG 722 было единственным проспективным исследованием, в котором изучалась эта связь. Было показано, что если у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <150 мкл⁻¹ не удастся снизить вирусную нагрузку на $\geq 1 \log_{10}$ /мл, риск оппортунистических инфекций возрастает в 15 раз (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:154). Ретроспективный анализ историй болезни более чем 12 000 пациентов показал, что количество лимфоцитов CD4 — лучший прогностический показатель риска развития состояний и заболеваний, включенных в диагностические критерии СПИДа (*Lancet* 2002; 360:119), но именно вирусная нагрузка позволяет предсказать скорость снижения количества лимфоцитов CD4 (*J Infect Dis* 2002; 185:908).
- **Вероятность передачи ВИЧ.** Вероятность передачи ВИЧ при практически любом виде контакта находится в прямой зависимости от уровня вирусной нагрузки (*N Engl J Med* 2000; 342:921; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 12:427; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 17:42; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:120; *J Infect Dis* 2002; 185:428; *Lancet* 2001; 357:1149; *AIDS* 2001; 15:621; *Clin Infect Dis* 2002; 34:391; *J Infect Dis* 2005; 191:1403; *AIDS* 2006; 20:895).
- **Наблюдение за эффективностью терапии.** После начала терапии наблюдается быстрое снижение уровня РНК ВИЧ в течение 1–4 недель (альфа-спад), отражающее действие лекарственных препаратов на ВИЧ — как на свободные вирионы ВИЧ в плазме, так и на ВИЧ в первично инфицированных лимфоцитах CD4. За этим следует второе снижение вирусной нагрузки (бета-спад), оно более длительное (месяцы) и менее выраженное (см. количественные показатели ниже, в разделе «Частота лабораторных обследований при наблюдении за эффективностью терапии»). Бета-спад отражает эффективность противовирусного действия препаратов на зараженные ВИЧ макрофаги и ВИЧ, высвобождающийся из других резервуаров, особенно дендритных клеток лимфатических фолликулов, которые захватывают ВИЧ. Максимальный противовирусный эффект ожидается через 4–6 месяцев. Считается, что вирусная нагрузка — самый важный «барометр» эффективности терапии, хотя лучшим прогностическим показателем клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции служит количество лим-

фоцитов CD4 (*N Engl J Med* 1996; 335:1091; *Ann Intern Med* 1996; 124:984; *J Infect Dis* 2002; 185:178). В ходе исследований нуклеотидных последовательностей клонов ВИЧ было установлено, что при уровне вирусной нагрузки менее 50 копий/мл не происходит формирования резистентных штаммов вируса — это наиболее важный аргумент в пользу необходимости поддержания вирусной нагрузки на этом уровне в течение как можно более длительного времени (*J Infect Dis* 2004; 189:1452; *J Infect Dis* 2004; 189:1444). С практической точки зрения на этом уровне не происходит репликации вируса и вероятность возникновения резистентности очень мала.

- **Неожиданно низкая вирусная нагрузка.** У очень небольшого числа пациентов в течение длительного времени вирусная нагрузка сохраняется на низком уровне, а количество лимфоцитов CD4 остается стабильно высоким; таких пациентов называют «длительными непрогрессорами». Еще более редко встречаются «элитные супрессоры», у которых вирусная нагрузка стабильно держится ниже 50 копий/мл без антиретровирусной терапии (*J Exp Med* 2006; 203:1357). Стандартные методы определения вирусной нагрузки дают наиболее точные результаты для ВИЧ подтипа В, однако также одобрены FDA для количественного определения РНК ВИЧ подтипов А–G. В ходе исследования, в котором изучались возможности применения различных тест-систем для определения вирусной нагрузки в случае инфицирования не-В-подтипами ВИЧ, было установлено, что частота случаев необнаружения ВИЧ или расхождения результатов более чем на 1 $\log_{10}$ копий/мл для *Amplicor Monitor* 1.5 составила 3%, для *Versant* 3.0 — 9%, и для *NucliSens* — 15% (*J Clin Microbiol* 2005; 43:3860). Тест-системы для определения вирусной нагрузки для ВИЧ-2 (концентрации РНК ВИЧ-2) нет.
- **Резервуары ВИЧ в организме.** ВИЧ способен сохраняться в некоторых тканях и клетках организма человека, в которых концентрация антиретровирусных препаратов может сильно отличаться от концентрации в плазме крови. Такие резервуары служат «хранилищем» для резистентных штаммов ВИЧ, откуда при соответствующих условиях они могут распространяться по всему организму. Основным резервуаром — это латентные («спящие») клетки иммунной системы, несущие рецептор CD4; также ВИЧ сохраняется в ЦНС и половых путях (*AIDS* 2002; 16:39; *J Clin Microbiol* 2000; 38:1414).

РЕКОМЕНДАЦИИ приведены из клинических стандартов Американского отделения Международного общества борьбы со СПИДом (IAS-USA) (*JAMA* 2006; 296:827) и Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) (www.aidsinfo.nih.gov/guidelines).

- **Гарантия качества.** Вирусную нагрузку рекомендуется измерять на фоне стабильного клинического состояния, не ранее чем через 4 недели после вакцинации или перенесенной инфекции, всегда одним и тем же методом в одной и той же лаборатории.
- **Частота лабораторных обследований при наблюдении за эффективностью терапии.** После двукратного измерения исходного уровня вирусной нагрузки контрольные измерения следует проводить регулярно, каждые 3–4 месяца (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1060). В начале лечения и после его коррекции вирусную нагрузку измеряют через 1–4 недели (альфа-спад), затем через 12–16 недель и 16–24 недели. Об эффективности лечения свидетельствует снижение вирусной нагрузки на 0,75–1,0 $\log_{10}$ копий/мл от исходной через 1 неделю (*Lancet* 2001;

358:1760; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:167), снижение на $1,5-2 \log_{10}$ копий/мл (до <5000 копий/мл) через 4 недели (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:36; *AIDS* 1999; 13:1873; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1155), снижение вирусной нагрузки до уровня <500 копий/мл через 8–16 недель (*Ann Intern Med* 2001; 135:945; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:433) и до уровня <50 копий/мл через 24–48 недель. В швейцарском руководстве 2003 года вирусологическая неэффективность (неудача) терапии определяется как снижение вирусной нагрузки менее чем на $1,5 \log_{10}$ копий/мл через 4 недели или сохранение вирусной нагрузки на уровне, превышающем порог определения, через 4 месяца от начала терапии (*Scand J Infect Dis* 2003; 35:155). Время достижения максимального снижения вирусной нагрузки зависит от ее исходного уровня, а также от мощности противовирусного действия входящих в схему лечения препаратов, степени соблюдения пациентом режима лечения, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препаратов и резистентных свойств вируса. Чем выше вирусная нагрузка, тем дольше приходится ждать ее снижения до минимального уровня. Если вирусная нагрузка через 4 недели снизилась менее чем на $1 \log_{10}$ копий/мл (90%), то причиной этому могут быть недостаточное соблюдение пациентом режима лечения, резистентность вируса или недостаточная системная экспозиция лекарственного препарата. На фоне терапии ожидается снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл через 16–24 недели (*JAMA* 2006; 296:827; *J Clin Invest* 2000; 105:777). Вирусную нагрузку следует определять каждые 3–4 месяца чтобы убедиться, что она сохраняется на уровне ниже 50 копий/мл (*J Infect Dis* 1999; 180:1347). Этот уровень вирусной нагрузки свидетельствует о прекращении репликации вируса (*JAMA* 2005; 293:817). Единичные «всплески» вирусной нагрузки допустимы, однако постоянный уровень вирусной нагрузки выше 50 копий/мл свидетельствует о вирусологической неудаче терапии (*JAMA* 2005; 293:817).

- **Интерпретация результатов.** Значимыми считаются изменения уровня РНК ВИЧ на $\geq 50\%$ (на $0,3 \log_{10}$ копий/мл).
- **На основании уровня вирусной нагрузки в крови нельзя судить о** степени повреждения функции иммунной системы, способности популяции лимфоцитов CD4 к восстановлению, чувствительности вируса к антиретровирусным препаратам, вирулентных свойствах вируса, его способности к репликации и к образованию синцития из инфицированных клеток, а также о вирусной нагрузке в других тканях (например, в лимфатических узлах, в ЦНС, в ЖКТ, в выделениях из половых путей).
- **Факторы, повышающие вирусную нагрузку:**
 - смена доминирующего штамма ВИЧ, когда вирус, не способный образовывать синцитий (использующий в качестве корецептора хемокиновый рецептор CCR5), вытесняется вирусом, способным образовывать синцитий (использующим в качестве корецептора хемокиновый рецептор CXCR4);
 - прогрессирование ВИЧ-инфекции;
 - неудача антиретровирусного лечения из-за недостаточной противовирусной активности препаратов, недостаточных концентраций препаратов в организме, несоблюдения режима лечения и резистентности вируса;
 - суперинфекция ВИЧ (*J Infect Dis* 2005; 192:438);

- острые инфекционные заболевания: на фоне активной формы туберкулеза вирусная нагрузка повышается в 5–160 раз (*J Immunol* 1996; 157:1271); на фоне пневмококковой пневмонии вирусная нагрузка повышается в 3–5 раз;
- прививки, в том числе введение противогриппозной вакцины и вакцины *Pneumovax* (против *Streptococcus pneumoniae*) (*Blood* 1995; 86:1082; *N Engl J Med* 1996; 335:817; *N Engl J Med* 1996; 334:1222). В этом случае повышение вирусной нагрузки небольшое и сохраняется от 2 до 4 недель.
- **Относительные преимущества различных тест-систем.** У тест-системы *Versant* 3.0 хорошая воспроизводимость результатов для вирусных нагрузок в диапазоне 75–500 000 копий/мл. Линейный диапазон для суперчувствительной тест-системы *Amplicor* составляет 50–100 000 копий/мл. Эту тест-систему не следует использовать при обследовании пациентов, у которых ожидается более высокая вирусная нагрузка (*J Clin Microbiol* 2000; 38:2837). У метода *NucliSens* более широкий динамический диапазон (176–3 500 000 копий/мл), и его можно использовать для измерения количества вируса как в крови, так и в других биологических жидкостях и тканях, например, в семенной жидкости, спинномозговой жидкости, грудном молоке, слюне и вагинальных выделениях (*J Clin Microbiol* 2000; 38:1414).

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

	Roche	Bayer	bioMérieux
Контактный телефон	800-526-1247	800-434-2447	800-682-2666
Торговое название	<i>Amplicor HIV Monitor 1.5</i>	<i>Versant HIV-1 RNA 3.0</i>	<i>NucliSens HIV-1 QT</i>
Техника	ОТ-ПЦР	рДНК	NASBA
Сравнение результатов	Результаты, получаемые методом ОТ-ПЦР, сопоставимы с результатами, получаемыми методом рДНК (<i>Versant</i>) с использованием тест-систем 2.0 и 3.0	Результаты, получаемые методом рДНК, сопоставимы с результатами, получаемыми методом ОТ-ПЦР (<i>Amplicor</i>)	Результаты, по-видимому, сопоставимы с результатами, получаемыми методами ОТ-ПЦР и рДНК, но пока не получено достаточно данных
Преимущества и недостатки	Меньше ложноположительных результатов у ВИЧ-отрицательных пациентов по сравнению с методом рДНК	Выполнение исследования занимает меньше времени у лаборанта. Хороший динамический диапазон, но выше порог определения вирусной нагрузки	Может применяться для обнаружения вируса в тканях и биологических жидкостях, например, выделениях половых путей. Самый большой динамический диапазон.
Динамический диапазон	Стандартный (<i>Amplicor 1.5</i>): 400–750 000 копий/мл Суперчувствительный (<i>Ultra-Direct 1.5</i>): 50–100 000 копий/мл	рДНК 3.0: 75–500 000 копий/мл*	<i>NucliSens HIV-1 QT</i> : 176–3 500 000 копий/мл; динамический диапазон зависит от объема
Подтип вируса	Тест-система 1.5: от А до G	от А до G	от А до G
Необходимый объем материала для исследования	<i>Amplicor</i> : 0,2 мл Суперчувствительный: 0,5 мл	1 мл	От 10 мкл до 2 мл
Пробирки	ЭДТА (пробирка с сиреневой крышкой)	ЭДТА (пробирка с сиреневой крышкой)	ЭДТА, гепарин, цельная кровь, любая биологическая жидкость, МПКП, семенная жидкость, ткани и т. д.
Требования	Отделить плазму не позже чем через 6 часов после забора крови, перед транспортировкой заморозить при температуре –20°С или –70°С.	Отделить плазму не позже чем через 4 часа после забора крови, перед транспортировкой заморозить при температуре –20°С или –70°С.	Отделить сыворотку или плазму не позже чем через 4 часа после забора крови, перед транспортировкой заморозить при температуре –20°С или –70°С.

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

Количество лимфоцитов CD4

Определение количества лимфоцитов CD4 — стандартное исследование, проводимое для оценки вероятности прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа или наступления смерти, а также составления перечня наиболее вероятных осложнений для проведения дифференциальной диагностики при симптоматическом течении ВИЧ-инфекции (см. табл. 1.1, стр. 2), а также для принятия решений относительно антиретровирусной терапии и профилактики оппортунистических инфекций. Это самый надежный прогностический показатель темпа прогрессирования заболевания (*Ann Intern Med* 1997; 126:946; *Lancet* 2002; 360:119; *Lancet* 2003; 362:679). Доказано, что уровень клеток CD8 не позволяет прогнозировать течение заболевания (*N Engl J Med* 1990; 322:166), однако длительный период времени, прошедший от сероконверсии ВИЧ до снижения иммунорегуляторного индекса (отношения количества лимфоцитов CD4/CD8) до значения меньше единицы, позволяет предсказать медленное прогрессирование ВИЧ-инфекции (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:620). ВИЧ-специфичные клетки CD8 (экспрессирующие рецептор CD38) играют важную роль в борьбе с ВИЧ, но определять их количество у всех ВИЧ-инфицированных не представляется возможным (*Science* 1999; 283:857; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:346).

Методика. Стандартная методика определения количества лимфоцитов подразумевает использование дорогостоящих проточных цитометров и гематологических анализаторов. Страны с ограниченными ресурсами остро нуждаются в быстрых, простых и экономичных способах определения количества лимфоцитов CD4. Этим требованиям отвечают множество лабораторных систем, в том числе проточные цитометры FACSCount компании Becton Dickinson и CyFlow компании Partec, настольные лабораторные системы компаний Guava и PointCare Technologies, а также системы, основанные на микрочипах (*Cytometry* 2002; 50:69; *BMJ* 2001; 323:809; *J Immunol Methods* 1999; 222:209; *J Clin Virol* 2000; 17:101; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41:607; *J Transl Med* 2006; 4:33; *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12:1416; *PLoS* 2005; 2:e182).

Нормальные значения. В большинстве лабораторий за норму принято количество лимфоцитов CD4 800–1050 мкл^{-1} ; диапазон в два стандартных отклонения составляет приблизительно 500–1400 мкл^{-1} (*Ann Intern Med* 1993; 119:55).

Частота определения количества лимфоцитов CD4. Количество лимфоцитов CD4 следует определять при первичном осмотре (исходный уровень); некоторые специалисты рекомендуют перед началом терапии определять количество лимфоцитов CD4 дважды (клинические стандарты DHHS 2006 года, www.aidsinfo.nih.gov/guidelines). Количество лимфоцитов CD4 следует определять каждые 3–6 месяцев, если АРТ не проводится, и каждые 3–4 месяца на фоне АРТ. Если результат определения количества лимфоцитов не соответствует ожидаемому диапазону значений, исследование следует повторить. Частота определения количества лимфоцитов CD4 зависит также от индивидуальных обстоятельств. У пациентов, не получающих АРТ, количество лимфоцитов CD4 снижается в среднем на 4% в год на каждый $\log_{10}$ РНК ВИЧ (копий/мл) (*J Infect Dis* 2002; 185:905).

Воспроизводимость результатов определения количества лимфоцитов CD4. И лечащие врачи, и пациенты должны быть осведомлены о вариабельности результатов определения количества лимфоцитов CD4, особенно в случаях, когда на основании показателей лимфоцитов CD4 принимаются те или иные клинические решения, например, решение о начале антиретровирусной терапии или назначении препаратов для профилактики оппортунистической инфекции. Например, если у пациента количество лимфоцитов CD4 составляет 200 мкл^{-1} , то 95% доверительный интервал составляет $118\text{--}337 \text{ мкл}^{-1}$ (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:537). Если результат определения количества лимфоцитов не соответствует ожидаемому диапазону значений, исследование следует повторить. Значимым считается изменение абсолютного количества лимфоцитов CD4 на 30% и изменение процентного содержания лимфоцитов CD4 на 3% (клинические стандарты DHHS 2006 года, www.aidsinfo.nih.gov/guidelines).

Факторы, влияющие на результат определения количества лимфоцитов CD4. К факторам, влияющим на результат определения количества лимфоцитов CD4, относятся особенности используемого лабораторного метода, сезонные и суточные колебания, некоторые интеркуррентные заболевания и прием кортикостероидов. По причине существенных различий в используемых методах расчета количества лимфоцитов CD4, диапазон нормальных значений довольно широк (обычно $500\text{--}1400 \text{ мкл}^{-1}$). Объясняется это тем, что для расчета количества лимфоцитов CD4 необходимо определить три параметра: общее количество лейкоцитов, процентное содержание лимфоцитов и процентное содержание лимфоцитов CD4. Кроме того, количество лимфоцитов CD4 зависит от времени года (*Clin Exp Immunol* 1991; 86:349) и времени суток: минимальный уровень наблюдается в 12:30, а максимальный — в 20:30 (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3:144), причем суточные колебания не вполне соответствуют циркадным ритмам уровня кортикостероидов. Умеренное снижение количества лимфоцитов CD4 отмечается при некоторых острых инфекциях и в послеоперационном периоде. Резкие изменения количества лимфоцитов CD4 может вызвать терапия кортикостероидами: введение высоких доз стероидов приводило к падению количества лимфоцитов CD4 с 900 мкл^{-1} до 300 мкл^{-1} и ниже; при постоянном приеме стероидов количество лимфоцитов CD4 изменяется менее резко (*Clin Immunol Immunopathol* 1983; 28:101). Резкие изменения количества лимфоцитов CD4, возможно, обусловлены перераспределением лейкоцитов между периферической кровью и костным мозгом, селезенкой и лимфоузлами (*Clin Exp Immunol* 1990; 80:460).

Обманчиво высокое количество лимфоцитов CD4 у ВИЧ-инфицированных может наблюдаться при заражении вирусом HTLV-1, а также после спленэктомии. Вирусы HTLV-1 и HTLV-2 очень близки, и большинство серологических методов не способны их различить, но повышение количества лимфоцитов CD4 происходит только на фоне инфекции вирусом HTLV-1. По результатам серологических исследований, проведенных в Соединенных Штатах, распространенность HTLV-1/2-инфекции составляет 7–12% среди ПИН и 2–10% среди работников коммерческого секса (*N Engl J Med* 1990; 326:375; *JAMA* 1990; 263:60); в обеих группах в 80–90% случаев возбудителем инфекции служит HTLV-2. Высокие показатели распространенности сочетанной инфекции ВИЧ и HTLV-1 были зарегистрированы в Бразилии (*JAMA* 1994; 271:353) и на

Гаити (*J Clin Microbiol* 1995; 33:1735). При сравнении данных пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и HTLV-1 было обнаружено, что у них показатели количества лимфоцитов CD4 на 80–180% превышают показатели количества лимфоцитов CD4, полученные у пациентов с близким уровнем иммуносупрессии, составлявших контрольную группу (*JAMA* 1994; 271:353). После спленэктомии количество лимфоцитов CD4 быстро возрастает до определенного стабильного уровня. Уровень иммунокомпетентности более точно отражает процентное содержание лимфоцитов CD4 (*Clin Infect Dis* 1995; 20:768; *Arch Surg* 1998; 133:25).

Пол, возраст (у взрослых), категория риска, психическое и физическое перенапряжение, беременность практически не влияют на количество лимфоцитов CD4 (*Ann Intern Med* 1993; 119:55).

Процентное содержание лимфоцитов CD4. Иногда клиницисты предпочитают определять процентное содержание лимфоцитов CD4, поскольку этот показатель менее вариабелен (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2:114). В лабораториях, работающих на ACTG (Группу медицинских учреждений, проводящую клинические испытания в области лечения СПИДа), результаты определения процентного содержания лимфоцитов CD4 в одном и том же образце крови различались на 18%, а результаты определения общего количества лимфоцитов CD4 — на 25% (*J Infect Dis* 1994; 169:28). Анализ данных большого числа наблюдений показал, что количество лимфоцитов CD4 является самым надежным прогностическим показателем риска развития оппортунистических инфекций (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:1028). Проведенные позже анализы данных, полученных в ходе когортных исследований, показали, что процентное содержание лимфоцитов CD4, возможно, позволяет точнее предсказать прогрессирование ВИЧ-инфекции, если абсолютное количество лимфоцитов превышает 350 мкл^{-1} (*J Infect Dis* 2005; 192:950), однако если количество лимфоцитов CD4 ниже 350 мкл^{-1} , возможно, предпочтительнее определять абсолютное количество лимфоцитов CD4 (*J Infect Dis* 2005; 192:945; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:1028). Соответствие показателей процентного и общего содержания лимфоцитов CD4 представлено в таблице ниже.

Таблица 2.6. Примерное соответствие показателей общего и процентного содержания лимфоцитов CD4

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

Ответ на ВААРТ. Обычно через 4–8 недель после максимального снижения вирусной нагрузки на фоне ВААРТ количество лимфоцитов CD4 увеличивается на $\geq 50 \text{ мкл}^{-1}$, а затем повышается еще на $50\text{--}100 \text{ мкл}^{-1}$ в год (*JAMA* 2002; 288:222; *J Infect Dis* 2002; 185:471; *AIDS* 2001; 15:735). При высокой вирусной нагрузке и низком количестве лимфоцитов CD4 перед началом терапии обычно наблюдается более выраженный ответ на

терапию (*J Infect Dis* 2004; 190:1860). Несмотря на хороший вирусологический ответ на терапию, повышение количества лимфоцитов CD4 может начаться лишь спустя некоторое время; причина такой задержки пока неясна (*JAMA* 2002; 288:222). Прирост количества лимфоцитов CD4 обычно коррелирует со степенью подавления вирусной нагрузки, однако нередко наблюдается нарушение этой зависимости в обоих направлениях (*Antivir Ther* 1999; 4(Suppl 3):7; *J Infect Dis* 2001; 183:1328). Тем не менее, результаты популяционных исследований показывают, что наиболее важным фактором, определяющим иммунологический ответ на БААРТ, служит длительность эффективного подавления вирусной нагрузки (*J Infect Dis* 2004; 190:148). В клинических стандартах DHHS «иммунологическая неудача» (неэффективный иммунологический ответ) определяется как отсутствие прироста количества лимфоцитов CD4 по крайней мере на $25\text{--}50 \text{ мкл}^{-1}$ через год от начала АРТ. После прекращения АРТ количество лимфоцитов CD4 обычно быстро снижается; через 3–4 месяца оно может уменьшиться на $100\text{--}150 \text{ мкл}^{-1}$ (*Clin Infect Dis* 2001; 33:344; *Clin Infect Dis* 2001; 32:1231; *N Engl J Med* 2003; 349:837). Такое уменьшение количества лимфоцитов CD4, как правило, не зависит от степени предшествующего снижения вирусной нагрузки и может быть обусловлено либо сниженной способностью резистентных штаммов вируса к репликации (*N Engl J Med* 2003; 349:837), либо сохранением частичного противовирусного действия препаратов, несмотря на развитие вирусной резистентности (*J Infect Dis* 2005; 192:1537).

Общее количество лимфоцитов. В условиях ограниченных ресурсов иногда вместо количества лимфоцитов CD4 определяют общее количество лимфоцитов (*JAMA* 1993; 269:622; *Am J Med Sci* 1992; 304:79). DHHS рекомендует рассматривать снижение общего количества лимфоцитов до $<1200 \text{ мкл}^{-1}$ в сочетании с клиническими симптомами ВИЧ-инфекции как показание к началу АРТ, аналогичное снижению лимфоцитов CD4 до $<200 \text{ мкл}^{-1}$ (*Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов*, ВОЗ, 2006). Если общее количество лимфоцитов в пределах $1200\text{--}2000 \text{ мкл}^{-1}$, то снижение количества лимфоцитов CD4 до $<200 \text{ мкл}^{-1}$ можно заподозрить у пациентов с низким уровнем гемоглобина ($\leq 120 \text{ г/л}$) (*AIDS* 2003; 17:1311).

Изменения субпопуляции лимфоцитов CD4. Прогрессирующий иммунодефицит при ВИЧ-инфекции сопровождается как качественными, так и количественными изменениями субпопуляции лимфоцитов CD4. Выделяют две основных разновидности лимфоцитов CD4 — клетки, не участвовавшие ранее в иммунном ответе («наивные» или «девственные»), и клетки памяти. У новорожденного все лимфоциты CD4 не участвовали ранее в иммунном ответе; они экспрессируют рецептор CD45RA+. Т-лимфоциты CD4, активированные контактом с антигенами, превращаясь в клетки памяти (CD45RA-). Это лимфоциты, отвечающие за специфический иммунный ответ на большинство возбудителей оппортунистических инфекций, таких как *P. jiroveci*, цитомегаловирус и *Toxoplasma gondii*. Именно снижение количества этих клеток приводит к неспособности организма реагировать на повторное попадание антигена в организм — нарушение функции иммунной системы, которое проявляется уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Исследования показали, что у ВИЧ-инфицированных пациентов происходит преимущественное снижение количества клеток, не участвовавших ранее в иммунном ответе. Можно выделить три стадии восстановления субпопуляции лимфоцитов CD4 на

фоне ВААРТ. Первоначальное повышение количества лимфоцитов CD4 обусловлено в основном выходом лимфоцитов CD4 из лимфатической системы в кровь. Вторая стадия характеризуется притоком клеток памяти CD4 со сниженной способностью к активации и улучшенным иммунным ответом при повторном контакте с антигеном. На третьей стадии, не менее чем через 12 недель ВААРТ, происходит повышение уровня наивных клеток (*Nat Med* 1997; 5:533; *Science* 1997; 277:112). Через 6 месяцев АРТ восстанавливаются все разновидности лимфоцитов CD4. О восстановлении функции клеточного иммунитета можно судить по отсутствию обострений некоторых хронических инфекций, таких как криптоспоридиоз, микроспоридиоз и контагиозный моллюск, а также на основании возможности отмены поддерживающей терапии при диссеминированной МАК-инфекции и цитомегаловирусной инфекции и возможности прекращения первичной профилактики пневмоцистной пневмонии и МАК-инфекции. Тем не менее, у некоторых пациентов, несмотря на восстановление количества клеток иммунной системы, наблюдается недостаточность специфического цитотоксического иммунного ответа, поэтому у них могут наблюдаться рецидивы пневмоцистной пневмонии или ЦМВ ретинита, хотя количество лимфоцитов CD4 превышает 300 мкл^{-1} (*J Infect Dis* 2001; 183:1285).

Идиопатическая лимфоцитопения CD4. Идиопатическая лимфоцитопения CD4 — это синдром, который характеризуется низким количеством лимфоцитов CD4 при отсутствии ВИЧ-инфекции или каких-либо других состояний, которые могли бы быть его причиной. Диагностические критерии: 1) количество лимфоцитов CD4 меньше 300 мкл^{-1} или процентное содержание лимфоцитов CD4 меньше 20% по результатам двух и более измерений; 2) отрицательный результат лабораторного тестирования на ВИЧ; 3) отсутствие других возможных причин лимфоцитопении CD4, включая синдром Шегрена, саркоидоз, лучевую болезнь, атопический дерматит, системные заболевания соединительной ткани и васкулиты, прием кортикостероидов и лимфому (*N Engl J Med* 1993; 328:373).. Преходящие необъяснимые снижения количества лимфоцитов CD4 наблюдаются и у здоровых людей (*Chest* 1994; 105:1335; *Eur J Med* 1993; 2:509; *Am J Med Sci* 1996; 312:240). Результаты одного исследования, в ходе которого было обследовано 430 ВИЧ-отрицательных пациентов с туберкулезом, показали, что у 62 (14%) была идиопатическая лимфоцитопения CD4 (*J Infect Dis* 2000; 41:167). CDC получают сообщения о выявлении примерно одного случая идиопатической лимфоцитопении CD4 в месяц (со слов врача Т. Дж. Спайры). Было выдвинуто предположение, что персистирующая лимфоцитопения CD4 обусловлена уменьшением количества стволовых клеток-предшественников (*Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136:379). Выводы, сделанные на основании наблюдения пациентов с идиопатической лимфоцитопенией CD4, таковы: 1) у них отсутствуют факторы риска ВИЧ-инфекции; 2) нет доказательств наличия возбудителя инфекции на основании кластерного или эпидемического анализа; 3) при одинаковом количестве лимфоцитов CD4 у них меньше оппортунистических инфекций, чем у больных СПИДом; 4) из оппортунистических инфекций у таких пациентов чаще всего развиваются криптококкоз, контагиозный моллюск и гистоплазмоз; для них нетипичны инфекции, вызываемые *P. jiroveci*, *Candida*, ВГЧ-8 (саркома Капоши); 5) количество лимфоцитов CD4, как правило, стабильно, прогноз относительно благоприятный; 6) рекомендуется профилактический прием ТМП-СМК, если количество лимфоцитов CD4 постоянно $<200 \text{ мкл}^{-1}$; 7) для лечения заболевания применяют ИЛ-2 и гамма-интерферон, но опыт лечения таких больных очень

мал (*Lancet* 1992; 340:273; *N Engl J Med* 1993; 328:373; *N Engl J Med* 1993; 328:380; *N Engl J Med* 1993; 328:386; *N Engl J Med* 1993; 328:393; *Clin Exp Immunol* 1999; 116:322; *Clin Infect Dis* 2000; 3:E20; *Clin Infect Dis* 2001; 33:E125; *Clin Infect Dis* 2006; 42:e53). О случаях диагностики этого синдрома следует сообщать в местные органы здравоохранения (или органы здравоохранения штата), а не непосредственно в CDC, как предписывалось ранее.

Исследования вируса на резистентность

(см. *N Engl J Med* 2004; 350:1023)

Исследования штаммов ВИЧ, выделенных от получающих АРТ пациентов показали, что приблизительно в 50% случаев у вируса есть хотя бы одна основная («большая») мутация резистентности (*Lancet* 2002; 359:49; *Nature Med* 2001; 7:1016). По результатам исследований, проведенных в Северной Америке и Европе в 2000–2003 годах, распространенность вирусов с хотя бы одной основной мутацией резистентности среди недавно инфицированных пациентов, не получавших АРВ препараты, составляет 6–19%. Кроме того, продольные (лонгитудинальные) исследования показывают, что штаммы с мутациями резистентности, переданные при инфицировании, сохраняются в организме в течение более длительного времени, чем появившиеся на фоне терапии (*Clin Infect Dis* 2005; 41:233; *Antivir Ther* 2006; 11:173). Эти наблюдения стали основанием для текущей рекомендации проводить тестирование вируса на резистентность перед началом АРТ и подбирать схему АРТ с учетом результатов этого исследования (*JAMA* 2006; 296:827; клинические стандарты DHHS 2006 года, www.aidsinfo.nih.gov/guidelines). Тестирование вируса на резистентность также обязательно при смене схемы АРТ из-за вирусологической неудачи лечения. На сегодняшний день можно выделить следующие недостатки методов исследования вирусной резистентности:

- Тесты на резистентность выявляют только штаммы вируса, доминирующие на момент исследования. Резистентные штаммы, составляющие менее 20% от общей популяции вируса в крови, и штаммы, которые сохраняются в «скрытых резервуарах» (ЦНС, латентные клетки CD4, половой тракт и т.д.), не обнаруживаются.
- Для проведения тестов на резистентность нужна достаточная вирусная нагрузка, не менее 500–1000 копий/мл. В настоящее время разработаны методы клонального анализа, позволяющие выявить мутации резистентности у недоминирующих штаммов, составляющих всего 0,1% от общего пула вирусов, однако они пока недоступны для клиницистов (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:24; *J Infect Dis* 2005; 192:1).
- Результаты генотипирования бывает трудно интерпретировать, поскольку резистентность к антиретровирусным препаратам, за исключением ламивудина и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), обеспечивается комбинацией из нескольких мутаций.
- Результаты фенотипирования интерпретировать легче, поскольку они похожи на результаты исследований чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам. Однако для интерпретации результатов фенотипирования часто используются произвольно установленные пороги чувствительности, особенно для некоторых усиливаемых ритонавиром препаратов; метод фенотипирования также менее чувствителен для выявления формирующейся резистентности.

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

- **Тесты на резистентность надежнее всего выявляют лекарственные препараты, к которым вирус устойчив,** нежели препараты, которые с наибольшей вероятностью активны в отношении исследуемого штамма вируса.
- **Результаты тестов на резистентность наиболее точны в отношении АРВ препаратов (или классов АРВ препаратов), которые пациент либо принимал на момент тестирования, либо прекратил принимать незадолго до тестирования,** поскольку после отмены АРТ со временем снова появляется и размножается вирус дикого типа. По-видимому, от момента прекращения АРТ до восстановления популяции вируса дикого типа проходит не менее 4 недель, хотя этот период зависит от того, какие препараты входили в схему АРТ. Сообщалось об исчезновении мутации 184V через 20 дней после прекращения терапии (*J Infect Dis* 2005; 192:1537).
- **Интерпретация результатов тестов на резистентность у пациентов, ранее принимавших антиретровирусные препараты, весьма сложна** по причине невозможности обнаружения штаммов, которые сохраняются в «резервуарах» или составляют меньшинство в общей популяции вируса в организме пациента. Поэтому при выборе схемы лечения очень важно учитывать, какие АРВ препараты пациент принимал в прошлом, и каковы были результаты предыдущих тестов на резистентность. Справедливость этого утверждения была подтверждена результатами клинического испытания ACTG по протоколу 398, в котором у пациентов, в прошлом получавших эфавиренз, повторное назначение эфавиренза оказалось неэффективным вопреки результатам выполненных перед началом лечения тестов на резистентность, показавших чувствительность вируса к ННИОТ. При секвенировании отдельных геномов были обнаружены мутации резистентности у вирусов, составляющих меньшинство в общей популяции (*Antivir Ther* 2003; 8:S150).
- **Вирусная нагрузка для проведения теста на резистентность обычно должна быть не менее 500–1000 копий/мл.**
- **Предпочтительнее выполнять генотипирование,** по крайней мере, при тестировании вируса на резистентность для выбора начальной схемы АРТ и в случаях рано обнаруживаемой вирусологической неэффективности схем АРТ. Этот вывод сделан исходя из результатов клинических испытаний и более низкой стоимости. Относительные преимущества и недостатки применяющихся методов исследований вирусной резистентности обсуждаются ниже (см. «Методы исследования вирусной резистентности»).
- **Если интерпретация результатов исследования вируса на резистентность выполняется специалистом, то польза от такого исследования намного выше.**

Показания для проведения исследования вируса на резистентность

Клинические стандарты DHHS (<http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>, 12 октября 2006 г.) и IAS-USA (<http://www.iasusa.org>; JAMA 2004; 292:251; Top HIVMed 2004; 12:119; Antivir Ther 2004; 9:829)

ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ АРТ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

(Данное показание содержится практически во всех рекомендациях — см. таблицу 2.7)

В большинстве рекомендаций содержатся следующие показания для проведения теста на резистентность ВИЧ-инфицированным пациентам, получающим АРТ:

- не удалось снизить вирусную нагрузку на $>0,5-0,7 \log_{10}$ копий/мл через 4 недели терапии;
- не удалось снизить вирусную нагрузку на $>1 \log_{10}$ копий/мл через 8 недель терапии;
- вирусная нагрузка >1000 копий/мл через 16–24 недель терапии.

Таблица 2.7. Сравнение показаний для проведения тестов на резистентность (J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 26:551)

Стадия ВИЧ-инфекции	Британская Ассоциация по вопросам ВИЧ*	Европейская Ассоциация**	IAS-USA [†]	USA-DHHS [‡]
Острая ВИЧ-инфекция (в первые 6–12 месяцев после инфицирования)	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Хроническая ВИЧ-инфекция				
Не получавшие АРТ	Рекомендуется	Индивидуально	Рекомендуется	Рекомендуется
Вирусологическая неэффективность	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Беременность	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Только при наличии показаний, приведенных выше

* HIV Med 2003; 4 (Suppl.1):1

** AIDS 2001; 15:309

[†] Antivir Ther 2004; 9:829

[‡] <http://www.aidsinfo.nih.gov>, 1 сентября 2006 г.

ОЦЕНКА ПОЛЬЗЫ ОТ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТОВ НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ.

Был проведен метаанализ научных статей и тезисов конференций, опубликованных вплоть до февраля 2001 года, в которых сравнивалась вирусологическая эффективность схем «спасения» (по результатам обследования через 3–6 месяцев после начала схемы), назначенных с учетом результатов теста на резистентность и назначенных без проведения теста на резистентность, то есть на усмотрение врача или в соответствии

со стандартными рекомендациями (*HIV Clin Trials* 2002; 3:1). Было выявлено умеренное, но статистически значимое преимущество генотипирования. При этом польза от генотипирования была значительно выше, если результаты исследования оценивались специалистом. Не было выявлено никакого значимого преимущества схем, подобранных с учетом фенотипирования, по сравнению со схемами, подобранными в соответствии со стандартными рекомендациями (следует отметить, что фенотипирование проводилось до введения ныне принятых порогов резистентности). Подавление репликации вируса через 6 месяцев после изменения схемы лечения произошло у 168 (39%) из 432 пациентов, у которых терапия была изменена на основании совокупных результатов генотипирования, и у 115 (29%) из 400 пациентов, у которых терапия была изменена в соответствии со стандартными рекомендациями. Во многих исследованиях было установлено преимущество только в ближайшем от начала терапии периоде (*AIDS* 2002; 16:369). Возможно, наиболее ценные результаты в отношении пользы тестирования на резистентность при неудаче лечения были получены благодаря исследованиям TORO-1 и TORO-2 (*N Engl J Med* 2003; 348:2175 и 2293). В ходе этих исследований была показана сильная корреляция между количеством препаратов в получаемой пациентом схеме АРТ, к которым чувствителен вирус (по результатам генотипирования или фенотипирования) и вирусологическим ответом.

В рекомендациях IAS-USA сделаны следующие выводы: 1) и фенотипирование, и генотипирование позволяют подобрать схему терапии, которая обладает некоторыми преимуществами по крайней мере в ближайшем периоде от начала ее приема, однако эти преимущества трудно доказать; 2) польза от проведения генотипирования доказана более строго; 3) если результаты тестов на резистентность оценивает специалист, то польза от проведения исследования гораздо выше (*Clin Infect Dis* 2003; 17:37).

На сегодняшний день все тест-системы для исследования вирусной резистентности стандартизованы для ВИЧ подтипа В; возможности их применения для исследования штаммов ВИЧ других подтипов неизвестны (*Scand J Infect Dis* 2003; 35[Suppl 106]:75).

ПРОЧИЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ТЕСТОВ НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- **Первичная ВИЧ-инфекция (большинство рекомендаций).** Результаты исследований резистентности штаммов ВИЧ, выделенных от не получавших АРВ препараты пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, значительно различаются в зависимости от времени и географии проведения исследования. В Соединенных Штатах распространенность резистентных штаммов резко возросла в конце 90-х годов, затем стабилизировалась. Самое крупное исследование было проведено С. Литтлом (S. Little) и соавт., оно включало 377 жителей США с острой ВИЧ-инфекцией. Забор образцов биоматериала проводился с 1995 по 2000 год. Распространенность резистентных штаммов (хотя бы к одному препарату) по данным фенотипического анализа (IC_{50} для исследуемого штамма/ IC_{50} для вируса дикого типа >10) составила 3,4% среди образцов, взятых с 1995 по 1998 год, и 12,4% среди образцов, полученных с 1999 по 2000 год. Генотипический анализ выявленных резистентных штаммов показал, что в гене обратной транскриптазы наиболее часто наблюдались мутации резистентности в кодонах 103, 118, 184 и

215; наиболее распространенными мутациями резистентности в гене протеазы были мутации в кодонах 82 и 90 (*N Engl J Med* 2002; 347:385). В течение пяти лет наблюдения в наибольшей степени увеличилась распространенность мутаций резистентности к ННИОТ — с 1,9% до 7,1%. Впоследствии та же группа исследователей не выявила существенного повышения распространенности резистентных штаммов среди недавно инфицированных пациентов в Соединенных Штатах (*Antivir Ther* 2002; 7:S188). По данным других исследователей, штаммы, обладающие резистентностью по крайней мере к препаратам одного класса, обнаруживаются у 10–12% недавно инфицированных пациентов. Эти показатели стабилизировались; близкие результаты были получены в Северной Америке и Европе (см. таблицу 2.8).

Исследование вируса на резистентность методом генотипирования перед началом АРТ в настоящее время включено в стандарты оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным. Поскольку мутации резистентности, которые присутствовали в генотипе передавшихся при инфицировании вирусов, имеют свойство сохраняться в течение длительного времени, их (теоретически) следует учитывать при выборе начальной схемы АРТ. Сейчас получены по крайней мере предварительные данные, подтверждающие пользу от проведения тестов на резистентность перед началом АРТ (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41:573; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1665). Необходимо помнить, что тесты на резистентность надежнее всего выявляют препараты, которые *не следует* включать в схему терапии. Например, пациентам, у которых перед началом АРТ выявлена резистентность вируса к ННИОТ, не следует назначать препараты этого класса.

Таблица 2.8. Результаты проведения тестов на резистентность пациентам с острой ВИЧ-инфекцией или недавно инфицированным

Источник	Годы	N	Любые мутации	НИОТ	ННИОТ	ИП
CPCRA-US ¹	1999–2001	491	11,6%	7,8%	3,0%	0,7%
Европейская Комиссия ²	2002–2003	1083	9,1%	5,4%	2,6%	3,0%
Канада ³	2000–2001	494	6,1%	3,1%	1,2%	1,2%
10 североамериканских городов ⁴	1995–2001	377	11,6%	7,8%	3,0%	0,7%
Великобритания ⁵	2002–2003	171	19,2%	12,4%	8,1%	6,6%

1. *Clin Infect Dis* 2005; 40:468; CPCRA-US (Community Programs for Clinical Research on AIDS) — Совместные программы проведения клинических исследований в области СПИДа.

2. Wensing, A. XVI Международная конференция по СПИДУ, август 2006 года, тезисы TUAB 0101

3. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:86

4. *N Engl J Med* 2002; 347:385

5. *BMJ* 2005; 331:1368

- **Беременность.** В некоторых руководствах содержится рекомендация проводить тесты на резистентность ВИЧ всем беременным, хотя целесообразность такой рекомендации в отношении беременных, не имеющих приведенных выше показаний, не установлена (см. таблицу 2.7).

Методы исследования резистентности (устойчивости) вируса: существует два метода: генотипирование и фенотипирование. Их сравнение приведено в таблице 2.9 на стр. 35 (*J Antimicrob Chemother* 2004; 53:555).

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ. Исследование генотипа вируса выявляет мутации, лежащие в основе фенотипической резистентности. Тестирование можно проводить с помощью готовых диагностических наборов (тест-систем) или полностью силами лаборатории. При проведении генотипирования одинаковых образцов с помощью двух тест-систем в одной и той же лаборатории результаты совпадали в 98% случаев (*Antivir Ther* 2000; 5 suppl 4:60; *Antivir Ther* 2000; suppl 3:53). По результатам другого исследования, частота ложноположительных результатов составила 0,3%, а ложноотрицательных — 6,4% (*Antivir Ther* 2001; 6 suppl 1:1). Методики генотипирования значительно отличаются по стоимости, количеству выявляемых мутаций, форме представления результатов и методике их интерпретации. Генотипирование включает следующие этапы: 1) амплификацию гена обратной транскриптазы (ОТ) и гена протеазы методом ОТ-ПЦР; 2) секвенирование ампликонов ДНК, полученных от доминантных штаммов ВИЧ (выявляются только те мутации, которые есть у более 20% вирионов, присутствующих в плазме); 3) регистрацию мутаций для каждого гена с использованием стандарта «буква-число-буква», в котором первая буква означает аминокислоту, соответствующую данному кодону у вируса дикого типа, число — это номер кодона, а последняя буква — аминокислота, которая соответствует мутировавшему кодону. Таким образом, мутация гена обратной транскриптазы K103N означает, что последовательность нуклеотидов в кодоне 103 после мутации соответствует не лизину (K), как у вируса дикого типа, а аспарагину (N). В таблице 2.10 (стр. 36) приведены буквенные коды для всех аминокислот, используемые для описания мутаций при генотипировании. Для составления заключений по результатам генотипирования используют списки известных мутаций резистентности или компьютерные алгоритмы, основанные на наборах правил. Обновленную информацию, касающуюся проведения тестов на резистентность, можно найти на сайтах <http://www.iasusa.org> и <http://www.hivdb.stanford.edu/>. См. таблицы 2.11 (стр. 36–38), 2.12 (стр. 39), 2.13 (стр. 40), 2.14 (стр. 41–42), 2.15 (стр. 43).

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ. При фенотипическом анализе оценивается способность ВИЧ к репликации при различных концентрациях лекарственных препаратов. Услуги по фенотипированию предлагают три коммерческие сети лабораторий; при сравнении результатов исследования одинаковых образцов, проведенных этими лабораториями, был установлен хороший уровень совпадения (конкордантности) результатов (*Antivir Ther* 2001; 6 suppl 1:129; *Antivir Ther* 2000; 5 suppl 3:49). Метод заключается в том, что гены обратной транскриптазы или протеазы, полученные путем амплификации из штамма ВИЧ, выделенного из крови пациента, встраивают в лабораторный штамм ВИЧ путем клонирования или рекомбинации. Оценивается скорость репликации вируса при разных концентрациях лекарственных препаратов и сравнивается со скоростью репликации вируса дикого типа (контроль). Эта методика похожа на классическое исследование микроорганизмов *in vitro* на чувствительность к антимикробным препаратам, когда микроорганизмы выращивают на средах, содержащих различные концентрации антимикробных препаратов. Чувствительность вируса к препарату оценивают по отношению IC₅₀ (концентрация препарата, которая подавляет репликацию вируса на 50%) исследуемого штамма к IC₅₀ контрольного штамма (вируса дикого типа). Раньше о резистентно-

сти судили исходя из вариабельности показателей чувствительности штамма дикого типа при различных исследованиях, но в настоящее время для интерпретации применяются либо биологические пороговые значения, основанные на нормальном распределении вируса дикого типа у пациентов, не получавших АРТ, либо клинические пороговые значения (для все большего числа АРВ препаратов), основанные на данных клинических испытаний.

ВИРТУАЛЬНОЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЕ. Это моделирование фенотипа исследуемого штамма на основании анализа генотипа. Из банка данных, содержащего более 55 000 изолятов ВИЧ, выбираются штаммы с таким же или сходным профилем мутаций, и на основании результатов их фенотипирования делаются выводы о фенотипе исследуемого штамма. Приблизительно в 20% случаев результат получить не удается из-за отсутствия в банке данных достаточного количества пар «генотип-фенотип», необходимых для виртуального фенотипирования исследуемого штамма (*Antivir Therapy* 2003; 8:S103). См. таблицу 2.15 на стр. 43.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА КАЖДОГО МЕТОДА. Перед началом АРТ и в случаях рано обнаруживаемой вирусологической неэффективности назначенной схемы АРТ предпочтительнее выполнять генотипирование, поскольку на этих стадиях генотипы вирусов легче интерпретировать, генотипирование обладает большей чувствительностью в отношении обнаружения мутантных штаммов в смешанной популяции, содержащей значительное количество ВИЧ дикого типа, которая может присутствовать в крови пациентов, ранее не получавших АРТ. Кроме того, по данным клинических исследований, схемы, подобранные с учетом результатов генотипирования, превосходили схемы, назначенные в соответствии со стандартными рекомендациями (GART [*AIDS* 2000; 14:F83], VIRADAPT [*Lancet* 1999; 353:2195]; HAVANA [*AIDS* 2002; 16:209]), а также схемы, подобранные с учетом результатов фенотипирования (REALVIRFEN [*Antivir Ther* 2003; 8:577]; NARVAL [*Antivir Ther* 2003; 8:427]). Генотипирование — более дешевый метод и, по-видимому, его применение в случаях вирусологической неэффективности первой или второй схемы АРТ экономически оправдано (*Ann Intern Med* 2001; 134:440; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:227). Пациентам с множественной резистентностью вируса к АРВ препаратам после вирусологической неэффективности нескольких схем терапии, по-видимому, предпочтительнее проводить фенотипирование вируса, в том числе в качестве дополнения к результатам генотипирования (клинические исследования CERT [*Clin Infect Dis* 2004; 38:723] и TORO [*N Engl J Med* 2003; 348:2175]). При фенотипировании получают количественные показатели, что дает возможность сравнить относительную чувствительность и резистентность вируса. Фенотипирование позволяет оценить результат взаимного влияния мутаций друг на друга и, возможно, по этой причине его предпочтительнее использовать для оценки чувствительности вируса к новым препаратам, для которых еще не установлены все нуклеотидные последовательности, коррелирующие с резистентностью к ним.

Таблица 2.9. Сравнительная характеристика генотипирования и фенотипирования

Генотипирование	
Преимущества	Недостатки
- Относительно низкая стоимость (300–480 долл. за тест) - Результаты готовы уже через 1–2 недели - Метод достаточно стандартизован - Хорошая воспроизводимость результатов - Возможность виртуального фенотипирования* - Метод более чувствителен в отношении формирующейся резистентности (при наличии смешанной популяции вируса) - В ходе сравнительных исследований было установлено преимущество схем АРТ, подобранных с учетом генотипирования пациентов с вирусологической неэффективностью первой или второй схемы терапии	- Выявляет резистентность только у преобладающих штаммов (>20%) - Для интерпретации результатов требуется специальная подготовка - Результат зависит от квалификации лаборанта - Алгоритм исследования может быть неполным, особенно в отношении новых препаратов - Результаты генотипирования могут не совпадать с фенотипическими свойствами вируса - Для проведения исследования вирусная нагрузка должна превышать 500–1000 копий/мл - Ограниченные данные по не-В-подтипам ВИЧ
Фенотипирование	
Преимущества	Недостатки
- Интерпретировать результаты проще и привычнее - Оценивается суммарный эффект мутаций и их взаимодействий - Не нужно знать, какие изменения генома обеспечивают резистентность (преимущество при выявлении резистентности к новым препаратам) - Хорошая воспроизводимость результатов - Превосходит генотипирование при наличии множественных мутаций - Дает количественную оценку чувствительности к препаратам	- Высокая стоимость (обычно 800–1000 долл.) Возмещение расходов может быть ограничено - Для получения результатов требуется больше времени, чем при проведении генотипирования - Пороговые значения чувствительности, определяемые на основании результатов клинических исследований, установлены не для всех препаратов; пороговые значения, установленные для ИП, при усилении ритоनावиром справедливы не во всех случаях - Выявляет резистентность только к отдельным препаратам, но не к комбинациям - Выявляет резистентность только у преобладающих штаммов (>20%) - Для проведения исследования вирусная нагрузка должна превышать 500–1000 копий/мл

* Виртуальное фенотипирование — быстрый, простой и недорогой метод, который можно рассматривать как альтернативу фенотипированию; основной недостаток его состоит в том, что при отсутствии необходимой информации в банке данных провести виртуальное фенотипирование не представляется возможным.

Таблица 2.10. Буквенные обозначения аминокислот*

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

* Однобуквенные коды, используемые для описания генотипов.

Таблица 2.11. Мутации резистентности (данные IAS-USA, с изменениями) (Top HIV Med 2006; 14:125–130). Обновления см. на сайте <http://www.iasusa.org> и в электронной базе данных мутаций резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам Стэнфордского университета, расположенной на сайте <http://hivdb.stanford.edu>

Препарат	Мутации*	Примечания
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
AZT	41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E	Мутации резистентности к аналогам тимидина (MPAT); они снижают чувствительность ко всем НИОТ. MPAT нечасто сочетаются с мутацией 65R. Наиболее часто встречающиеся MPAT — 41L, 210W и 215Y, которые в наибольшей степени снижают чувствительность к НИОТ. Мутации 67N, 70R и 219Q/E также снижают чувствительность к НИОТ, но в меньшей степени. Мутации 184V, 65R и 74V увеличивают чувствительность вируса к AZT. MPAT вызывают гиперчувствительность вируса к НИОТ. Мутации 44D и 118I при наличии MPAT усиливают резистентность к НИОТ.
d4T	41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E, 75T/M/A	В большинстве случаев резистентность к d4T обусловлена MPAT (см. AZT). Мутации 75T/M/A, обеспечивающие резистентность только к d4T, встречаются нечасто.
3TC	65R, M184V/I	Мутация 184V/I обеспечивает резистентность к 3TC высокого уровня и одновременно повышает чувствительность к AZT, d4T и TDF, однако этот эффект может не проявиться при наличии MPAT. Эта мутация снижает чувствительность к ddI и ABC, однако при наличии у вируса только мутации M184V/I это снижение чувствительности не приводит к клинически значимым последствиям. На фоне приема 3TC не происходит селекции штаммов с мутациями 44D и 118I, но тем не менее эти мутации вызывают умеренную резистентность к 3TC.
FTC	65R, M184V/I	Профиль резистентности идентичен или близок к ламивудину.
ddI	65R, 74V	MPAT обеспечивают резистентность к ddI. Мутации 74V и 65R как поодиночке, так и в сочетании с мутацией 184V/I вызывают резистентность к ddI и перекрестную резистентность к ABC (74V, 65R) и TDF (65R).
ABC	65R, 74V, 115F, 184V	Резистентность зависит от количества MPAT и их сочетания. Мутация 184V/I сама по себе не вызывает клинически значимой резистентности к ABC, но усугубляет снижение чувствительности, обусловленное MPAT или специфическими мутациями резистентности к ABC.

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

Таблица 2.11. Мутации резистентности (продолжение)

Препарат	Мутации*	Примечания
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
TDF	65R, 70E	Снижение чувствительности наблюдается при наличии мутации 65R или ≥ 3 МРАТ, включающих мутации 41L и 210W. Мутация 184V/I повышает чувствительность вируса к TDF, частично уменьшая влияние мутаций 65R или МРАТ. Мутация 70E, также снижающая чувствительность к TDF, обнаруживается нечасто.
Полирезистентность к НИОТ — комплекс Q151M	151M плюс 62V, 75I, 77L, 116Y,	Возникает нечасто на фоне приема схем АРТ, содержащих 3ТС или FTC. Может сочетаться с МРАТ. «Комплекс мутаций 151M» обеспечивает резистентность высокого уровня к AZT, d4T, ABC, и ddI, резистентность среднего уровня к TDF и резистентность низкого уровня к 3ТС и FTC.
Полирезистентность к НИОТ — инсерция T69	Инсерция 69	Возникает нечасто на фоне приема схем АРТ, содержащих 3ТС или FTC. Обычно сочетается с МРАТ, обеспечивая резистентность высокого уровня ко всем НИОТ, включая TDF.
Полирезистентность к НИОТ — множественные МРАТ	41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E	Наиболее частая причина полирезистентности к нуклеозидным аналогам. Селекция МРАТ происходит только на фоне приема AZT и d4T. Мутации 44D и 118I дополнительно усиливают резистентность к НИОТ.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
NVP	100I, 103N, 106A/M, 108I, 181C/I, 188C/L/H, 190A	При лечении невирапином (не в сочетании с зидовудином) чаще всего появляется мутация 181C; при лечении зидовудином и невирапином чаще всего возникает мутация 103N. Мутации 103N, 106M, 188L/C обеспечивают резистентность к NVP высокого уровня. Мутация 188H вызывает резистентность к NVP низкого уровня.
DLV	103N, 106M, 181C, 188L, 236L	Некоторые мутации резистентности к ННИОТ (190A/S, 225) снижают чувствительность к NVP и EFV, но при этом вызывают повышение чувствительности к DLV (см. таблицу 2.13); клиническая значимость этого феномена неясна.
EFV	100I, 103N, 106M, 108I, 181C/I, 188L, 190S/A, 225H	На фоне лечения эфавирензом чаще всего закрепляется мутация 103N, которая вызывает резистентность к ННИОТ высокого уровня. Мутации 188L и 106M также обеспечивают резистентность к EFV высокого уровня. Хотя мутация 181C (и некоторые другие мутации резистентности к ННИОТ) обеспечивают фенотипическую резистентность к EFV лишь низкого уровня, необходимо помнить, что не преобладающие в популяции на момент исследования штаммы вируса могут обладать другими мутациями резистентности к ННИОТ.

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

Таблица 2.11. Мутации резистентности (продолжение)

Препарат	Основные («большие») мутации [†]	Второстепенные («малые») мутации [‡]	Примечания
Ингибиторы протеазы (ИП)			
IDV/r	46I/L, 82A/F/T, 84V	10I/R/V, 20M/R, 24I, 32I, 35I, 54V, 71V/T, 73S/A, 77I, 90M	Для развития резистентности к не усиленному ритонавиром IDV (т. е. снижения чувствительности более чем в 4 раза по сравнению с вирусом дикого типа) требуется как минимум 3 мутации.
NFV	30N, 90M	10F/I, 36I, 46I/L, 71V/T, 77I, 82A/F/T/S, 84V, 88D/S	30N – самая распространенная мутация; она не вызывает перекрестной резистентности к ИП. У некоторых пациентов (особенно инфицированных не-B-подтипом ВИЧ) обнаруживается мутация 90M, которая обеспечивает перекрестную резистентность к ИП более высокого уровня.
SQV/r	48V, 90M	10I/R/V, 24I, 54L/V, 62V, 71V/T, 73S, 77I, 82A/F/T/S, 84V	Первой возникает мутация 90M, затем 48V. Мутация 48V отвечает только за резистентность к сакинавиру, а мутация 90M вызывает перекрестную резистентность. Установлено, что при усилении сакинавира ритонавиром частота закрепления мутаций резистентности к ИП у пациентов, ранее не получавших ИП, снижается.
FPV/r	50V, 84V	10F/I/R/V, 32I, 46I/L, 47V, 54L/V/M, 73S, 82A/F/T/S, 90M	Мутация 56V вызывает перекрестную резистентность к LPV. Мутации 50V, 84V, 32I, 54L/M и 47V снижают чувствительность к DRV. Мутации 10V, 47V, 54M и 84V снижают чувствительность к TPV. Данные получены при применении FPV/r (а не FPU) у пациентов, ранее не получавших ИП.
LPV/r	32I, 47V/A, 82A/F/T/S	10F/I/R/V, 20M/R, 24I, 33F, 46I/L, 50V, 53L, 54V/L/A/M/T/S, 63P, 71V/T, 73S, 84V, 90M	У большинства пациентов с вирусологической неэффективностью LPV/r-содержащей схемы АРТ, как первой ИП-содержащей схемы терапии, мутаций резистентности к ИП у вируса не обнаруживается. Мутация 47A обеспечивает резистентность к LPV умеренного или высокого уровня.
TPV/r	33F, 82L/T, 84V	10V, 13V, 20M/R, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 83D, 90M	Самый высокий вирусологический ответ наблюдается при наличии 0–1 мутации резистентности к TPV. При наличии 2–7 мутаций наблюдается промежуточный ответ.
DRV/r	50V, 54M/L, 76V, 84V	11I, 32I, 33F, 47V, 50V, 73S, 89V	Уменьшение вирусологического ответа при увеличении количества мутаций резистентности к DRV; при наличии трех и более мутаций наблюдается недостаточный вирусологический ответ.
ATV или ATV/r	50L, 84V, 88S	10I/F/V/C, 16E, 20R/M/I/T/V, 24I, 32I, 33I/F/V, 36I/L/V, 46I/L, 48V, 53L/Y, 54L/V/M/T/A, 60E, 62V, 64I/M/V, 71V/I/T/L, 73C/S/T/A, 82A/T/I/L, 85V, 90M, 93L/M	Мутация 50L не вызывает перекрестной резистентности к ИП; возможно, она даже способствует повышению чувствительности вируса к остальным ИП. Снижение противовирусного действия препарата <i>in vivo</i> происходит при наличии ≥3 мутаций из следующего перечня: 10F/V/I, 16E, 33F/I/V, 46I/L, 60E, 84V, 85V.
Ингибиторы слияния			
Энфувиртид (T20)		36D/S, 37V, 38A/M/E, 39R, 40H, 42T, 43D	На чувствительность к препарату могут влиять мутации в других участках генома, кодирующих белки оболочки вируса.

[†] Основные («большие») мутации появляются первыми или уменьшают связывание лекарственных препаратов с ферментом или снижают репликативную способность вируса; они изменяют фенотипические резистентные свойства вируса.

[‡] Второстепенные («малые») мутации появляются позже и сами по себе существенно не влияют на фенотипическую резистентность.

Таблица 2.12. Категории мутаций резистентности к нуклеозидным и нуклеотидным аналогам

Категория мутаций	Мутация	Примечания
Мутации резистентности к аналогам тимидина (MPAT)	M41L, D67N/G, K70R, L210W, T215F/Y, K219E/Q/N	Закрепляются на фоне приема аналогов тимидина (AZT, d4T), но вызывают резистентность ко всем НИОТ. Комбинация мутаций 41L/210W/215Y встречается чаще и вызывает резистентность к НИОТ более высокого уровня, чем комбинация 67N/70R/219. Обнаружение мутаций T215C/D/E/S/I/V, как правило, указывает на то, что штамм, первоначально резистентный к НИОТ, мутирует обратно. Эти мутации сами по себе не вызывают резистентность, но могут указывать на наличие резистентного штамма.
Дополнительные мутации	E44D, V118I	Усиливают резистентность к НИОТ в сочетании с несколькими MPAT.
Мутация резистентности к нуклеозидным аналогам, не относящаяся к MPAT	K65R	Закрепляется на фоне приема TDF, ABC, ddI. Приводит к снижению чувствительности различной степени к этим препаратам и к 3TC/FTC, однако вызывает гиперчувствительность к AZT. Редко встречается на фоне терапии, включающей AZT, а также в сочетании с MPAT. Чувствительность к d4T сохраняется, хотя на фоне приема d4T мутация может закрепиться. Закрепление мутации на фоне приема TDF/FTC происходит реже, чем на фоне приема TDF/3TC.
Мутация резистентности к нуклеозидным аналогам, не относящаяся к MPAT	L74V	Закрепляется на фоне приема ABC и ddI. (На фоне терапии, содержащей ABC/3TC, L74V встречается чаще, чем K65R.) Приводит к снижению чувствительности различной степени к ABC и ddI, однако вызывает гиперчувствительность к AZT и TDF. Редко встречается на фоне терапии, включающей AZT, а также в сочетании с MPAT.
Мутация резистентности к 3TC/FTC	M184V/I	Закрепляется на фоне приема 3TC и FTC. Вызывает резистентность высокого уровня к обоим препаратам и небольшое снижение чувствительности к ABC и ddI (клинически незначимое в отсутствие других мутаций резистентности). Повышает чувствительность к AZT, d4T, TDF. Замедляет процесс селекции MPAT при приеме схем, содержащих аналоги тимидина.
Мутации полирезистентности к нуклеозидным аналогам	Инсерция T69	Закрепляется на фоне приема аналогов тимидина, особенно если схема терапии содержит 3TC или FTC; в эпоху ВААРТ встречаются редко. Вызывают резистентность высокого уровня ко всем НИОТ, включая TDF.
Мутации полирезистентности к нуклеозидным аналогам	Комплекс Q151M	Закрепляются на фоне приема аналогов тимидина, особенно если схема терапии содержит 3TC или FTC; в эпоху ВААРТ встречаются редко. Вызывают резистентность высокого уровня ко всем НИОТ при наличии также мутаций V75I, F77L, F116Y. Противовирусная активность TDF может сохраняться.
Мутация резистентности к d4T	V75T/M/A	Закрепляется при инкубации с d4T <i>in vitro</i> и приводит к снижению чувствительности к d4T, но редко возникает при клиническом применении d4T.
Мутация резистентности к ABC	Y115F	Закрепляется на фоне приема ABC; мутация вызывает снижение чувствительности к ABC приблизительно в 3 раза.

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

Мутация	Описание
A98G	Закрепляется на фоне приема NVP (нечасто); приводит к минимальному снижению чувствительности к NVP.
L100I	Обычно обнаруживается в сочетании с K103N; усиливает резистентность к ННИОТ, особенно к EFV и DLV. Повышает чувствительность к AZT и TDF.
K101E/P	K101E закрепляется на фоне приема NVP и EFV (нечасто); приводит к появлению резистентности к ННИОТ низкого уровня, в наибольшей степени к NVP. K101P обеспечивает резистентность к ННИОТ среднего уровня.
K103N/S/R	K103N часто закрепляется на фоне приема любых ННИОТ; обеспечивает резистентность высокого уровня к ННИОТ. K103S встречается реже; обеспечивает резистентности низкого уровня к DLV и EFV и умеренную резистентность к NVP. K103R — полиморфизм, минимально влияющий на чувствительность к ННИОТ, если не сочетается с V179D.
V106M/A	V106M закрепляется на фоне приема NVP (часто встречается у ВИЧ подтипа С); обеспечивает резистентность к NVP/EFV и резистентность среднего уровня к DLV. V106A закрепляется на фоне приема NVP (нечасто); обеспечивает резистентность высокого уровня к NVP, среднего уровня к DLV и низкого уровня к EFV. V106I — полиморфизм, не вызывающий резистентности к ННИОТ.
V108I	Закрепляется на фоне приема NVP и EFV (нечасто); минимально снижает чувствительность к ННИОТ.
V179D/E	Закрепляются на фоне приема ННИОТ (нечасто); минимально снижают чувствительность к ННИОТ. Резистентные свойства повышаются при наличии комбинации V179D + K103R.
Y181C/I	Закрепляются на фоне приема NVP и DLV, обеспечивая резистентность к обоим препаратам. Хотя эти мутации обеспечивают резистентность к EFV низкого уровня, клинический ответ на терапию EFV все же маловероятен, возможно, из-за присутствия субпопуляций вируса с другими мутациями резистентности к EFV. Повышают чувствительность к AZT и тенофовиру.
Y188L/H/C	Y188L закрепляется на фоне приема NVP, DLV и EFV (нечасто), обеспечивая резистентность к NVP и EFV и резистентность низкого уровня к DLV. Y188C закрепляется на фоне приема NVP; обеспечивая резистентность высокого уровня к NVP и минимальную резистентность к EFV и DLV. Y188H обеспечивает резистентность к ННИОТ низкого уровня.
G190S/A/E/Q	G190A закрепляется на фоне приема NVP и EFV; обеспечивая резистентность высокого уровня к NVP и среднего уровня к EFV. G190A/S вызывают гиперчувствительность к DLV. G190E/Q обеспечивают резистентность высокого уровня к EFV и NVP и среднего уровня к DLV. Клиническая значимость гиперчувствительности к DLV неизвестна; в субпопуляциях вируса могут присутствовать другие мутации резистентности к ННИОТ.
P225H	Обычно встречается в сочетании с мутацией K103N; усиливает резистентность к ННИОТ. Вызывает гиперчувствительность к DLV.
F227L	Иногда встречается в сочетании с V106A; усиливает резистентность к NVP.
M230L	Закрепляется на фоне приема ННИОТ (нечасто); обеспечивает резистентность к ННИОТ от среднего до высокого уровня.
P236L	Закрепляется на фоне приема DLV (нечасто); обеспечивает резистентность к DLV и повышает чувствительность к NVP.
K238T/N	Закрепляются на фоне приема ННИОТ (нечасто), обычно в комбинации с K103N или другими мутациями резистентности к ННИОТ; усиливают резистентность к ННИОТ, особенно к NVP.
Y318F	Закрепляется на фоне приема ННИОТ (нечасто); обеспечивает резистентность к DLV от среднего до высокого уровня.

Таблица 2.14. Мутации резистентности к ингибиторам протеазы (ИП)

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

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

Мутация	Описание
I54V/M/L/T/S/A	I54V повышает резистентность к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. I54M/L закрепляются на фоне приема APV или FPV; обеспечивают резистентность от низкого до среднего уровня. I54T/S/A : влияние на чувствительность к ИП неизвестно. I54A/M/V повышают резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
Q58E	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
L63A/C/E/H/P/Q/R/S/T/V/I	L63P — распространенный полиморфизм; повышает резистентность к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. Прочие мутации : влияние на чувствительность к ИП неизвестно.
H69K	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
A71V/T/I	A71V/T снижают чувствительность ко всем ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. A71I : влияние на чувствительность к ИП неизвестно.
G73S/C/T/A	G73S/C/T усиливают резистентность к NFV, IDV, SQV и ATV при наличии других мутаций резистентности к ИП. G73A встречается нечасто.
T74P	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
L76V	Снижает чувствительность к LPV в неизвестной степени.
V77I	Полиморфизм, обеспечивает небольшое снижение чувствительности к NFV.
V82A/T/F/S/I/G/L	V82A/T/F/S — первичные мутации резистентности к ИП, которые снижают чувствительность к LPV, IDV и RTV, а также к NFV, SQV, APV и ATV при наличии других мутаций резистентности к ИП. V82I — полиморфизм, минимально влияющий на чувствительность к ИП. V82M обнаруживается при инфекции штаммом подтипа G, снижает чувствительность к IDV. V82L/T усиливают резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
N83D	Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV.
I84V/A/C	I84V снижает чувствительность ко всем ИП: в наибольшей степени к APV, NFV и SQV, в наименьшей — к LPV. Повышает резистентность к TPV при наличии других мутаций резистентности к TPV. I84A/C : эффект близок к I84V, но эти варианты встречаются редко.
N88S/D	N88D обеспечивает резистентность среднего уровня к NFV и резистентность низкого уровня к SQV и ATV. N88S обеспечивает резистентность среднего уровня к NFV и ATV, резистентность низкого уровня к IDV и гиперчувствительность к APV.
L90M	Сама по себе вызывает резистентность среднего уровня к SQV и NFV и резистентность низкого уровня к другим ИП, за исключением TPV.
T91S	Возникает при инкубации с LPV <i>in vitro</i> ; влияние на чувствительность неизвестно.
I93L/M	I93L — распространенный полиморфизм, повышающий резистентность к ИП при наличии других мутаций резистентности к ИП. I93M — мутация, возникающая на фоне терапии ИП, с неизвестным влиянием на чувствительность к ИП.

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

Препарат	Monogram PhoneSense				Virco Antivirogram	Virco VircoTYPE		
	НПК	ВПК	ОПК	Б/К	БПК	НКПК	ВКПК	БПК
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы								
ABC	4,5	6,5		К	2,1	0,7	1,9	
ddI	1,3	2,2		К	2,3	0,9	2,6	
FTC			3,5	Б	3,7			3,5
3TC			3,5	К	2,1	1,0	3,4	
d4T			1,7	К	2,4	0,9	2,0	
TDF	1,4	4,0		К	2,5	0,9	2,1	
AZT			1,9	Б	2,7	1,2	9,6	
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы								
DLV			6,2	Б				
NVP			3,0	Б	3,4			3,4
EFV			4,5	Б	5,5			5,5
Ингибиторы протеазы								
APV						0,9	2,0	
APV/r						1,2	9,6	
ATV			2,2	К	2,4			2,4
ATV/r			5,2	К				
DRV/r	10,0	40,0		К	2,4			
FPV			2,0	Б	2,2			2,2
FPV/r	4,0	11,0		К				
IDV			2,1	Б	2,4	0,9	4,5	
IDV/r			10,0	К		10,6	40,1	
LPV/r	9,0	55,0		К	1,7	9,7	56,1	
NFV			3,6	Б	2,2	1,3	7,3	
RTV			2,5	Б				
SQV			1,7	Б	1,8			
SQV/r	2,3	12,0		К		7,1	26,5	
TPV/r	2,0	8,0		К	1,8	1,2	5,4	

НПК = нижний пороговый коэффициент

ВПК = верхний пороговый коэффициент

ОПК = одиночный пороговый коэффициент

Б = биологический

К = клинический

НКПК = нижний клинический пороговый коэффициент

ВКПК = верхний клинический пороговый коэффициент

БПК = биологический пороговый коэффициент

Скрининговые лабораторные методы исследования

Стандартный перечень скрининговых лабораторных тестов, рекомендуемый для пациентов с установившейся ВИЧ-инфекцией, приведен в таблице 2.16 на стр. 46–47 (Руководство IDSA по оказанию первичной помощи, *Clin Infect Dis* 2004; 39:609).

Полный клинический анализ крови. Полный клинический анализ крови очень важен, поскольку у пациентов часто развиваются анемия, лейкопения, лимфопения и тромбоцитопения, обусловленные либо непосредственным действием ВИЧ, либо побочными эффектами принимаемых препаратов (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:1134; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:221). Анализ крови повторяют каждые 3–6 месяцев; при наличии определенных симптомов (головная боль, утомляемость), на фоне приема препаратов, угнетающих кроветворение (например, зидовудина), и при выявлении показателей, близких к нижней границе нормы или ниже нормы, клинический анализ крови следует повторять чаще.

Биохимический анализ крови. Приведенный перечень исследований рекомендуется проводить при первичном обследовании ВИЧ-инфицированных из-за высокой распространенности вирусных гепатитов (*J Infect Dis* 2002; 186:231), чтобы точнее определить стадию заболевания, а также получить исходные показатели состояния пациентов, у которых с большой вероятностью имеются полиорганные нарушения, причиной которых служит ВИЧ-инфекция или побочные эффекты принимаемых препаратов. Повышенная активность трансаминаз выявляется примерно у 75% пациентов, у 20% пациентов обнаруживаются серьезные отклонения лабораторных показателей (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:1134).

Серологическое обследование на сифилис (MMWR 2006; 55[RR-1]:22).

Поскольку немало живущих половой жизнью больных одновременно инфицировано ВИЧ и сифилисом, при первом обращении следует проводить нетрепонемный тест на сифилис (VDRL или RPR) и повторять его ежегодно. Примерно у 6% ВИЧ-инфицированных нетрепонемные скрининговые тесты дают биологические ложноположительные результаты. Факторы риска получения биологических ложноположительных результатов включают потребление инъекционных наркотиков, беременность и ВИЧ-инфекцию (*Clin Infect Dis* 1994; 19:1040; *J Infect Dis* 1992; 165:1124; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:1134; *Am J Med* 1995; 99:55). При анализе примерно 300 000 результатов VDRL-тестов частота биологических ложноположительных результатов среди ВИЧ-инфицированных составила 2,1%, в то время как среди не инфицированных ВИЧ она была всего 0,24% (*Int J STD AIDS* 2005; 16:722). При проведении нетрепонемных тестов определяется титр антител, который коррелирует с активностью заболевания. Положительные результаты скринингового обследования на сифилис необходимо подтвердить другими методами: реакцией агглютинации латексных частиц с трепонемными антигенами (TP-PA). У многих пациентов положительные результаты трепонемных тестов сохраняются в течение всей жизни, но результаты VDRL или RPR обычно становятся отрицательными или же остаются положительными, показывая низкий титр антител. У некоторых ВИЧ-инфицированных наблюдают «нетипичные результаты серологических тестов на сифилис», когда получают необычно высокие или необычно низкие или переменные титры

антител, но «у большинства ВИЧ-инфицированных пациентов серологическое обследование достаточно точно и надежно позволяет диагностировать сифилис и оценить эффективность терапии» (MMWR 2002; 51[RR-6]:19). Рекомендации по ведению пациентов см. на стр. 464–467.

Анализ мочи на прочие инфекции, передающиеся половым путем. У ВИЧ-инфицированных часто выявляются *N. gonorrhoeae* и (или) *C. trachomatis* (AIDS 2000; 14:297), причем эти инфекции часто протекают бессимптомно как у мужчин, так и у женщин (Sex Transm Dis 2001; 28:33; Clin Infect Dis 2002; 35:1010). Диагностика ИППП очень важна, поскольку 1) наличие ИППП с большой вероятностью указывает на образ жизни, связанный с высоким риском передачи ИППП и ВИЧ, 2) ИППП увеличивают риск передачи ВИЧ, 3) выявление ИППП снижает вероятность заражения других людей (Sex Transm Infect 1999; 75:3; Lancet 1995; 346:530). В последнее время для диагностики *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* широко применяются тесты, основанные на методе амплификации нуклеиновой кислоты (АНК). Анализ мочи методом АНК обладает достаточной чувствительностью, преимуществом также служит легкость забора биоматериала. Исследования отделяемого из канала шейки матки или уретры методом АНК обладают более высокой чувствительностью (MMWR 2002; 51[RR-15]:1). Стоимость исследования колеблется от 60 до 100 долл. Скрининговое обследование на *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* рекомендуется проводить пациентам, ведущим половую жизнь, а также при наличии симптомов, характерных для этих инфекций. Однако в клинических стандартах CDC эта рекомендация дается в очень мягкой форме («индивидуально» или «на усмотрение врача»), поскольку исследование методом АНК достаточно дорогостоящее и, кроме того, пока не доказано, что такое обследование эффективно снижает риск передачи ВИЧ (MMWR 2003; 52[RR-12]:6).

Скрининговое обследование на прочие инфекции, передающиеся половым путем. Согласно Руководству CDC по профилактике ВИЧ-инфекции (2003 г.), впервые обратившимся пациентам рекомендуется назначать следующие лабораторные исследования (MMWR 2003; 52[RR-12]:6):

- Тест RPR или VDRL на сифилис.
- Оценить необходимость диагностики *N. gonorrhoeae* и/или *C. trachomatis* либо методом посева мазка из уретры (мужчины) или посева мазка из канала шейки матки (женщины), либо методом АНК, для которого собирают первые 10–30 мл мочи.
- Скрининг на трихомоноз — женщинам (микроскопия влажного влагалищного мазка или посев мазка из влагалища).
- При обследовании пациентов, практикующих анальный секс: посев мазка из прямой кишки на *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* (на усмотрение врача).
- При обследовании пациентов, практикующих оральный секс: посев мазка с задней стенки глотки на *N. gonorrhoeae* (на усмотрение врача).

Таблица 2.16. Стандартный перечень лабораторных исследований

Исследование	Стоимость*	Частота обследования и пояснения
Серологические тесты		
Антитела класса IgG к ЦМВ**	10–15 долл.	Рекомендуется для пациентов с низкой степенью риска (не принадлежащих к MSM или ПИН); среди взрослого населения США антитела к ЦМВ обнаруживаются у 50–60% людей; у MSM и ПИН в ≥90% случаев. Обследование проводится для выявления лиц, которым при возникновении показаний к трансфузии следует переливать препараты крови, не содержащие антител к ЦМВ, или с пониженным содержанием лейкоцитов.
Антитела к ВГА всех классов**	20–30 долл.	Скрининговое обследование для выявления показаний к вакцинации против гепатита А.
Антитела к HBcAg или антитела к HBsAg**	10–15 долл.	ВГВ: скрининг на антитела к HBcAg и антитела к HBsAg для выявления показаний к вакцинации. Если ранее проводилась вакцинация к ВГВ, то следует определить титр антител к HBsAg.
HBsAg**	20–25 долл.	Скрининговая диагностика хронического гепатита В. Пациентам с повышенным уровнем трансаминаз, но отрицательными результатами теста на HBsAg, следует рассмотреть возможность проведения теста на ДНК ВГВ.
Антитела к ВГС**	ИФА на ВГС 25 долл.	Скрининг на антитела класса IgG к ВГС; положительный результат подтверждают с помощью качественного теста на РНК ВГС за 150 долл. У серонегативных пациентов принадлежность к группе высокого риска, повышенная активность трансаминаз и количество лимфоцитов CD4 менее 200 мкл ⁻¹ служат относительными показаниями к проведению количественного или качественного исследования на РНК ВГС.
Скрининг на гепатит	60–80 долл.	При повышенной активности трансаминаз проводят «скрининг на гепатит»: антитела класса IgM к ВГА, антитела к ВГС, HBsAg ± антитела класса IgM к HBcAg.
ВИЧ (см. стр. 7)	30–60 долл.	Повторить тестирование на ВИЧ пациентам с положительным результатом стандартного тестирования на ВИЧ при отрицательном или сомнительном результате подтверждающего теста.
Сифилис (VDRL или RPR)**	5–16 долл.	Пациентов, ведущих активную половую жизнь, обследуют ежегодно. Положительные результаты подтверждают при помощи FTA-ABS.
Антитела класса IgG к <i>Toxoplasma</i> **	12–15 долл.	Назначать всем пациентам при первичном осмотре; повторно обследовать серонегативных лиц, у которых количество лимфоцитов CD4 ≤100 мкл ⁻¹ , если они не получают ТМП-СМК для профилактики пневмоцистной пневмонии или если у них появились симптомы токсоплазменного энцефалита. Предпочтительны агглютинационные тесты на IgG. Тесты на IgM в данном случае бесполезны.
Антитела класса IgG к <i>varicella-zoster</i> *		Назначают лицам, не переносившим ветряную оспу, для выявления показаний к мерам профилактики, в том числе после контакта с больным: проведению вакцинации против ветряной оспы и/или в/м введению иммуноглобулина, обогащенного антителами к <i>varicella-zoster</i> .

* Типичные цены приведены на основании преискурнтов пяти лабораторий.

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

Таблица 2.16. Стандартный перечень лабораторных исследований (продолжение)

Исследование	Стоимость*	Частота обследования и пояснения
Биохимический анализ крови		
Стандартный биохимический анализ крови**	10–15 долл.	Включает определение показателей функции печени и почек. Повторять каждый год или чаще при наличии отклонений и при назначении гепатотоксических или нефротоксических препаратов.
Г-6-ФД	14–20 долл.	Обследовать: 1) возможных носителей соответствующего гена: врожденная недостаточность Г-6-ФД (сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак) встречается преимущественно у мужчин — афроамериканцев, итальянцев, сефардских евреев, арабов и уроженцев Индии и Юго-Восточной Азии; 2) пациентов, перенесших гемолитический криз на фоне приема препаратов-оксидантов (см. стр. 54). При наличии подозрений о наличии дефицита Г-6-ФД активность фермента можно определить либо при первом обращении, либо перед назначением препаратов-оксидантов — сульфаниламидов, дапсона и примахина.
Липидный спектр и сахар крови (натощак)**	20–40 долл.	Рекомендуется определять регулярно пациентам, принимающим антиретровирусные схемы с ИП или ННИОТ. Эти показатели определяют перед началом терапии и через 3–6 месяцев, дальнейшие обследования проводятся ежегодно или чаще в зависимости от исходных результатов и наличия факторов риска.**
Анализ крови		
Полный клинический анализ крови	6–8 долл.	Повторять каждые 3–6 мес. При низких показателях и на фоне приема токсичных для костного мозга препаратов анализ проводят чаще.
Общее и процентное содержание лимфоцитов CD4	60–150 долл.	Повторять каждые 3–6 мес. При получении результатов, которые в значительной степени отличаются от результатов предыдущих измерений, в том числе выпадающих из ожидаемого диапазона, исследование немедленно повторяют. Регулярное проведение этих исследований пациентам, у которых количество лимфоцитов CD4 <50 мкл ⁻¹ , практически не имеет смысла, за исключением наблюдения за эффективностью АРТ.
Прочие		
Рентген грудной клетки	40–140 долл.	Может проводиться всем пациентам или только по показаниям, включающим перенесенное острое заболевание легких, хроническое заболевание легких и положительный результат туберкулиновой пробы**.
Пап-мазок**	25–40 долл.	Повторить через 6 месяцев, затем проводить ежегодно, если отсутствуют какие-либо изменения. Если мазок непригоден для исследования, его следует повторить. При обнаружении изменений, указывающих на атипию или более выраженные изменения по шкале Бетесда, следует направить пациентку к гинекологу (см. стр. 49–50).
Туберкулиновая проба**	1 долл.	Выполнить при первом обращении. Рекомендуется проводить ежегодно пациентам с отрицательным результатом туберкулиновой пробы, входящим в группу риска по заражению туберкулезом, также следует повторить пробу пациентам, у которых на фоне БААРТ количество лимфоцитов CD4 превысило 200 мкл ⁻¹ , если до начала терапии результат пробы был отрицательным.
Анализ мочи методом АНК на <i>N. gonorrhoeae</i> и <i>C. trachomatis</i> (на усмотрение врача)	60–100 долл.	В Руководстве CDC по профилактике ВИЧ-инфекции рекомендуется проводить этот анализ мужчинам, ведущим половую жизнь; показания к проведению обследования определяет лечащий врач индивидуально для каждого пациента (MMWR 2003; 52[RR-12]:1-24). Рекомендуется как маркер поведения высокого риска для определения показаний к углубленному консультированию, лечению и прослеживанию контактов. Пациентов, ведущих половую жизнь, обследуют ежегодно; пациентов из групп высокого риска — чаще (см. стр. 45). Используется метод амплификации нуклеиновой кислоты (АНК).
Влажный мазок на <i>Trichomonas</i> (женщинам)		Ежегодно.

* Типичные цены приведены на основании прейскурантов пяти лабораторий.

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

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

Рентгенография грудной клетки. Распространенность легочных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов остается высокой даже в эпоху ВААРТ (*Am Rev Respir Crit Care Med* 2001; 164:21; *Chest* 2001; 120:1888). CDC рекомендует выполнять рентгенографию грудной клетки при первичном обследовании всем ВИЧ-инфицированным (*MMWR* 1986; 35:448) для выявления бессимптомного туберкулеза и для получения исходных показателей у пациентов с высоким риском заболеваний легких. Однако в продольном (лонгитудинальном) исследовании, включавшем 1065 пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции, которым выполнялась рентгенография грудной клетки при первичном обследовании и затем через 3, 6 и 12 месяцев (*Arch Intern Med* 1996; 156:191), патологические изменения были выявлены только на 123 (2%) рентгенограммах из 5263. Ни у кого из пациентов с отрицательными результатами туберкулиновой пробы и отсутствием симптомов не было выявлено активного туберкулеза, и только у одного из 82 пациентов с положительными результатами туберкулиновой пробы были обнаружены патологические изменения на рентгенограмме. Авторы пришли к выводу, что проведение рентгенографии грудной клетки всем ВИЧ-инфицированным пациентам с отрицательными результатами туберкулиновой пробы не оправдано. DHHS рекомендует проводить рентгенографию грудной клетки «при наличии клинических показаний» (*MMWR* 1998; 47[RR-1]:38). В условиях ограниченных ресурсов, согласно стратегии ВОЗ, следует выполнять рентгенографию грудной клетки для исключения активного туберкулеза всем пациентам, у которых был получен положительный результат туберкулиновой пробы, однако проведенное в Ботсване исследование показало, что среди 563 ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых были получены положительные результаты туберкулиновых проб, но отсутствовали симптомы туберкулеза, только у одного пациента (0,02%) на рентгенограмме грудной клетки были обнаружены признаки активного туберкулезного процесса (*Lancet* 2003; 362:1551). Исследователи считают, что в условиях ограниченных ресурсов рентгенографию грудной клетки следует выполнять только при наличии симптомов туберкулеза.

Внутрикожная туберкулиновая проба. CDC рекомендует выполнять реакцию Манту (внутрикожную туберкулиновую пробу) с использованием 5 ТЕ очищенного туберкулина (PPD) тем ВИЧ-инфицированным пациентам, у которых в прошлом не было положительной реакции на туберкулин. Туберкулиновую пробу проводят ежегодно, если пациент принадлежит к какой-либо из групп высокого риска по туберкулезу (например, заключенный, потребитель инъекционных наркотиков или бездомный), при условии отрицательных результатов предыдущих туберкулиновых проб. Туберкулиновую пробу также следует провести после восстановления иммунной системы, когда количество лимфоцитов CD4 повышается до >200 мкл⁻¹ (клинические стандарты USPHS/IDSA по профилактике оппортунистических инфекций 2002 года (*MMWR* 2002; 51[RR-6])). Проба считается положительной, если через 48–72 часов после введения туберкулина обнаруживается уплотнение ≥ 5 мм в диаметре. Пробу на анергию прово-

дить не рекомендуется. Тесты, основанные на измерении продукции гамма-интерферона, такие как *QuantiFERON-TB*, по-видимому, более чувствительны и специфичны, чем туберкулиновая проба (*Curr Opin Infect Dis* 2006; 19:189; *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:631). Тест-система *QFT-Gold* получила одобрение FDA.

Мазок по Папаниколау. CDC рекомендует проводить гинекологический осмотр, включающий влагалищное обследование и мазок по Папаниколау, при первичном обращении, через 6 месяцев и затем ежегодно (*MMWR* 2002; 51[RR-6]:59; *JAMA* 1994; 271:1866; *MMWR* 1999; 48[RR-10]:31); в таблице 2.17 на стр. 49 приведены рекомендации по ведению пациенток в зависимости от результатов осмотра. Увеличение объема и частоты гинекологических осмотров для ВИЧ-инфицированных женщин связано с многократным возрастанием у них частоты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (SIL) (33–45% у ВИЧ-положительных по сравнению с 7–14% у ВИЧ-отрицательных женщин) и увеличением заболеваемости раком шейки матки в 0–9 раз (*Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:127; *Obstet Gynecol Clin N Am* 1996; 23:861; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:527; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:978). Частота и тяжесть цервикальной дисплазии увеличиваются по мере разрушения иммунной системы. Существует тесная связь между ВИЧ-инфекцией и персистирующей ВПЧ-инфекцией, причем типами ВПЧ, ассоциированных с раком шейки матки (16, 18, 31, 33 и 35); эта способность усиливается по мере снижения иммунитета (*Clin Infect Dis* 1995; 25 [suppl 1]:S121; *N Engl J Med* 1997; 337:1343; *J Infect Dis* 2001; 184:682).

Таблица 2.17. Рекомендованная тактика ведения пациенток в зависимости от результата мазка по Папаниколау (*MMWR* 2002; 51[RR-6]:58; *JAMA* 1989; 262:931; *JAMA* 2002; 287:2114)

Результаты	Дальнейшая тактика
Выраженное воспаление	Обследовать на инфекции; повторить мазок, лучше в ближайшие 2–3 месяца.
Атипия, атипичные клетки плоского эпителия неопределенной значимости (ASCUS) - ASC-US (неопределенной значимости) - ASC-H (нельзя исключить плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени выраженности). ASC-H — это промежуточный результат между ASCUS и HSIL (плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени выраженности)	Обследование на ВПЧ: если обнаружен вирус группы «высокого» риска (16, 18, 31, 33 или 35 типа) — кольпоскопия. При невозможности обследования на ВПЧ мазки следует брать регулярно. При отсутствии кольпоскопии мазки берут каждые 4–6 месяцев в течение 2 лет, пока три подряд не дадут отрицательный результат. Если во втором мазке обнаруживаются ASCUS, сделать кольпоскопию.
Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени выраженности (LSIL)	Кольпоскопия ± биопсия или повторные мазки каждые 4–6 месяцев, как указано выше, с кольпоскопией и биопсией, если в повторных мазках обнаруживаются патологические изменения.*
Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени выраженности (HSIL) (pак in situ)	Направление на кольпоскопию ± биопсию
Инвазивный рак	Кольпоскопия с биопсией или конизацией; хирургическое вмешательство или лучевая терапия.

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

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

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

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

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

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

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

Рак прямой кишки во многом похож на рак шейки матки, в том числе тем, что тоже вызывается вирусом папилломы человека (ВПЧ). Несколько типов ВПЧ являются, по всей видимости, онкогенными; поражения низкой степени выраженности часто прогрессируют до тяжелых, и мазок по Папаниколау в данном случае представляет собой эффективный скрининговый метод (*Am J Med* 2000; 108:674). От 60% до 75% МСМ инфицированы ВПЧ (*J Infect Dis* 1998; 177:361), и распространенность рака прямой кишки в этой группе в 80 раз выше, чем среди населения в целом (*Lancet* 1998; 351:1833), причем среди МСМ, у которых количество лимфоцитов CD4 <500 мкл⁻¹, показатели распространенности рака прямой кишки еще выше (*AIDS* 1998; 12:495). Для забора мазка в анус вводят щеточку, вынимают ее вращательным движением, соскабливая клетки, а затем фиксируют полученные клетки на предметном стекле или в специальном растворе. Анализ результатов 8 серий анальных мазков по Папаниколау показал, что чувствительность этого метода составляет 69–93%, а специфичность — 32–59% (*Clin Infect Dis* 2006; 43:223); эти величины сопоставимы с чувствительностью и специфичностью цитологических мазков из шейки матки. В некоторых руководствах рекомендуется брать анальный мазок по Папаниколау у МСМ каждые 3 года, что по экономической эффективности сравнимо со скринингом рака шейки матки (*Am J Med* 2000; 108:634). Исследования, проведенные позже, показали, что все ВИЧ-инфицированные мужчины подвержены риску развития рака прямой кишки, поэтому существуют рекомендации проводить цитологическое исследование соскоба со слизистой прямой кишки всем ВИЧ-инфицированным мужчинам, независимо от того, вступали ли они когда-либо в анальные сношения в качестве рецептивного партнера, особенно тем, у кого снижено количество лимфоцитов CD4 (*Ann Intern Med* 2003; 138:453). При обнаружении патологических изменений следует направить пациента на аноскопию высокого разрешения и биопсию (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1490). Также важно, получает ли пациент БААПТ, поскольку от этого в большой степени зависит ожидаемая продолжительность жизни (*Dis Colon Rectum* 2004; 47:1305).

Серологическое обследование на гепатит А. Серологическое обследование на гепатит А (обнаружение антител к ВГА всех классов) проводится для выявления лиц, восприимчивых к гепатиту А. Вакцинация против гепатита А показана всем восприимчивым к гепатиту А лицам из числа больных хроническим гепатитом С, потребителей инъекционных наркотиков, МСМ, людей, страдающих нарушениями свертываемости крови и хроническими заболеваниями печени, и тех, кто планирует посещение территорий, эндемичных по гепатиту А (*MMWR* 1996; 45[RR-15]:1). Некоторые специалисты считают, что следует вакцинировать всех ВИЧ-инфицированных, восприимчивых к гепатиту А. Антитела к ВГА класса IgG обнаруживаются у 62% ПИН и 32% МСМ (*Clin Infect Dis* 1997; 25:726; *MMWR* 1999; 48:[RR-12]:1). Для диагностики острого гепатита предпочтительнее определять антитела класса IgM к ВГА. Антитела класса IgG к ВГА начинают определяться через 8–16 недель.

Серологическое обследование на гепатит В. Все ВИЧ-инфицированные пациенты, у которых отсутствуют антитела к ВГВ, должны быть вакцинированы против гепатита В по стандартной схеме, включающей введение трех доз вакцины. При стандартном скрининговом обследовании опреде-

ляют антитела к HBsAg или HBsAg (MMWR 2002; 51[RR-6]:63). Антитела к ВГВ обнаруживаются у 35–50% МСМ, у 60–80% больных гемофилией, у 5–20% гетеросексуальных лиц, имеющих множество половых партнеров, и у 3–14% населения в целом. Ранее вакцинированным следует определять концентрацию антител к HBsAg, однако следует помнить о том, что, титр поствакцинальных антител уменьшается со временем, но многие пациенты в течение нескольких лет после вакцинации сохраняют невосприимчивость к заражению гепатитом В даже при полном отсутствии антител, предположительно, благодаря формированию специфического клеточного иммунного ответа (*Ann Intern Med* 2005; 142:333). Метод выявления антител к HBsAg обладает высокой специфичностью, однако сообщалось о случаях ложноотрицательных результатов из-за мутаций вируса гепатита В (*J Med Virol* 2006; 51:556). В настоящее время CDC рекомендует проводить ВИЧ-инфицированным пациентам серологическое обследование на антитела к HBsAg через 1–2 месяца после введения третьей дозы вакцины, чтобы удостовериться в эффективности вакцинации (MMWR 1999; 48:33). Вакцинация считается эффективной, если уровень антител к HBsAg ≥ 10 МЕ/мл (MMWR 2001; 50[RR-1]). Если титр антител недостаточен, показана ревакцинация тремя дозами вакцины по стандартной схеме (*Ann Intern Med* 1982; 97:362; MMWR 2002; 51[RR-6]:64). Увеличивать дозу вакцины при проведении ревакцинации не рекомендуется. Защитный титр антител чаще не достигается у лиц старше 30 лет (*Clin Infect Dis* 2002; 35:1368) и у ВИЧ-инфицированных, особенно при низких показателях количества лимфоцитов CD4 (*Addiction* 2002; 97:985; *Scand J Infect Dis* 2004; 36:131).

Скрининговая диагностика хронического гепатита В. Анализ на маркер хронического гепатита В — HBsAg — следует проводить всем пациентам. У пациентов с нарушениями функции печени неясной этиологии и отрицательным результатом анализа на HBsAg необходимо исключить диагноз хронического гепатита В при помощи теста на ДНК ВГВ. Распространенность хронического гепатита В составляет 0,2–1,0% среди населения в целом и 6–7% среди МСМ, ПИН и больных гемофилией.

У хронических носителей HBsAg следует определить показатели функции печени и маркеры репликации вируса (HBeAg и ДНК ВГВ), чтобы установить наличие показаний к биопсии печени и (или) началу терапии. Оказание помощи ВИЧ-инфицированным по поводу сочетанной инфекции ВГВ затруднено из-за частого применения антиретровирусных препаратов, обладающих активностью в отношении вируса гепатита В — ламивудина, эмтрицитабина и тенофовира.

Обследование на гепатит С (MMWR 2004; 53[RR-15]:1). Антитела к вирусу гепатита С обнаруживаются у 1,8% населения в целом, у 4–6% МСМ и у 70–90% ПИН и больных гемофилией. Все ВИЧ-инфицированные должны быть обследованы на антитела к вирусу гепатита С с помощью скрининговых тест-систем третьего поколения, основанных на методе ИФА. При обследовании лиц с сохранной функцией иммунной системы показатели чувствительности и специфичности тест-систем третьего поколения превышают 99%, но при обследовании лиц с выраженным иммунодефицитом, например, при количестве лимфоцитов CD4 < 100 мкл⁻¹, возможны ложноотрицательные результаты (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:154). При подозрении на ложноотрицательный результат диагноз можно уточнить с помощью качественного теста на РНК ВГС (*J Infect Dis* 1994; 170:433; *Blood* 1993; 82:1010). Для пациентов с положительными

результатами скрининга методом ИФА обычно рекомендуется подтверждение диагноза гепатита С с помощью качественного теста на РНК ВГС, но пациентам из групп риска по гепатиту С, у которых повышен уровень активности АЛТ, это необязательно. У качественных тестов на РНК ВГС порог обнаружения составляет 50–100 МЕ/мл. Отрицательный результат теста на РНК ВГС не позволяет исключить гепатит С, поскольку концентрация РНК ВГС может периодически снижаться до уровня ниже порога определения; поэтому для исключения диагноза хронического гепатита С необходимо сделать анализ повторно. У количественных тестов на ВГС (рдНК или ПЦР на РНК) порог определения вирусной нагрузки составляет 500 МЕ/мл и они могут использоваться вместо качественных тестов на РНК ВГС для подтверждения диагноза. В основном они применяются для оценки эффективности проводимого лечения. См. также таблицу 2.18 на стр. 53. У пациентов с хроническим гепатитом С необходимо регулярно определять показатели функции печени. Кроме того, всех инфицированных ВГС следует вакцинировать против ВГА и ВГВ при отсутствии антител к этим вирусам. Перед началом терапии по поводу гепатита С пациенты должны пройти комплексное обследование (см. стр. 496).

Таблица 2.18. Тесты на ВГС

Тест	Стоимость	Описание
ИФА на антитела к ВГС	25–45 долл.	Выявляет перенесенный и текущий гепатит С. Чувствительность тест-систем третьего поколения >99%. ИФА недостаточно специфичен в группах населения с низкой распространенностью гепатита С; для подтверждения диагноза требуется дополнительное исследование другим методом. Методика обнаружения антител к ВГС с помощью рекомбинантного иммуноблоттинга мало пригодна для обследования ВИЧ-инфицированных пациентов.
Качественные тесты на РНК ВГС (ОТ-ПЦР)	160–200 долл.	Технология ОТ-ПЦР позволяет выявить РНК ВГС; может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Порог обнаружения — 50 МЕ/мл. Обычно используется для подтверждения результатов исследования на антитела к ВГС.
Количественные тесты на ВГС ПЦР или рдНК	160–225 долл.	Технологии ОТ-ПЦР и рдНК позволяют определить концентрацию вируса. Количественный тест методом ОТ-ПЦР менее чувствителен, чем качественный. Порог обнаружения — 500 МЕ/мл; у большинства больных хроническим гепатитом С вирусная нагрузка составляет 10^5 – 10^7 копий/мл. Уровень вирусной нагрузки не позволяет спрогнозировать течение заболевания, его измеряют для контроля эффективности проводимой терапии. Уровень РНК ВГС позволяет спрогнозировать ответ на терапию. Количественный тест на РНК ВГС в основном вытеснил качественный, поскольку он обладает достаточной чувствительностью и сравним по стоимости.
Генотипирование	200–250 долл.	6 генотипов; в США преимущественно распространена инфекция вирусом генотипа 1 (70%), которая хуже всего поддается лечению. Инфекции, вызванные вирусами генотипов 2 и 3, лечению поддаются лучше.

Серологическое обследование на токсоплазмоз. Серологическое обследование на токсоплазмоз (обнаружение антител к токсоплазме класса IgG) рекомендуется проводить для дифференциального диагноза осложнений на ЦНС, для выявления показаний к профилактике токсоплазмоза (*Ann Intern Med* 1992; 117:163) и для консультирования серонегативных пациентов по

поводу мер предосторожности. Рекомендуется определять титр антител класса IgG методом агглютинации, поскольку определять антитела класса IgM не имеет смысла, а реакция с красителем Сейбина-Фельдмана менее точна, чем агглютинационный тест. Антитела к токсоплазме обнаруживаются у 10–30% взрослого населения США; ежегодный уровень сероконверсии составляет около 1%. Чувствительность теста — 95–97%. Большинство случаев токсоплазмоза у пациентов со СПИДом представляют собой рецидивы латентной инфекции, которые наблюдаются у 20–47% больных с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹, имеющих антитела к токсоплазме и не получающих профилактического лечения (*Clin Infect Dis* 1992; 15:211; *Clin Infect Dis* 2002; 34:103).

ВИЧ-инфицированным пациентам, у которых не были выявлены антитела к токсоплазме, серологическое обследование необходимо повторить при снижении количества лимфоцитов CD4 до 100 мкл⁻¹ и ниже, если пациент не принимает атаквазон или ТМП-СМК с целью профилактики пневмоцистной пневмонии (Руководство USPHS/IDSA по профилактике оппортунистических инфекций, 2002 год, *MMWR* 2002; 51:[RR-6]), или если нельзя исключить токсоплазменный энцефалит при отрицательных результатах предыдущих обследований.

Серологическое обследование на ЦМВ-инфекцию. Согласно Руководству USPHS/IDSA, рекомендуется проводить это обследование ВИЧ-инфицированным пациентам с низким риском ЦМВ-инфекции, особенно тем, кто не относится к МСМ или ПИН (*MMWR* 2002; 51:[RR-8]; 17). Результаты серологического обследования позволяют: 1) выявить серонегативных пациентов для консультирования по профилактике ЦМВ-инфекции (хотя основная тема консультирования заключается в пропаганде безопасного секса, как и при консультировании по поводу профилактики ВИЧ-инфекции); 2) оценить вероятность развития ЦМВ-инфекции на поздних стадиях ВИЧ-инфекции; 3) выявить серонегативных лиц, которые при плановых гемотрансфузиях должны получать кровь, не содержащую антитела к ЦМВ, и препараты крови с уменьшенным содержанием лейкоцитов (*JAMA* 2001; 285:1592). Антитела к ЦМВ обнаруживаются примерно у 50% взрослого населения США; у МСМ и ПИН антитела к ЦМВ обнаруживаются в 90% случаев (*J Infect Dis* 1985; 152:243; *Am J Med* 1987; 82:593). Существует много методов выявления ЦМВ-инфекции, в том числе тесты на антиген p65, определение раннего антигена методом NASBA, посевы крови и мочи и обнаружение ДНК ЦМВ методом ПЦР в крови и моче. Однако пока нет способа, позволяющего с достаточной точностью предсказать риск развития ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных (*J Clin Microbiol* 2000; 38:563).

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). Дефицит Г-6-ФД — наследственное заболевание, выражающееся в предрасположенности к развитию гемолитической анемии после приема оксидантных препаратов, которые обычно назначаются пациентам с ВИЧ-инфекцией, таких как дапсон, примахин и ТМП-СМК. Более 150 патологических вариантов Г-6-ФД наследуются с X-хромосомой, но чаще всего встречаются Gd^A, который обнаруживается у 10% чернокожих мужчин и 1–2% чернокожих женщин, и Gd^{med}, распространенный в основном среди мужчин из средиземноморских стран (итальянцев, греков, сефардских евреев, арабов), уроженцев Индии и Юго-Восточной Азии. Большинство вариантов этого заболевания характеризуются умеренным гемолизом, который проходит без лечения, поскольку разрушаются только старые эритроциты и костный мозг в состоянии компенсировать потери эритроцитов даже при

продолжении приема лекарственных препаратов, вызвавших гемолиз. Исключение составляет вариант Gd^{med} , при наличии которого может развиваться гемолитический криз, угрожающий жизни больного. Умеренный гемолиз, характерный для Gd^{A-} , может стать клинически значимым при ВИЧ-инфекции, течение которой часто осложняется анемией, вызванной другими причинами. Тяжесть анемии также зависит от концентрации препарата в эритроцитах и от его окислительного потенциала. Чаще всего гемолиз провоцируют дапсон и примахин. Реже вызывают гемолиз сульфаниламиды. Дефицит Г-6-ФД может быть частичным, в этом случае противопоказания к терапии препаратами-оксидантами относительны. Возможны следующие варианты скринингового обследования: 1) определять активность Г-6-ФД всем пациентам при первичном обследовании; 2) определять активность Г-6-ФД только пациентам из группы риска по дефициту активности Г-6-ФД; 3) проводить обследование только в случаях развития гемолитической анемии после приема определенных препаратов. Обычно при такой форме гемолиза повышаются уровни непрямого билирубина и ЛДГ, снижается уровень гаптоглобина, обнаруживается метгемоглобинемия и ретикулоцитоз. В мазке периферической крови обнаруживаются типичные «укушенные» клетки (дегмациты). Во время гемолиза уровень Г-6-ФД обычно в норме, поскольку дефектные эритроциты разрушены, поэтому обследование следует проводить примерно через 30 дней после отмены препарата, спровоцировавшего гемолиз. Некоторые лаборатории сообщают результат, выраженный в единицах/грамм гемоглобина; если он меньше трех, это означает тяжелый дефицит у мужчин и гомозиготных женщин; другие лаборатории дают качественный результат.

Побочные действия лекарственных препаратов

Прием антиретровирусных препаратов может привести к развитию сахарного диабета, патологическим изменениям липидного баланса крови, повышающим риск ишемической болезни сердца и инсульта, лактацидозу с жировой дистрофией печени (нуклеозидные аналоги), периферической нейропатии и лекарственному гепатиту (см. стр. 128 и таблицу 4.30).

3. Профилактика заболеваний: антимикробная профилактика и вакцинопрофилактика

Рекомендации из клинических стандартов USPHS/IDSA 2002 года по профилактике оппортунистических инфекций у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (*MMWR* 2002; 51[RR-8]:1; www.aidsinfo.nih.gov)

Таблица 3.1. Категории, отражающие настоятельность рекомендаций и степень их научной обоснованности

Рейтинг рекомендаций по их настоятельности и степени научной обоснованности	
Категория	Определение
Категории, отражающие настоятельность рекомендаций	
A	Веские доказательства эффективности, клиническая значимость эффекта высока. Настоятельно рекомендуется во всех случаях.
B	Ограниченные доказательства эффективности или веские доказательства эффективности, но клиническая значимость эффекта невысока. Рекомендуется в большинстве случаев.
C	Недостаточно данных для оценки эффективности; либо эффективность доказана, но велик риск осложнений (побочное действие лекарственных средств, лекарственные взаимодействия) либо существуют более эффективные методы, сравнимые по стоимости. Может применяться в отдельных случаях.
D	Ограниченные доказательства бесполезности или вреда для больного. В большинстве случаев не рекомендуется.
E	Веские доказательства бесполезности или вреда для больного. Настоятельно не рекомендуется.
Категории, отражающие степень научной обоснованности рекомендаций	
I	Данные по крайней мере одного надлежащим образом рандомизированного и контролируемого клинического испытания
II	Данные по крайней мере одного хорошо спланированного клинического испытания без рандомизации, данные когортных аналитических исследований или исследований методом «случай-контроль» (желательно, чтобы данные для обработки были получены в нескольких медицинских учреждениях), данные большого количества исследований методом анализа временных рядов или впечатляющих результатов неконтролируемых экспериментов.
III	Мнения экспертов, основанные на клиническом опыте, данные описательных исследований или отчеты экспертных комиссий.

Настоятельно рекомендуются (стандарты лечения)

Pneumocystis jiroveci (*P. carinii*)

ПРИМЕЧАНИЕ. Видовое название возбудителя пневмоцистной пневмонии *Pneumocystis carinii* было изменено на *Pneumocystis jiroveci* (Stringer et al., *Emerg Infect Dis* 2002; 8:891). Поскольку аббревиатура PCP (*Pneumocystis Carinii* Pneumonia) является общепринятой для обозначения пневмоцистной пневмонии в англоязычной медицинской литературе, ее было решено оставить без изменений, понимая как *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia.

ФАКТОРЫ РИСКА: количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹, пневмоцистная пневмония или связанный с ВИЧ-инфекцией кандидозный стоматит в анамнезе или лихорадка неясного генеза в течение 2 недель (категория AII, см. таблицу 3.1).

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

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СХЕМЫ:

- ТМП-СМК 160/800 мг 3 раза в неделю (BI)
- Дапсон 100 мг 1 раз в сутки или 50 мг 2 раза в сутки (BI)
- Дапсон 50 мг ежедневно плюс пириметамин 50 мг 1 раз в неделю плюс лейковорин 25 мг 1 раз в неделю (BI)
- Дапсон 200 мг 1 раз в неделю плюс пириметамин 75 мг 1 раз в неделю плюс лейковорин 25 мг 1 раз в неделю (BI)
- Пентамидин (аэрозольная форма) 300 мг 1 раз в месяц через распылитель Респиргард II. Препарат растворяют в 6 мл прилагаемого растворителя и распыляют сжатым воздухом под давлением 3,5 атм (50 psi) со скоростью подачи воздуха 6 л/мин до полного высыхания резервуара (обычно 45 мин); для уменьшения кашля и предупреждения бронхоспазма можно сделать 2 вдоха альбутерола (BI)
- Атоваквон 1500 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды (*N Engl J Med* 1998; 339:1889) (BI)

РИСК РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ. Ежегодный риск заболеть ПП повторно при отсутствии антимикробной профилактики составляет 60–70%; ежегодный риск развития первого эпизода ПП у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ при отсутствии антимикробной профилактики составляет 40–50%. Смертность среди пациентов, госпитализированных по поводу ПП и получающих соответствующее лечение, составляет 15–20%. Антимикробная профилактика снижает риск заболевания в 9 раз, а показатели смертности пациентов, заболевших ПП несмотря на профилактику, значительно ниже (*Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:60). Основные причины неудачи антимикробной профилактики — низкое количество лимфоцитов CD4 (меньше 50 мкл⁻¹) и несоблюдение пациентом режима профилактического приема препаратов (*JAMA* 1995; 273:1197; *Arch Intern Med* 1996; 156:177). Доказана эффективность ТМП-СМК в отношении снижения частоты бактериальных инфекций и токсоплазмоза. Препарат активен против *Nocardia*, *Legionella*, большинства видов *Salmonella*, большинства штаммов метициллин-чувствительных *S. aureus*, внебольничных штаммов метициллин-резистентных *S. aureus* (в США зарегистрировано 300 штаммов), многих грамотрицательных палочек, большинства штаммов *H. influenzae* и почти 70% штаммов *S. pneumoniae*.

Ни одна из других схем профилактики ПП не обладает таким спектром активности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Серьезные побочные эффекты, служащие основанием для отмены препарата, наблюдаются у 25–50% пациентов, принимающих ТМП-СМК, у 25–40% пациентов, принимающих дапсон, и у 2–4% пациентов, принимающих аэрозоль пентамидина (*N Engl J Med* 1995; 332:693). Если побочные эффекты ТМП-СМК не представляют угрозу для жизни, антимикробную профилактику продолжают (при условии переносимости пациентом). Пациенты, у которых развивались побочные эффекты ТМП-СМК в прошлом, должны попробовать начать принимать его снова, возможно, после проведения десенсибилизации (см. стр. 387–388). Тактика постепенного увеличения дозы препарата снижает частоту сыпи и лихорадки примерно вдвое (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:337). Это говорит о том, что большинство побочных эффектов не являются аллергическими, в том числе опосредованными иммуноглобулином Е. Пациенты, принимающие дапсон, должны быть обследованы на дефицит Г-6-ФД, если относятся к группе риска. Пириметамин/сульфадоксин (*Фанзидар*) применяется редко из-за риска развития тяжелых реакций гиперчувствительности.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. Пациенты, у которых количество лимфоцитов CD4 в течение не менее 3 месяцев выше 200 мкл^{-1} , могут без ущерба для здоровья прекратить как первичную (AI) (*N Engl J Med* 1999; 340:1301; *Lancet* 1999; 353:1293; *Lancet* 1999; 353:201; *J Infect Dis* 2000; 181:1635), так и вторичную профилактику ПП (BII) (*N Engl J Med* 2001; 344:159; *N Engl J Med* 2001; 344:168). При падении количества лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл^{-1} профилактический прием препаратов следует возобновить (AIII). При проведении метаанализа результатов 14 контролируемых исследований, в которых изучались, в том числе, последствия прекращения профилактики ПП, было обнаружено, что риск заболевания у продолжавших и прекративших профилактику ПП пациентов с количеством лимфоцитов CD4 выше 200 мкл^{-1} практически одинаков (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1901). Заболеваемость составила 19,1 против 18,2 случаев ПП на 1000 пациенто-лет для первичной профилактики и 43,5 против 41,9 случаев на 1000 пациенто-лет для вторичной профилактики. Частота побочных реакций составила 34,5 против 8,6 случаев на 1000 пациенто-лет, что говорит в пользу прекращения ПП. В отношении вторичной профилактики — анализ 96 историй болезни пациентов, средний период наблюдения за которыми составил 42 месяца, не выявил риска ПП (*AIDS* 2004; 18:2047). Из последних публикаций: среди 78 пациентов, за которыми велось наблюдение в течение 40 месяцев (в среднем), не было ни одного случая ПП (*AIDS* 2004; 18:2047).

РИСК ЗАРАЖЕНИЯ. Некоторые специалисты рекомендуют избегать длительных тесных контактов восприимчивых пациентов с больными ПП, подразумевая совместное проживание (*N Engl J Med* 2000; 342:1416; *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:167; *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1713). Данная рекомендация не подтверждается результатами последних исследований (*JAMA* 2001; 286:2450).

ФАКТОРЫ РИСКА (*MMWR* 1998; 47:[RR-20]). Положительный результат туберкулиновой пробы (уплотнение ≥ 5 мм) при отсутствии противотуберкулезной профилактики или лечения в прошлом (AI), недавний контакт с больным активной формой туберкулеза (AII), выздоровление от туберкулеза при отсутствии адекватного лечения (AII) (*MMWR* 2000; 49[RR-6]). Вероятность активной формы туберкулеза у пациентов с положительной туберкулиновой пробой увеличивается в 7–80 раз при сочетанной ВИЧ-инфекции (*Lancet* 2000; 356:470; *MMWR* 2000; 49[RR-6]). Активная форма туберкулеза, по-видимому, ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 19:361; *BMJ* 1995; 311:1468; *J Infect Dis* 2004; 190:869). ВИЧ-инфицированные, находящиеся в тесном контакте с больными активной формой туберкулеза, должны быть обследованы на активный туберкулез и получать лечение от латентного туберкулеза независимо от результатов туберкулиновой пробы.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ. По данным Кокрановского обзора по профилактике туберкулеза у больных СПИДом, отношение шансов развития активной формы туберкулеза у получавших и не получавших профилактику пациентов с положительной туберкулиновой пробой составляет 0,38. Были проанализированы результаты 11 клинических исследований, включавших 8130 пациентов. Показатели эффективности различных режимов профилактики были сопоставимы (*Cochrane Database Syst Rev* 2004, CD000171).

СХЕМЫ ВЫБОРА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, СОБЛЮДАЮЩИХ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ И С БОЛЬШОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ СПОСОБНЫХ ПРОЙТИ ПОЛНЫЙ 9-МЕСЯЧНЫЙ КУРС ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ (*MMWR* 2000; 49[RR-6]; *MMWR* 2001; 50:773)

- Изониазид 300 мг + пиридоксин 50 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 9 месяцев (AI) *или*
- Изониазид 900 мг + пиридоксин 100 мг внутрь 2 раза в неделю в течение 9 месяцев (BII).

СХЕМЫ ВЫБОРА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, НЕ ПРИНИМАЮЩИХ ИП ИЛИ ННИОТ, КОТОРЫЕ ВЯРД ЛИ СМОГУТ ЗАВЕРШИТЬ ПОЛНЫЙ 9-МЕСЯЧНЫЙ КУРС ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИЗОНИАЗИДОМ

- Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки + пиразинамид 15–20 мг/кг 1 раз в сутки в течение 2 месяцев (AI). О применении рифамицинов на фоне ВААРТ см. стр. 347, 348, 448. Комбинации рифампицина или рифабутина с пиразинамидом часто вызывают лекарственный гепатит у не инфицированных ВИЧ пациентов, поэтому на фоне их приема необходимо часто определять лабораторные показатели функции печени (см. ниже).
- **Альтернативная схема:** рифампицин 600 мг/день в течение 4 месяцев (BII). Нет опыта применения у ВИЧ-инфицированных; опасность развития резистентности к рифампицину.

ПОСЛЕ КОНТАКТА СО ШТАММОМ *M. TUBERCULOSIS*, УСТОЙЧИВЫМ К ИЗОНИАЗИДУ: рифампицин + пиразинамид в течение 2 месяцев (в указанных выше дозах) (AI). Альтернативные схемы: рифабутин + пиразинамид (в указанных выше дозах в течение 2 месяцев) (BIII); рифабутин

300 мг/сут внутрь в течение 4 месяцев (CIII). См. ниже указания о необходимости частого определения лабораторных показателей функции печени на фоне приема этих препаратов, а также рекомендации по применению рифамицинов на фоне ВААПТ (см. стр. 347, 348, 448).

ПОСЛЕ КОНТАКТА СО ШТАММОМ *M. TUBERCULOSIS*, УСТОЙЧИВЫМ К ИЗОНИАЗИДУ И РИФАМИЦИНУ назначаются два препарата, к которым такой штамм предположительно чувствителен: этамбутол + пиразинамид или левофлоксацин + пиразинамид. Левофлоксацин применяется в дозе 500 мг два раза в сутки (*Arch Chest Dis* 2002; 57:39). Моксифлоксацин также обладает хорошей активностью против микобактерий (*Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:85).

БЕРЕМЕННОСТЬ: назначать схемы с изониазидом.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПРИНИМАЮЩИМИ ПИРАЗИНАМИД И РИФАМПИЦИН (РИФАБУТИН). Среди пациентов, получавших двухмесячный курс пиразинамида и рифампицина, было зарегистрировано 40 случаев развития тяжелого лекарственного гепатита, из которых 7 закончились летальным исходом (*MMWR* 2001; 50:733; *MMWR* 2002; 51:998; *Am Rev Respir Crit Care Med* 2001; 164:1319). Нет данных о том, чтобы у кого-либо из этих пациентов была ВИЧ-инфекция или сопутствующий активный вирусный гепатит; у 3 пациентов в анамнезе были нарушения функции печени на фоне приема изониазида. Последующий анализ данных этого исследования показал, что только у 15 из 721 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших комбинацию рифампицина и пиразинамида, активность АЛТ была выше 250 ЕД/л. Это показатель был приблизительно таким же, как в группе пациентов, получавших изониазид (12 из 745). Отсюда был сделан вывод, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих комбинацию рифампицина и пиразинамида, лекарственный гепатит развивается редко (*Clin Infect Dis* 2004; 39:561). Как следствие, эта схема противотуберкулезной профилактики остается схемой выбора для ВИЧ-инфицированных пациентов, которые, скорее всего, не смогут пройти полный 9-месячный курс противотуберкулезной профилактики изониазидом, при условии отсутствия каких-либо нарушений функции печени на фоне приема изониазида в прошлом. Пациента следует осматривать до начала профилактического курса, затем через 2, 4, 6 и 8 недель; уровень билирубина и активность АЛТ измеряют до начала профилактического приема препаратов, затем через 2, 4 и 6 недель. Если уровень активности АЛТ в 5 раз превышает верхнюю границу нормы, профилактический прием препаратов у пациентов, не имеющих симптомов туберкулеза, следует прекратить, как и при любом повышении активности АЛТ при развитии симптомов гепатита (*MMWR* 2002; 51:998). О случаях тяжелого нарушения функции печени на фоне этой схемы следует сообщать в CDC по телефону 404-639-8116.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПРИНИМАЮЩИМИ ИЗОНИАЗИД. Ежемесячные врачебные осмотры. Определение уровня билирубина, активности АЛТ, АСТ и общий анализ крови при первичном обследовании, через 3 месяца от начала противотуберкулезной профилактики и по показаниям. Необходимо активно опрашивать пациента о симптомах гепатита: желтухе, темной моче, тошноте, рвоте, болях в животе и лихорадке, продолжающейся более 3 дней. Изониазид отменяют, если уровень активности АЛТ в 5 раз превышает верхнюю границу нормы при отсутствии симптомов гепатита или

если уровень активности АЛТ в 3 раза превышает верхнюю границу нормы при развитии симптомов гепатита.

Toxoplasma gondii

ФАКТОРЫ РИСКА: количество лимфоцитов CD4 $<100 \text{ мкл}^{-1}$ плюс наличие антител класса IgG к *T. gondii*. До появления ВААПТ ежегодная заболеваемость токсоплазменным энцефалитом среди пациентов с низким количеством лимфоцитов CD4, не получавших антимикробную профилактику, составляла 33% (*J Infect Dis* 1996; 173:91; *Clin Infect Dis* 2001; 33:1747).

СХЕМА ВЫБОРА: ТМП-СМК 160/800 мг ежедневно (AII)

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СХЕМЫ:

- ТМП-СМК 80/400 мг ежедневно (BIII)
- Дапсон 50 мг внутрь ежедневно + пириметамин 50 мг 1 раз в неделю + лейковорин 25 мг 1 раз в неделю (BI)
- Дапсон 200 мг внутрь 1 раз в неделю + пириметамин 75 мг внутрь 1 раз в неделю + лейковорин 25 мг внутрь 1 раз в неделю
- Атоваквон 1500 мг ежедневно $\pm$ пириметамин 25 мг ежедневно + лейковорин 10 мг ежедневно (CIII)

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. Безопасность прекращения первичной и вторичной профилактики токсоплазмоза после восстановления числа клеток иммунной системы подтверждается результатами исследований (*Lancet* 2000; 355:2217; *J Infect Dis* 2000; 181:1635; *AIDS* 1999; 13:1647; *AIDS* 2000; 14:383; *Ann Intern Med* 2002; 137:239).

- **Первичная профилактика:** отменить антимикробную профилактику, если у пациента более трех месяцев количество лимфоцитов CD4 стабильно превышает 200 мкл^{-1} (AI); возобновить при падении количества лимфоцитов CD4 $<100\text{--}200 \text{ мкл}^{-1}$ (AIII).
- **Поддерживающая терапия:** отменить прием препаратов, если у пациента количество лимфоцитов CD4 стабильно превышает 200 мкл^{-1} в течение ≥ 6 месяцев, при условии завершения полного курса начальной терапии продолжительностью ≥ 6 недель и отсутствии симптомов токсоплазмоза (CIII). Некоторые специалисты рекомендуют при принятии решения о прекращении профилактики учитывать результаты МРТ. При снижении количества лимфоцитов CD4 до величины $<200 \text{ мкл}^{-1}$ профилактический прием препаратов следует возобновить (AIII).

Комплекс M. avium

ФАКТОРЫ РИСКА: Количество лимфоцитов CD4 $<50 \text{ мкл}^{-1}$. Заболеваемость МАК-инфекцией среди пациентов с количеством лимфоцитов CD4 $<50 \text{ мкл}^{-1}$, не получающих ВААПТ или химиопрофилактику, составляет 20–40% (*J Infect Dis* 1997; 176:126; *Clin Infect Dis* 1993; 17:7).

СХЕМА ВЫБОРА: кларитромицин 500 мг внутрь 2 раза в сутки (AI) или азитромицин 1200 мг 1 раз в неделю внутрь (AI). Примечание: врачи следуют рекомендациям по проведению антимикробной профилактики МАК-инфекции только в 50% случаев; рекомендации по профилактике ПП выполняются в 80% случаев (*N Engl J Med* 2000; 342:1416).

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СХЕМЫ: рифабутин 300 мг/сут внутрь (BI) или азитромицин 1200 мг 1 раз в неделю плюс рифабутин 300 мг/сут (CI) (см. дозы рифабутина при одновременном приеме с ИП или ННИОТ на стр. 448). Следует соблюдать осторожность при назначении рифабутина в сочетании с кларитромицином из-за взаимодействия этих препаратов, приводящего к снижению уровня кларитромицина (*J Infect Dis* 2000; 181:1289).

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. Можно отменить первичную и вторичную профилактику МАК-инфекции после восстановления числа клеток иммунной системы без ущерба для пациента (CII) (*N Engl J Med* 1998; 338:853; *N Engl J Med* 2000; 342:1085; *Ann Intern Med* 2000; 133:493; *J Infect Dis* 1998; 178:1446; *HIV Med* 2004; 5:278).

- **Первичная профилактика:** отменить профилактический прием препаратов, если у пациента более трех месяцев количество лимфоцитов CD4 стабильно превышает 100 мкл⁻¹ (AI); возобновить при падении количества лимфоцитов CD4 до величины <100 мкл⁻¹ (AIII). В ходе исследования, в котором проводилось наблюдение за самой большой группой пациентов (592 человека) в течение наиболее длительного времени (в среднем 2,5 года), был зарегистрирован только один случай МАК-бактериемии после прекращения первичной профилактики (*Clin Infect Dis* 2005; 41:549).
- **Поддерживающая терапия:** отменить прием препаратов, если у пациента количество лимфоцитов CD4 стабильно превышает 100 мкл⁻¹ в течение >6 месяцев, при условии завершения полного годового курса начальной терапии и отсутствии симптомов МАК-инфекции (CIII). Некоторые специалисты рекомендуют перед принятием решения о прекращении терапии выполнить посев крови на МАК-инфекцию несмотря на отсутствие симптомов. Возобновить профилактику при снижении количества лимфоцитов CD4 до величины <100 мкл⁻¹ (AIII).

Вирус varicella-zoster

ФАКТОР РИСКА (ПЕРВИЧНАЯ ИНФЕКЦИЯ): тесный контакт с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем при отсутствии антител к VZV или при отсутствии в анамнезе симптомов первичной или вторичной инфекции, вызванной вирусом *varicella-zoster* (если нет результатов серологических тестов).

СХЕМА ВЫБОРА: иммуноглобулин, обогащенный антителами к вирусу *varicella-zoster*, 625 ЕД пациентам с массой тела >40 кг и 500 ЕД пациентам с массой тела <40 кг внутримышечно не позже 96 часов после контакта, лучше не позже 48 часов (AIII).

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ СХЕМА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ. Профилактика ацикловиром была рекомендована в Руководстве USPHS/IDSA 1995 года, но из обновленной версии 1999 года эта рекомендация была удалена по причине отсутствия клинических данных в поддержку эффективности.

Вакцинопрофилактика

Таблица 3.2. Рекомендации по вакцинации ВИЧ-инфицированных

Вакцины	ВИЧ-инфицированные
Гепатит А	Рекомендуется
Гепатит В	Рекомендуется
Грипп	
<i>FluMist</i>	Противопоказана
В/м	Рекомендуется
Живая ослабленная	Противопоказана
MMR/MR/M/R*	Противопоказана
Менингококковая вакцина	Применяется по показаниям
Пневмококковая вакцина	Рекомендуется при кол-ве CD4 >200 мкл ⁻¹
Вакцина против столбняка и дифтерии	Рекомендуется
Вакцина против ветряной оспы (<i>Varivax</i>)	Противопоказана
Вакцина против оспы	Противопоказана

* MMR = вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи; MR = вакцина против кори и краснухи; M = вакцина против кори; R = вакцина против краснухи

S. pneumoniae

ФАКТОР РИСКА: ВИЧ-инфекция. ВИЧ-инфицированные в 50–100 раз чаще болеют инвазивной пневмококковой инфекцией, чем население в целом (*Ann Intern Med* 2000; 132:182; *J Infect Dis* 1996; 173:857; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:35; *AM J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2063).

ВАКЦИНА ВЫБОРА. *Пневмовакс (Pneumovax)* 0,5 мл внутримышечно однократно (количество лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ — BII; количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ — CIII).

РЕВАКЦИНАЦИЯ. При увеличении количества лимфоцитов CD4 до >200 мкл⁻¹, если вакцинация была проведена при количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ (CIII) (*MMWR* 1999; [RR-10]:16). Ревакцинировать рекомендуется каждые 3–5 лет (*N Engl J Med* 2000; 342:1416), хотя доказательства эффективности ревакцинации не получено.

ДРУГИЕ ВАКЦИНЫ. 7-валентная протеин-конъюгированная пневмококковая вакцина, одобренная FDA в марте 2000 года рекомендована для применения только у детей. Исследование применения этой вакцины у взрослых не выявило преимуществ по сравнению с Пневмоваксом с точки зрения антительного ответа (*Vaccine* 2001; 20:545).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ. Результаты исследований применения пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных противоречивы. В отчете CDC говорится об эффективности в 49% случаев (*Arch Intern Med* 2000; 160:2633), однако другие исследователи сообщают о невысокой эффективности вакцинации пациентов с иммунодефицитом (*N Engl J Med* 1986; 315:1318; *JAMA* 1993; 270:1826), а в ходе контролируемого исследования, проведенного в Уганде, было обнаружено повышение частоты

пневмококковых заболеваний у вакцинированных пациентов (*Lancet* 2000; 355:2106). У пациентов с хорошим ответом на ВААПТ также наблюдается хороший серологический ответ на введение вакцины *Пневмовакс* (*Vaccine* 2006; 24:2563). Результаты долгосрочного наблюдения показывают, что в группе вакцинированных *Пневмоваксом* общая заболеваемость пневмониями (любой этиологии) выше в 1,6 раза, но вместе с этим было зарегистрировано парадоксальное увеличение продолжительности жизни в этой группе (*AIDS* 2004; 18:1210). В другой публикации о проведенном в Уганде исследовании указывается, что *Пневмовакс* обладает низкой антигенной активностью (*J Infect Dis* 2004; 190:707). Учитывая противоречивые данные об эффективности *Пневмовакса* и отсутствие очевидных побочных эффектов от вакцинации, Экспертная комиссия по составлению рекомендаций по профилактике и лечению оппортунистических инфекций продолжает рекомендовать применение этой вакцины, но приоритет этой рекомендации снижен (CIII), и показатели вакцинопрофилактики *Пневмоваксом* более не должны использоваться для оценки качества оказания медицинской помощи (*Clin Infect Dis* 2000; 30:51).

Гепатит В

ФАКТОРЫ РИСКА: отсутствие антител к HBcAg или HBsAg.

ВАКЦИНА ВЫБОРА: *Recombivax HB* 10 мкг внутримышечно х 3 раза (по схеме «0–1–6 месяцев») (BII) или *Engerix-B* 20 мкг внутримышечно х 3 раза (BII).

Грипп

ГРУППА РИСКА. Все пациенты ежегодно.

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

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СХЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ. Хотя экспертная комиссия по составлению рекомендаций по профилактике и лечению оппортунистических инфекций рекомендует применять амантадин 100 мг внутрь два раза в сутки (CIII) или ремантадин 100 мг внутрь два раза в сутки (CIII), эти препараты не следует назначать для профилактики, поскольку в 2005–2006 годах более 90% штаммов вируса гриппа были к ним резистентны (*JAMA* 2006; 295:891). Занамивир (*Реленца*, 10 мг в сутки, ингаляция) и осельтамивир (*Тамифлю*, 75 мг/сут) активны в отношении большинства штаммов вируса гриппа типа В и штаммов типа А, и одобрены FDA для профилактики и лечения гриппа.

Гепатит А

ГРУППЫ РИСКА: 1) МСМ, 2) потребители наркотиков (инъекционных и неинъекционных), 3) лица с хроническими заболеваниями печени, в том числе хроническими гепатитами В и С (*MMWR* 2002; 51[RR-6]:61). Восприимчивость определяется полным отсутствием антител к ВГА любого класса, она есть у 33% взрослых американцев. Некоторые специалисты рекомендуют проводить вакцинопрофилактику всем восприимчивым лицам (у которых получен отрицательный результат полного серологического обследования на антитела к ВГА).

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

**Не рекомендуются для большинства пациентов;
могут применяться в отдельных случаях**

Гистоплазмоз

ФАКТОРЫ РИСКА: количество лимфоцитов CD4 $<100 \text{ мкл}^{-1}$ плюс проживание на эндемичной территории. Заболеваемость гистоплазмозом составляет 2–5% среди не получающих ВААРТ больных СПИДом, которые проживают на Среднем Западе и в Пуэрто-Рико (*Clin Infect Dis* 2000; 30:S5).

РЕКОМЕНДАЦИЯ. Можно назначить первичную профилактику при количестве лимфоцитов CD4 $<100 \text{ мкл}^{-1}$, проживании на эндемичной территории, наличии профессионального или другого особого риска.

СХЕМА ВЫБОРА: итраконазол 200 мг/сут внутрь (AI). В качестве альтернативной схемы применяется амфотерицин В 1 мг/кг 1 раз в неделю (AI).

Кокцидиоидомикоз

ФАКТОР РИСКА: количество лимфоцитов CD4 $<250 \text{ мкл}^{-1}$ (*J Infect Dis* 2000; 181:1428) плюс пребывание на эндемичной территории (Юго-Восток США). В эндемичных районах ежегодная заболеваемость больных СПИДом, не получающих терапии, составляет около 4%; ежегодная заболеваемость больных ВИЧ-инфекцией не в стадии СПИДа — 0,2%; ежегодная заболеваемость населения в целом — 0,015% (*J Infect Dis* 2000; 181:1428).

РЕКОМЕНДАЦИЯ. Первичная профилактика не рекомендуется.

4. Антиретровирусная терапия

Рекомендации по антиретровирусной терапии

Составлены на основании клинических стандартов Министерства здравоохранения и социальных служб (DHHS) от 10 октября 2006 года (<http://www.aidsinfo.nih.gov>) и Американского отделения Международного общества борьбы со СПИДом (IAS-USA) (*JAMA* 2006; 296:827).

Цели терапии

КЛИНИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ: увеличить продолжительность жизни больных и улучшить качество жизни.

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

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

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ: уменьшить число случаев передачи ВИЧ.

Показания к терапии (см. таблицу 4.3 (клинические стандарты DHHS), таблицу 4.4 (клинические стандарты IAS-USA) и таблицу 4.5 (клинические стандарты ВОЗ))

При решении вопроса о начале терапии учитывают количество лимфоцитов CD4, клиническую симптоматику и уровень вирусной нагрузки. Предполагается, что пациент хочет начать терапию и готов к этому, а также осознает чрезвычайную важность соблюдения режима приема препаратов.

Согласно клиническим стандартам, при решении вопроса о начале терапии необходимо в первую очередь учитывать количество лимфоцитов CD4 — это наиболее важный показатель. Во всех клинических стандартах количество лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл⁻¹ является абсолютным показанием к началу терапии; это пороговое значение было установлено на основании достаточного количества данных ретроспективных когортных исследований. В большинстве клинических стандартов рекомендуется предлагать ВААРТ пациентам с количеством лимфоцитов CD4 от 200 мкл⁻¹ до 350 мкл⁻¹. Результаты исследований такого подхода дают противоречивые результаты (*JAMA* 2001; 286:2560; *JAMA* 2001; 286:2568; *AIDS* 2002; 16:1371; *Ann Intern Med* 2003; 138:620; *AIDS* 2001; 15:2551; *J Infect*

Dis 2004; 190:1043; *Lancet* 2002; 360:119; *Lancet* 2003; 362:679; *AIDS* 2002; 16:2455; *JAMA* 2001; 286:2568).

При решении вопроса о начале терапии при количестве лимфоцитов 200–350 мкл⁻¹ учитывают величину вирусной нагрузки, динамику показателей количества лимфоцитов CD4, возраст пациента, близость количества лимфоцитов CD4 к величине 200 мкл⁻¹, готовность пациента начать терапию (т. е. вероятность соблюдения режима терапии), принадлежность к группам высокого риска передачи ВИЧ (например, ПИН). (На сайте www.art-cohort-collaboration.org можно воспользоваться специальной программой-калькулятором, позволяющей рассчитать величину риска прогрессирования заболевания и наступления смерти; эта программа была разработана на основе анализа данных 13 когортных исследований, то есть данных более чем 9000 получавших начальную схему ВААРТ пациентов.) Основные разногласия вызывает вопрос о том, следует ли начинать терапию пациентам с количеством лимфоцитов, превышающим пороговую величину 350 мкл⁻¹. Аргументы в пользу раннего начала терапии: 1) в модельных исследованиях были установлены долгосрочные клинические и экономические преимущества (*AIDS* 2003; 17:1863; *Lancet* 2003; 360:119; *J Infect Dis* 2004; 190:1046); 2) исследования показали, что следование текущим клиническим стандартам ведет к относительно позднему началу терапии (среднее количество лимфоцитов CD4 у ранее не получавших АРТ пациентов во многих исследованиях составляет 190–250 мкл⁻¹; *AIDS* 2006; 20:2051; клинические стандарты DHHS 2006 года); 3) возможно, раннее начало терапии будет способствовать уменьшению распространения ВИЧ; 4) современные схемы АРТ обладают более мощным антиретровирусным действием, у них более удобный режим приема и они менее токсичны по сравнению с применявшимися ранее.

Аргументы против раннего начала терапии: 1) установлено, что отдаленные токсические эффекты терапии трудно предсказать; 2) риск развития резистентности; 3) существенное увеличение затрат на медицинскую помощь ВИЧ-инфицированным (*Med Care* 2006; 44:990); 4) отсутствие достоверных клинических данных, однозначно указывающих на целесообразность раннего начала терапии; 5) отсутствие клинических стандартов, предложенных любой заслуживающей доверия организацией, в которых одобрялась бы эта стратегия. Риск прогрессирования ВИЧ-инфекции и наступления смерти по мере снижения количества лимфоцитов CD4 непрерывно увеличивается, и решения относительно терапии следует принимать индивидуально для каждого пациента.

Величины риска наступления стадии СПИДа или смерти в течение ближайших трех лет у не получающих ВААРТ пациентов приведены в таблице 4.1, а у получающих ВААРТ — в таблице 4.2.

Таблица 4.1. Вероятность развития ОИ, включенной в диагностические критерии СПИДа, в течение ближайших трех лет у пациентов, не получающих АРТ, на основании начальных показателей количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки. Данные взяты из MACS (многоцентрового когортного исследования СПИДа) (*Ann Intern Med* 1997; 126:946; дополнено и исправлено в июне 2002 А. Муньозом [А. Muñoz])

Вирусная нагрузка (ОТ-ПЦР)*, копий/мл	Доля пациентов, у которых развились ОИ, %			
Количество лимфоцитов CD4 <200 мкл ⁻¹	N	3 года	6 лет	9 лет
7 000–20 000	7	14	29	64
20 000–55 000	20	50	75	90
>55 000	70	84	98	100
Количество лимфоцитов CD4 201–350 мкл ⁻¹	N	3 года	6 лет	9 лет
1 500–7 000	27	0	20	37
7 000–20 000	44	7	44	66
20 000–55 000	53	36	72	85
>55 000	104	64	89	93
Количество лимфоцитов CD4 >350 мкл ⁻¹	N	3 года	6 лет	9 лет
<1 500	119	2	6	13
1 500–7 000	227	2	16	30
7 000–20 000	342	7	30	54
20 000–55 000	323	15	51	74
>55 000	262	40	72	85

* Уровни РНК ВИЧ в плазме (копии/мл), измеренные методом ОТ-ПЦР.

Таблица 4.2. Риск развития ОИ, входящей в определение СПИДа, или смерти в течение ближайших трех лет в зависимости от начальных показателей количества лимфоцитов и вирусной нагрузки у пациентов, получающих ВААРТ*

Количество лимфоцитов CD4	Вирусная нагрузка ≤100 000 копий/мл	Вирусная нагрузка >100 000 копий/мл
<50	16%	20%
50–99	12%	16%
100–199	9%	12%
200–349	5%	6%
>350	3%	4%

* Величины риска были определены на основании данных наблюдений за 40 000 пациентов; указанные величины риска относятся к пациентам, чей возраст менее <50 лет, у которых стадия заболевания А или В по классификации CDC, не употребляющим инъекционные наркотики. При количестве лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹ и вирусной нагрузке >100 000 копий/мл возраст >50 лет увеличивает риск с 20% до 27%, а принадлежность к ПИН — до 30% (www.art-cohort-collaboration.org; обновлено 15 ноября 2006 года).

Когда начинать антиретровирусную терапию

КЛИНИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ DHHS

Таблица 4.3. Показания к началу антиретровирусной терапии: клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 г. (<http://www.aidsinfo.nih.gov>)

Клиническая категория	Количество лимфоцитов CD4	Уровень РНК ВИЧ в плазме	Рекомендации
Симптоматическое течение (СПИД или тяжелое симптоматическое течение ВИЧ-инфекции)*	Любое значение	Любое значение	Начать АРТ (абсолютное показание)
Бессимптомное течение	<200 мкл ⁻¹	Любое значение	Начать АРТ (абсолютное показание)
Бессимптомное течение	200–350 мкл ⁻¹	Любое значение	Пациенту следует предложить начать АРТ: разногласия вызывает вопрос о необходимости лечения пациентов с вирусной нагрузкой <20 000 копий/мл из-за низкой вероятности наступления стадии СПИДа в течение ближайших трех лет (см. таблицу 4.1)
Бессимптомное течение	>350 мкл ⁻¹	≥100 000 копий/мл	Большинство специалистов предпочтут отложить АРТ. Однако вирусная нагрузка >100 000 копий/мл служит основанием для рассмотрения вопроса о начале АРТ.

* Лихорадка неясного генеза или диарея >2–4 нед., молочница или необъяснимая потеря веса >10% от исходного.

КЛИНИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ IAS-USA

Таблица 4.4. Показания к началу антиретровирусной терапии: клинические стандарты IAS-USA 2006 г. (JAMA 2006; 296:827)

Стадия заболевания	Рекомендации
Симптоматическая ВИЧ-инфекция	Рекомендуется начать АРТ (абсолютное показание)
Бессимптомное течение:	
CD4 <200 мкл ⁻¹	Рекомендуется начать АРТ (абсолютное показание)
CD4 200–350 мкл ⁻¹	Рассмотреть вопрос о начале терапии, особенно если количество лимфоцитов CD4 близко к величине 200 мкл ⁻¹ , или вирусная нагрузка >100 000 копий/мл, или наблюдается быстрый темп снижения количества лимфоцитов CD4 (>100 мкл ⁻¹ в год)
CD4 350–500 мкл ⁻¹	Рассмотреть вопрос о начале терапии, если вирусная нагрузка >100 000 копий/мл или наблюдается быстрый темп снижения количества лимфоцитов CD4 (>100 мкл ⁻¹ в год)
CD4 >500 мкл ⁻¹	АРТ не рекомендуется

КЛИНИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ ВОЗ

«Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов». ВОЗ, декабрь 2003 г. (предварительная версия, http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/WHO_ARV_Guidelines_Update.pdf)

Показания к началу антиретровирусной терапии разделены на две категории в зависимости от того, есть ли возможность определить количество лимфоцитов CD4. При невозможности определения количества лимфоцитов CD4 измеряют общее количество лимфоцитов, хотя этот показатель считается «менее надежным». Пороговой величиной для начала терапии служит количество лимфоцитов CD4 200 мкл¹ независимо от наличия симптомов.

Таблица 4.5. Показания к началу антиретровирусной терапии: клинические стандарты ВОЗ 2006 года
(www.who.int/hiv/pub/guidelines/arvguidelines2006.pdf)

Стадия ВОЗ*	Определение кол-ва лимфоцитов CD4 невозможно	Определение кол-ва лимфоцитов CD4 возможно [†]
I или II	Отложить АРТ	АРТ при кол-ве CD4 <200 мкл ¹
III	АРТ	Решать вопрос индивидуально для каждого пациента, если кол-во CD4 200–350 мкл ^{1‡}
IV	АРТ	АРТ независимо от кол-ва лимфоцитов CD4

* Клинические стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ

- Клиническая стадия I: бессимптомное течение или ПГЛ, повседневная физическая активность не ограничена.
- Клиническая стадия II: потеря веса <10% от исходного, минимальные поражения кожи и слизистых, обострение опоясывающего лишая <5 лет назад, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей и/или симптоматическое течение, не снижающее уровень повседневной физической активности;
- Клиническая стадия III: потеря веса >10% от исходного, продолжающаяся более месяца диарея неясного генеза, продолжающаяся более месяца лихорадка неясного генеза, кандидозный стоматит (молочница), волосяная лейкоплакия слизистой полости рта, туберкулез легких, развившийся в течение года, предшествовавшего осмотру, или тяжелая бактериальная инфекция и/или 3-й уровень функциональных возможностей: в течение месяца, предшествовавшего осмотру, пациент проводил в постели менее 50% дневного времени;
- Клиническая стадия IV: СПИД согласно диагностическим критериям CDC и/или 4-й уровень функциональных возможностей: в течение месяца, предшествовавшего осмотру, пациент проводил в постели более 50% дневного времени.

[†] Критерий «общее количество лимфоцитов ≤1200 мкл¹» применяется только у пациентов с умеренными симптомами ВИЧ-инфекции. Он не является аргументом в пользу начала терапии у пациентов с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции.

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

Выбор комбинации препаратов для начальной терапии

ВЫБОР СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ. Ниже приведены схемы выбора для начальной терапии согласно клиническим стандартам DHHS (таблица 4.6), IAS-USA (таблица 4.7) и ВОЗ (таблица 4.8) (см. стр. 71–72). Рекомендуется проводить тесты на резистентность вируса перед тем, как назначить лечение пациенту с хронической ВИЧ-инфекцией. Желательно проводить эти тесты как можно скорее после выявления ВИЧ-инфекции, поскольку переданные в процессе инфицирования мутации резистентности хоть и сохраняются в течение некоторого времени в популяции вируса в организме, однако со временем доля мутантных штаммов обычно уменьшается и они перестают обнаруживаться стандартными методами генотипирования. Длительность персистирования той или иной мутации зависит от индивидуальных особенностей и от самой мутации, например, MPAT и мутации резистентности к ННИОТ обычно сохраняются в течение длительного времени, в отличие от быстро исчезающей мутации 184V. При выборе начальной схемы АРТ необходимо учитывать результаты тестов на резистентность, однако следует подчеркнуть, что генотипирование

лишь отвечает на вопрос, какие препараты не следует включать в схему АРТ, поскольку у вируса есть соответствующие мутации резистентности. Отсутствие выявленных мутаций резистентности к любому АРВ препарату не гарантирует, что вирус чувствителен к этому препарату, поскольку при использовании стандартных методов генотипирования резистентные штаммы, составляющие менее 20% общей популяции вируса, не обнаруживаются. Технология обнаружения мутаций резистентности у составляющих меньшинство штаммов ВИЧ уже разработана, но соответствующие диагностические тест-системы еще не выпущены на рынок лабораторного оборудования (*J Infect Dis* 2005; 192:24). При выборе схемы начальной терапии следует учитывать также другие факторы, например, наличие беременности (см. стр. 133), туберкулеза (см. стр. 440), сочетанной инфекции вирусом гепатита В (см. стр. 490), а также инфицирование вирусом ВИЧ-2 (см. стр. 6–7).

Таблица 4.6. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии: клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 г.
(<http://www.aidsinfo.nih.gov>)

Выберите один компонент из столбца А и один компонент из столбца В				
	Столбец А			Столбец В
	Препараты класса ННИОТ или ИП (в алфавитном порядке)			Комбинация двух ННИОТ (в алфавитном порядке)
Препараты и комбинации выбора	ННИОТ: EFV*	ИП: ATV/r FPV/r 2 p/сут LPV/r 2 p/сут		TDF/FTC AZT/3TC
Альтернативные	NVP**	ATV (без усиления RTV) FPV (без усиления RTV) FPV/r 1 p/сут LPV/r 1 p/сут	+	ABC/3TC ddl/3TC

* Не применять во время беременности и у женщин, способных забеременеть.

** Не назначать женщинам с исходным количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ и мужчинам с исходным количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл⁻¹.

ДРУГИЕ ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ

- AZT/3TC/ABC: в случаях, когда неприменимы схемы с ИП или ННИОТ.
- SQV/r: в случаях, когда неприменимы альтернативные ИП и ННИОТ.
- d4T/3TC: в случаях, когда неприменимы альтернативные комбинации ННИОТ.

НЕ РЕКОМЕНДУЮТСЯ ДЛЯ НАЧАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

- ННИОТ: DLV
- ИП: DRV, IDV, IDV/r, RTV (в качестве единственного ИП), SQV (не усиленный ритонавиром), TPV
- Комбинации ННИОТ: TDF/ddl, AZT/d4T, ddl/d4T, ddC, схемы из трех ННИОТ, за исключением AZT/3TC/ABC и TDF/AZT/3TC.

Таблица 4.7. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии: клинические стандарты IAS-USA (JAMA 2006; 296:827)

<i>Выберите комбинацию двух НИОТ из первого столбца и ННИОТ или усиленный ритонавиром ИП из второго столбца</i>	
Комбинация двух НИОТ	ИП или ННИОТ
TDF/FTC	ННИОТ: EFV или NVP <i>или</i>
AZT/3TC	ИП/r: LPV/r, ATV/r, FPV/r или SQV/r
ABC/3TC	

Таблица 4.8. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии в условиях ограниченных ресурсов: клинические стандарты ВОЗ 2006 г. (www.who.int/hiv/pub/guidelines/arvguidelines2006)

Схемы выбора	(AZT или TDF) + (3TC или FTC) + (EFV или NVP)
Альтернативные	(ABC или d4T) + (3TC или FTC) + (EFV или NVP)
Схемы из трех НИОТ	- Показания: женщины с исходным количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹, вирусный гепатит, тяжелая реакция на невирапин или эфавиренз, ВИЧ-2-инфекция - Схемы: AZT/3TC/ABC или AZT/3TC/TDF
Не рекомендуются	Монотерапия или терапия комбинацией двух препаратов (за исключением ПКП и ППМР); применение комбинаций d4T/AZT, d4T/ddl, 3TC/FTC, TDF/3TC/ABC, TDF/3TC/ddl, TDF/ddl/ННИОТ

Таблица 4.9. Преимущества и недостатки отдельных АРВ препаратов и их комбинаций, применяемых в составе схем для начальной терапии

Препараты	Преимущества	Недостатки
2 НИОТ + 1 ИП или ИП, усиленный ритонавиром*		
Атазанавир + ритонавир	- Прием небольшого количества таблеток в сутки - Прием один раз в сутки - Оказывает минимальный эффект или не влияет на уровень липидов и резистентность к инсулину - Меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ - Атазанавир можно применять без усиления ритонавиром, если в схему не входят тенофовир или эфавиренз - При вирусологической неэффективности начальной схемы формируется минимальная резистентность к ИП	- Особые требования к режиму питания - Гипербилирубинемия/ желтуха - При одновременном применении с тенофовиром или эфавирензом AUC атазанавира уменьшается (применять ATV/r в дозе 300/100 мг 1 раз в сутки) - Возможно удлинение интервала QTc - Для всасывания необходима кислая среда (противопоказано одновременное применение ингибиторов протонной помпы, антацидов и H2-блокаторов) - Нет данных клинических исследований о применении во время беременности
Фосампренавир + ритонавир	- Возможен прием один раз в сутки (одобрен FDA для лечения пациентов, у которых не было вирусологической неэффективности схемы АРТ с ингибитором протеазы) - Нет зависимости от приема пищи - При вирусологической неэффективности не формируется резистентность к ИП - Фосампренавир можно применять без усиления ритонавиром - Согласно результатам исследования KLEAN, FPV/r близок по эффективности к LPV/r (при применении в схемах с двумя НИОТ)	- Перекрестная резистентность с DRV (мутация I50V) - Сыпь, тошнота - Побочный эффект, характерный для всех препаратов класса ИП — липодистрофия - Нет данных клинических исследований о применении во время беременности
Индаинавир + ритонавир*	- Накопленный за долгое время опыт применения свидетельствует о том, что данная комбинация практически всегда оказывает хороший противовирусный эффект - При усилении ритонавиром нет зависимости от приема пищи - Альтернативный препарат для применения во время беременности	- Нефролитиаз, кожные реакции, изменения волос - IDV/r: 400/400 мг 2 раза в сутки — плохая переносимость со стороны ЖКТ 800/100 мг 2 раза в сутки — увеличивается риск нефролитиаза
Лопинавир + ритонавир	- Есть комбинированные лекарственные формы - Высокая эффективность подтверждена исследованиями - При вирусной нагрузке >100 000 копий/мл столь же эффективен, как и при более низкой вирусной нагрузке - При вирусологической неэффективности начальной схемы формируется минимальная резистентность к ИП - Установлено, что противовирусный эффект LPV/r сохраняется в течение длительного времени - Для ранее не получавших АРТ пациентов FDA одобрен режим приема один раз в сутки - Можно назначать в комбинации с эфавирензом (схема без НИОТ) для сохранения возможности применения НИОТ в будущем (ACTG 5142) - В клинических стандартах DHHS рекомендуется применять во время беременности	- Тошнота, диарея - Больше случаев вирусологической неэффективности, чем при применении схем BAAPT с эфавирензом (ACTG 5142) - Побочный эффект, характерный для всех препаратов класса ИП — липодистрофия - Требуется усиление ритонавиром

* При приеме любых ИП, кроме атазанавира, развиваются общие побочные эффекты класса ИП (гиперлипидемия, резистентность к инсулину, синдром перераспределения жира). Включение в схему любых ИП сохраняет возможность использования ННИОТ в будущем. Все ИП, за исключением нелфинавира, усиливают ритонавиром для улучшения фармакокинетических свойств.

Таблица 4.9. Преимущества и недостатки отдельных АРВ препаратов и их комбинаций, применяемых в составе схем для начальной терапии (продолжение)

Препараты	Преимущества	Недостатки
2 НИОТ + 1 ИП или ИП, усиленный ритонавиром*		
Нелфинавир	- В целом хорошо переносится - Мутация D30N не дает перекрестной резистентности к ИП - Накоплен обширный опыт применения, указывающий на благоприятные фармакокинетические свойства и безопасность применения при беременности	- Диарея - Побочный эффект, характерный для всех препаратов класса ИП — липодистрофия - Противовирусная активность ниже, чем у ИП, усиленных ритонавиром (основной недостаток) - Противовирусный эффект ниже при вирусной нагрузке >100 000 копий/мл и/или низком количестве лимфоцитов CD4 - Всасывание улучшается при приеме с жирной пищей - Мутация L90M вызывает перекрестную резистентность к другим ИП - Плохо усиливается ритонавиром - Требуется прием 2 раза в сутки
Саквинавир (Инвираз) + ритонавир*	- Накоплен обширный опыт применения - Предварительные результаты исследования Gemini (через 24 недели наблюдения) показали, что этот препарат, возможно, не уступает по эффективности LPV/r	- Плохая переносимость со стороны ЖКТ - Побочный эффект, характерный для всех препаратов класса ИП — липодистрофия - Требуется усиление ритонавиром - Большинство опубликованных научных данных относится к препарату <i>Фортоваза</i>, который больше не выпускается.
2 НИОТ + ННИОТ		
Делавирдин	Увеличивает концентрации ИП	- Данных об эффективности очень мало - Прием 3 раза в сутки - Сыпь - Точечная мутация вызывает перекрестную резистентность ко всем препаратам этого класса
Эфавиренз	- Высокая противовирусная активность подтверждена исследованиями - При вирусной нагрузке >100 000 копий/мл столь же эффективен, как и при более низкой вирусной нагрузке - Есть комбинированный препарат с TDF/FTC - Одна таблетка в сутки - Можно применять одновременно с рифампицином - Установлено, что противовирусный эффект EFV сохраняется в течение длительного времени - В клинических исследованиях превосходил все препараты	- Неврологические и психические нарушения; сыпь - Противопоказан при беременности и при возможности наступления беременности - Точечная мутация вызывает перекрестную резистентность ко всем препаратам этого класса - Вступает в лекарственные взаимодействия с метадонном - Уменьшает концентрации ИП

* При приеме любых ИП, кроме атазанавира, развиваются общие побочные эффекты класса ИП (гиперлипидемия, резистентность к инсулину, синдром перераспределения жира). Включение в схему любых ИП сохраняет возможность использования ННИОТ в будущем. Все ИП, за исключением нелфинавира, усиливают ритонавиром для улучшения фармакокинетических свойств.

Таблица 4.9. Преимущества и недостатки отдельных АРВ препаратов и их комбинаций, применяемых в составе схем для начальной терапии (продолжение)

Препараты	Преимущества	Недостатки
2 НИОТ + НИОТ		
Невирепин	- Прием небольшого количества таблеток в сутки - Нет зависимости от приема пищи - Минимальные изменения уровней липидов - По эффективности сопоставим с эфавирензом - Наиболее дешевый «третий препарат»	- Гепатотоксичный препарат, вызывает лекарственный гепатит вплоть до некроза печени с летальным исходом, особенно если до начала лечения количество лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ (женщины) или >400 мкл⁻¹ (мужчины) - Часто вызывает сыпь вплоть до реакции гиперчувствительности, представляющей угрозу для жизни пациента - Точечная мутация вызывает перекрестную резистентность ко всем препаратам этого класса - Вступает в лекарственные взаимодействия с метадоном - Уменьшает концентрации ИП - Меньше данных клинических исследований, чем для эфавиренза
3 НИОТ		
AZT/3TC/ABC	- Накоплен обширный опыт применения - Прием небольшого количества таблеток (капсул) в сутки - Сохраняет возможность использования ИП и НИОТ в будущем - Лекарственные взаимодействия минимальны - Есть комбинированная лекарственная форма	- При любой вирусной нагрузке эффективность ниже, чем у схем ВААРТ с эфавирензом - Реакции гиперчувствительности к абакавиру - Побочные эффекты зидовудина (см. ниже) - Прием 2 раза в сутки
2 НИОТ (как компонент схемы ВААРТ)		
AZT/3TC или AZT/FTC	- Накоплен обширный опыт применения - Прием небольшого количества таблеток (капсул) в сутки - Есть комбинированная лекарственная форма (AZT/3TC) - Нет зависимости от приема и состава пищи - Мутация M184V замедляет формирование резистентности к зидовудину и увеличивает противовирусный эффект зидовудина	- Побочные эффекты зидовудина: анемия, нейтропения, расстройства ЖКТ - MPAT с формированием перекрестной устойчивости к НИОТ, приводящей к длительной утрате эффективности терапии - Зидовудин вызывает нарушение функции митохондрий, в том числе липоатрофию и лактацидоз - Прием 2 раза в сутки
TDF/3TC или TDF/FTC	- Прием один раз в сутки - Оба эффективны против вируса гепатита В - Хорошо переносятся - Прием небольшого количества таблеток (капсул) в сутки - Не приводят к закреплению MPAT - Есть комбинированные лекарственные формы (TDF/FTC и TDF/FTC/EFV) - Риск нарушения функции митохондрий невелик - По эффективности превосходит комбинацию AZT/3TC (<i>N Engl J Med</i> 2006; 354:251) - Мутация 184V увеличивает противовирусный эффект TDF	- Риск возникновения перекрестной устойчивости к абакавиру и диданозину при вирусологической неэффективности (K65R) - TDF снижает уровни ATV (необходимо применять ATV/r) - Риск нефротоксического действия

Таблица 4.9. Преимущества и недостатки отдельных АРВ препаратов и их комбинаций, применяемых в составе схем для начальной терапии (продолжение)

Препараты	Преимущества	Недостатки
2 НИОТ (как компонент схемы ВААРТ)		
ABC/3TC или ABC/FTC	- Нет зависимости от приема и состава пищи - Прием один раз в сутки - Прием небольшого количества таблеток (капсул) в сутки - Хорошо переносится - Не приводят к закреплению МРАТ - В комбинацию не входят аналоги тимидина - Есть комбинированная лекарственная форма (ABC/3TC) - Риск нарушения функции митохондрий невелик	- Реакция гиперчувствительности к абакавиру - Риск формирования перекрестной устойчивости к ddl (L74V) или к TDF и ddl (K65R)
ddl/3TC или ddl/FTC	- Прием один раз в сутки - Не приводят к закреплению МРАТ	- Минимальные данные - Побочные эффекты диданозина: панкреатит, нейропатия, расстройства ЖКТ, нарушение функции митохондрий - Особые требования к режиму питания (диданозин) - Риск закрепления мутации K65R, вызывающей перекрестную устойчивость к абакавиру и тенофовиру
d4T/3TC или d4T/FTC	- Хорошая переносимость по данным краткосрочных исследований - Нет зависимости от приема и состава пищи - Мутация M184V (резистентности к ламивудину) замедляет формирование резистентности к ставудину	- Побочные эффекты ставудина: нейропатия, липоатрофия, гиперлипидемия, восходящий паралич (редко), лактацидоз - МРАТ с формированием перекрестной устойчивости к НИОТ, приводящей к длительной утрате эффективности терапии - Режим приема 2 раза в сутки
ddl/d4T (не рекомендуется)	- Накоплен обширный опыт применения в прошлом - Прием небольшого количества таблеток (капсул) в сутки	- Комбинация противопоказана при беременности - Побочные эффекты ddl/d4T: лактацидоз, периферическая нейропатия, панкреатит, липоатрофия и гиперлипидемия - Особые требования к режиму питания (ddl) - Возможно, увеличивается риск закрепления МРАТ и мутаций, приводящих к множественной резистентности к нуклеозидным аналогам - Прием 2 раза в сутки
AZT/ddl (не рекомендуется)	- Накоплен обширный опыт применения в прошлом - Прием небольшого количества таблеток (капсул) в сутки	- Побочные эффекты AZT + ddl - Повышенный риск закрепления МРАТ и мутаций, приводящих к множественной резистентности к нуклеозидным аналогам - Сложный режим приема (зидовудин лучше переносится при приеме во время еды, диданозин принимается натощак) - Нарушение функции митохондрий (AZT и ddl), в том числе липоатрофия и лактацидоз - Прием 2 раза в сутки
TDF/ddl (не рекомендуется)	Прием один раз в сутки	- Высокий риск вирусологической неэффективности терапии при комбинировании с третьим НИОТ или с ННИОТ - Меньше прирост кол-ва лимфоцитов CD4 без индивидуальной коррекции доз - Лекарственные взаимодействия, из-за которых приходится снижать дозу ddl - Возможно, повышенный риск развития панкреатита и лактацидоза

Таблица 4.10. Препараты для приема один раз в сутки и количество принимаемых таблеток

АРВ препараты, принимаемые один раз в сутки			
Класс	Препарат	Класс	Препарат
НИОТ	ddl 400 мг	НИИОТ	EFV 600 мг
	ABC 600 мг		ИП
	TDF 300 мг		ATV 400 мг
	3TC 300 мг		ATV/r 300/100 мг
	FTC 200 мг		FPV/r 1400/200 мг
			LPV/r 800/200 мг*
			SQV/r 2000/100 мг†

* Режим приема LPV/r 1 раз в сутки не одобрен FDA для применения в составе схем спасения.

† Режим приема SQV/r 1 раз в сутки не одобрен FDA.

КОЛИЧЕСТВО ТАБЛЕТОК, ПРИНИМАЕМЫХ В СУТКИ

EFV/TDF/FTC — 1

EFV/3TC/ABC* — 2

NVP + (TDF/FTC или 3TC/ABC)* — 3

ATV/r + (TDF/FTC или 3TC/ABC)* — 3

LPV/r + (TDF/FTC или 3TC/ABC)* — 5

FPV/r + (TDF/FTC или 3TC/ABC)* — 5

SQV/r + (TDF/FTC или 3TC/ABC)* — 7

*Для схем, включающих комбинацию AZT/3TC, количество таблеток будет на одну больше.

■ Лечение ВИЧ-2-инфекции (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1771)

- Инфекцию ВИЧ-2 следует заподозрить у пациентов, у которых в эпидемиологическом анамнезе выявлено пребывание в странах Западной Африки или эпидемиологически значимые контакты с уроженцами эндемичных территорий (см. стр. 6).
- На рынке лабораторного оборудования отсутствуют диагностические наборы для измерения вирусной нагрузки ВИЧ-2, хотя некоторые лаборатории выполняют такие исследования, используя собственные наработки.
- Опыт лечения ВИЧ-2 инфекции ограничен
 - Препараты класса НИОТ столь же эффективны, как и для лечения ВИЧ-1-инфекции.
 - Препараты класса НИИОТ практически неэффективны.
 - ИП обладают разной активностью против ВИЧ-2. Индинавир, возможно, менее эффективен против ВИЧ-2 по сравнению с ВИЧ-1. Саквинавир, ритонавир и нелфинавир, по-видимому, одинаково эффективно действуют как против ВИЧ-1, так и против ВИЧ-2.

Факторы, влияющие на продолжительность периода эффективного подавления репликации вируса

ОБЩАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ВСЕХ ПРЕПАРАТОВ, ВХОДЯЩИХ В СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ. Был сделан обзор результатов 53 клинических исследований с участием 14 264 ранее не получавших АРТ пациентов на основании публикаций и тезисов докладов, сделанных за период с 1994 года по июль 2006 года. Оказалось, что процентная доля пациентов, у которых через 48 недель приема препаратов вирусная нагрузка снижалась до уровня менее 50 копий/мл, увеличивалась со временем: до 1998 года она составляла 41%, в 1999–2000 годах — 50%, в 2001–2002 годах — 56%, и в 2003–2004 годах — 64%. Результаты в зависимости от классов применяемых препаратов приведены в таблице 4.11 (*AIDS* 2006; 20:251).

Таблица 4.11. Сравнение АРВ схем, содержащих препараты различных классов, по двум критериям эффективности: процентной доле пациентов, у которых через 48 недель вирусная нагрузка была менее 50 копий/мл и приросту лимфоцитов CD4 через 48 недель (AIDS 2006; 20:251)

Класс	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Прирост кол-ва лимфоцитов CD4
ННИОТ	64%*	+173 мкл ⁻¹
ИП/г	64%*	+200 мкл ⁻¹ *
З НИОТ	54%	+161 мкл ⁻¹
ИП (не усиленный ритонавиром)	43%	+179 мкл ⁻¹

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

Клиническое исследование ACTG 5142 позволило выявить относительные преимущества и недостатки EFV-содержащих и LPV/r-содержащих схем ВААРТ. В клинических исследованиях эти схемы превосходили по эффективности все остальные схемы ВААРТ при применении у пациентов, ранее не получавших терапию, однако никогда ранее не сравнивались. В таблице 4.12 приведены результаты исследования ACTG 5142 через 96 недель по ИТТ анализу. Схемы с EFV по вирусологическому эффекту превосходили схемы с LPV/r, в том числе по продолжительности времени от начала приема схемы до ее отмены. Однако, хотя недостаточный вирусологический ответ на схемы с EFV наблюдался реже, у пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на EFV намного чаще обнаруживались вирусы с выраженной резистентностью. Во всех трех группах наблюдался превосходный прирост количества лимфоцитов CD4, однако наибольший прирост количества CD4 был в группе, получавшей схемы с LPV/r (статистически значимая разница по сравнению с другими группами).

Таблица 4.12. Сравнение схем EFV + 2 НИОТ и LPV/r + 2 НИОТ: результаты через 96 недель (XVI Международная конференция по СПИДу, Торонто, август 2006 г., тезисы THLB 0204)

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

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

СОБЛЮДЕНИЕ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ. Когда говорят о соблюдении режима лечения, наиболее часто приводят результаты клинического исследования ВААРТ с нелфинавиром, изложенные в статье Патерсона (Pater-son) и соавт. (*Ann Intern Med* 2000; 133:21). В этом исследовании было показано, что прием более 95% предписанных доз обеспечивает 80-процентную вероятность снижения вирусной нагрузки до уровня ниже 400 копий/мл через 24 недели, а при приеме 90–95% предписанных доз вероятность снижения вирусной нагрузки до уровня менее 400 копий/мл снижается до 50%. Важность строгого соблюдения режима терапии подтверждена результатами многочисленных исследований (*AIDS* 2001; 15:2109; *Clin Infect Dis* 2001; 33:386; *Clin Infect Dis* 2002; 34:115; *AIDS* 2004; 35:S35). Тем не менее, результаты проведенных позже исследований показывают, что требования к соблюдению режима терапии зависят от схемы терапии, поэтому часто цитируемое «правило 95%» применимо к схемам ВААРТ, содержащим не усиленные ритонавиром ИП, но не к схемам ВААРТ, содержащим ННИОТ или усиленный ритонавиром ИП (*AIDS* 2006; 20:223; *Clin Infect Dis* 2006; 43:939), поскольку эти схемы различаются по противовирусной активности и фармакокинетики. Например, период полувыведения NFV составляет 5–6 часов, в то время как период полувыведения EFV составляет 36–100 часов. По результатам проспективного сравнительного исследования для снижения вирусной нагрузки до уровня 400 копий/мл требуется прием 95–100% предписанных доз при применении схем, содержащих не усиленный ритонавиром ИП, и прием всего 54–100% предписанных доз при применении схем, содержащих эфавиренз (*Clin Infect Dis* 2006; 43:939).

- **Соблюдение режима лечения и резистентность вируса.** Недостаточное соблюдение режима терапии ведет к недостаточному вирусологическому ответу на терапию, но необязательно к формированию резистентности вируса. Вероятность возникновения резистентности вируса к ИП наиболее высока, если критерии вирусологической неэффективности обнаруживаются на фоне строгого соблюдения режима приема схемы ИП-содержащей схемы АРТ (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:278; *AIDS* 2000; 14:357; *AIDS* 2001; 15:1701). По результатам одного исследования, 23% пациентов, у которых вирусологическая неэффективность терапии была объяснена резистентностью вируса, соблюдали режим приема препаратов на 92–100% (по результатам случайных подсчетов количества оставшихся таблеток) (*AIDS* 2003; 17:1925). По результатам другого исследования, 88% пациентов, у которых при исследовании вируса были обнаружены мутации резистентности, приняли >70% предписанных доз (*Clin Infect Dis* 2003; 37:1112). По результатам обоих исследований, у принявших <60% предписанных доз пациентов, получавших ВААРТ с ИП (в том числе усиленных ритонавиром), наблюдался недостаточный вирусологический эффект, но при этом у вируса практически отсутствовали мутации резистентности. Позже были получены данные, подтверждающие, что связь между соблюдением режима терапии и формированием резистентности вируса зависит от того, к каким классам принадлежат препараты, включенные в схему, и от того, какие конкретно препараты включены в схему (*AIDS* 2006; 20:223). Как уже упоминалось выше, вирусологическая неэффективность и формирование резистентности менее вероятны при применении ННИОТ и усиленных ритонавиром ИП, чем при применении не усиленных ритонавиром ИП, предположительно вследствие фармакологического барьера. Более того, при применении большинства усиленных ритонавиром ИП, мутации резистентности на фоне недостаточного ви-

русологического ответа возникают очень медленно. Например, в клиническом исследовании ACTG 5142 у 250 ранее не получавших АРТ пациентов, рандомизированных в группу ВААПТ с LPV/r, через 96 недель не было выявлено основных мутаций к ИП несмотря на то, что вирусологическая неэффективность была зарегистрирована у 23% пациентов этой группы (Riddler SA, XVI Международная конференция по СПИДу, Торонто, 2006 г.; тезисы THLB-0204).

■ Рекомендации по улучшению соблюдения режима приема препаратов

1. Общие рекомендации и наблюдения

- Перед началом терапии следует оценить готовность пациента соблюдать режим лечения.
- Для оценки соблюдения режима терапии следует использовать стандартизованные методики.
- Все медицинские работники, оказывающие помощь пациенту, должны напоминать ему о важности соблюдения режима терапии.
- Нельзя полагаться на субъективное мнение медицинских работников о том, кто из пациентов будет соблюдать режим терапии.
- Пациенты обычно преувеличивают степень соблюдения режима терапии.
- Степень соблюдения режима терапии может снижаться со временем, значительно ухудшаясь через 6–12 месяцев от начала терапии (*Topics HIV Med* 2003; 11:185).
- Степень соблюдения режима терапии выше у пациентов медицинских учреждений, чем у подопечных социальных служб (по данным Управления ресурсов и служб здравоохранения [HRSA] при Министерстве здравоохранения и социальных служб США [DHHS]).
- Пациентов следует предупреждать о том, что обычно наибольший лечебный эффект дает первая схема терапии, хотя схемы «спасения» становятся все более эффективными.
- Режим приема препаратов должен быть максимально удобным для пациента: при подборе схемы терапии следует учитывать количество принимаемых таблеток (капсул) в сутки, количество приемов препаратов в сутки, требования к режиму питания, размер таблеток (капсул), возможные побочные эффекты терапии.

2. Факторы, снижающие степень соблюдения режима приема препаратов: непереносимость побочных эффектов, психическое расстройство, употребление психоактивных веществ на фоне терапии, сопутствующие заболевания (например, туберкулез), отсутствие клинических симптомов ВИЧ-инфекции на момент начала терапии, принадлежность к беднейшим слоям населения (бездомность, отсутствие возможности пользоваться общественным транспортом), недостаточное понимание пациентом врачебных назначений, плохое снабжение лекарственными препаратами (*Topics HIV Med* 2003; 11:185; American Public Health Association, "Recommendations for Best Practices" [Американская ассоциация общественного здравоохранения, «Рекомендации по оказанию медицинской помощи»], www.apha.org/ppp/hiv).

3. Обзор результатов исследований, посвященных вопросам соблюдения режима приема препаратов, и рекомендации Британской ассоциации по вопросам ВИЧ-инфекции (<http://www.bhiva.org/guidelines/2004/adherence/index.html>)

- **Упрощение режима лечения.** Обзор результатов 53 клинических исследований, в которых участвовали в общей сложности 14 264 пациента, не выявил значимой корреляции между количеством принимаемых таблеток в сутки и уровнем вирусологического ответа (*AIDS* 2006; 20:2051). Среди публикаций о преимуществах режимов терапии с минимальным количеством приемов препаратов в сутки были обнаружены результаты только одного исследования, которые свидетельствовали о лучших результатах терапии среди пациентов, получавших схемы ВААРТ с режимом приема препарата один раз в сутки (*JAMA* 2002; 288:2868); тем не менее, пациенты предпочитают именно такие схемы лечения.
 - **Обучение пациентов.** В ходе двух исследований была продемонстрирована польза от обучающих занятий с пациентами (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:191; *Patient Educ Couns* 2003; 50:187). Другие исследователи не смогли выявить ощутимую пользу ни от индивидуального консультирования, проводимого квалифицированным консультантом, ни от посещений пациентом групп поддержки (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:174; *J Assoc Nurses AIDS Care* 2003; 14:52).
 - **Пейджеры, будильники, напоминания по телефону.** Согласно результатам одного крупного рандомизированного исследования, у пациентов, использующих средства напоминания о необходимости приема очередной дозы препаратов, чаще наблюдалась вирусологическая неэффективность терапии, чем у пациентов контрольной группы (XV Международная конференция по проблемам СПИДа, 2004 г., тезисы LbOrB15).
 - **Тренировки с использованием плацебо.** По результатам одного контролируемого исследования, польза от 5-недельного периода приема плацебо была незначительной и переходящей (*AIDS* 2006; 20:1295).
 - **Терапия под медицинским контролем.** Результаты нескольких исследований показали улучшение конечных вирусологических показателей на фоне терапии под медицинским контролем среди пациентов, получавших заместительную терапию метадонам (*Clin Infect Dis* 2004; 38[suppl 5]:S409; *Clin Infect Dis* 2004; 38[suppl 5]:S414; *Clin Infect Dis* 2006; 42:1628).
 - **Клиническое исследование, в котором применялись инъекции энфувиртида.** В регистрационном исследовании энфувиртида (для регистрации препарата в FDA) степень соблюдения режима терапии составила >89% (*N Engl J Med* 2003; 348:2186).
- **Выводы и рекомендации по улучшению соблюдения режима терапии**
1. По данным исследований, частые, интенсивные или длительные контакты со специалистами по улучшению степени соблюдения режима приема препаратов не дают ощутимой пользы; о важности соблюдения режима терапии пациенту должны напоминать все медицинские работники, с которыми он взаимодействует, а не отдельный консультант по этому вопросу.

2. Могут принести пользу короткие индивидуальные беседы с пациентом.
3. Режим приема препаратов не следует упрощать, если это приведет к снижению противовирусного действия.
4. Использование средств, напоминающих о необходимости приема очередной дозы препаратов, могут снизить степень соблюдения режима приема препаратов.

ИСХОДНАЯ ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА. В ходе нескольких исследований была выявлена зависимость между исходной вирусной нагрузкой и вероятностью снижения вирусной нагрузки до <50 копий/мл или <500 копий/мл (*AIDS* 1999; 13:187; *Clin Infect Dis* 1999; 29:75; *Arch Intern Med* 2000; 160:1323; *AIDS* 2001; 15:1793; *JAMA* 2001; 286:2560; *N Engl J Med* 2004; 350:1850), а также длительностью вирусологического ответа на терапию (*Clin Infect Dis* 2003; 37:702). По-видимому, это не относится к особо мощным схемам терапии — содержащим EFV, LPV/r или FPV/r (*N Engl J Med* 1999; 341:1865; *N Engl J Med* 2002; 346:2039; *N Engl J Med* 2003; 349:2293; *Lancet* 2006; 368:476).

ЛЕЧЕНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В АНАМНЕЗЕ. В ходе большого числа исследований была установлена обратная зависимость вирусологического ответа от применения антиретровирусных препаратов в прошлом, а именно от количества применявшихся препаратов, количества классов и длительности лечения. Особенно это относится к пациентам, начавшим лечение до начала эпохи ВААРТ (1996–1997 гг.). Например, в Швейцарском когортном исследовании (Swiss Cohort study) вероятность снижения вирусной нагрузки до <500 копий/мл при ВААРТ составила 91% среди ранее не получавших АРТ пациентов и только 75% среди ранее получавших терапию пациентов (*Lancet* 1999; 353:863). Среди пациентов, у которых был достигнут уровень вирусной нагрузки ниже порога определения, вероятность сохранения вирусной нагрузки на уровне <500 копий/мл через 2 года составила 80% для ранее не получавших АРТ пациентов и 62% для пациентов, ранее получавших терапию. Многие специалисты пришли к выводу, что начальная схема лечения наиболее важна, поскольку она с наибольшей вероятностью обеспечивает подавление репликации вируса в течение длительного времени (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:115). Тем не менее, постоянный приток новых препаратов с 2003 года изменил это представление. Стандартная цель терапии для большинства пациентов состоит в том, чтобы снизить вирусную нагрузку до уровня менее 50 копий/мл, даже если пациент ранее получал несколько схем терапии и вирус резистентен к трем классам препаратов.

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

СКОРОСТЬ СНИЖЕНИЯ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ. Динамика вирусной нагрузки на фоне терапии позволяет сделать прогноз в отношении наименьшего значения уровня РНК ВИЧ в плазме, которое будет достигнуто у данного пациента, и, соответственно, продолжительности вирусологического ответа. По данным одного крупного обзора, медиана времени достижения уровня вирусной нагрузки <50 копий/мл у ранее не получавших АТ пациентов составила 13,5 недель (*Int J Sex Transm Dis AIDS* 2006; 17:522). Для достижения оптимального и продолжительного вирусологического ответа у пациентов, получающих ВААПТ и не лечившихся ранее, показатели вирусной нагрузки должны изменяться следующим образом:

- снижение вирусной нагрузки на $0,7-1,0 \log_{10}$ копий/мл через неделю от начала терапии (*Lancet* 2001; 358:1760; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:167);
- снижение на $1,5-2,0 \log_{10}$ копий/мл до $<5\ 000$ копий/мл через 4 недели от начала терапии (*AIDS* 1999; 13:1873; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:36); Анализ данных 656 ранее не получавших АПТ пациентов, которые начали получать ВААПТ, показал, что снижение вирусной нагрузки до уровня <1000 копий/мл через 4 недели предсказывает снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл через 24 недели с вероятностью 82–95% (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1155).
- снижение до уровня <500 копий/мл через 8–16 недель и до уровня <50 копий/мл через 16–24 недели (*Ann Intern Med* 2001; 135:954; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:433).

Если достичь этих показателей не удастся, то это может свидетельствовать о недостаточном противовирусном действии применяемых препаратов, недостаточном соблюдении пациентом режима лечения, вирусной резистентности или неадекватных концентрациях препаратов в крови, обусловленных лекарственными взаимодействиями, плохой биодоступностью и т. д.

- **Факторы риска прогрессирования ВИЧ-инфекции.** ВИЧ-инфицированные потребители инъекционных наркотиков представляют собой единственную группу пациентов с повышенным риском прогрессирования заболевания или наступления смерти (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:46). По результатам многочисленных исследований, фактором риска прогрессирования ВИЧ-инфекции служит также сочетанная инфекция вирусом гепатита С, но, по-видимому, такие результаты объясняются тем, что наличие гепатита С косвенно указывает на употребление инъекционных наркотиков (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:365; *Lancet* 2003; 362:877). Однако, согласно результатам нескольких исследований, у ПИН, успешно завершивших лечение от наркотической зависимости, риск прогрессирования ВИЧ-инфекции примерно такой же, как и у пациентов, никогда не употреблявших инъекционные наркотики (*AIDS* 2001; 27:251; *Clin Infect Dis* 2006; 42:1628).

Когда менять режим лечения

КАК ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

- **Вирусологическая неэффективность терапии.** Согласно рекомендациям IAS-USA 2006 г. (JAMA 2006; 296:827), рекомендациям DHHS США 2006 г. (<http://AIDSinfo.nih.gov>) и Британской ассоциации по вопросам ВИЧ-инфекции (<http://www.bhiva.org/guidelines/2006/hiv/hivfs06.html>), цель антиретровирусной терапии заключается в достижении устойчивого уровня вирусной нагрузки, не превышающего 50 копий/мл.
 - **Быстрота вирусологического ответа.** Ответ на терапию у пациентов, ранее не получавших АРТ, должен выражаться в снижении вирусной нагрузки на 0,7–1,0 log₁₀ копий/мл через неделю, на 1,5–2,0 log₁₀ копий/мл через 4 недели и до уровня <50 копий/мл через 16–24 недели от начала терапии (см. стр. 83).
 - **«Всплески» виремии.** Всплески виремии определяются как преходящие повышения вирусной нагрузки до уровня >50 копий/мл, перед которыми и после которых вирусная нагрузка составляет <50 копий/мл, на фоне приема одной и той же схемы терапии. В одном исследовании вирусная нагрузка измерялась каждые 2–3 дня на протяжении 3–4 месяцев. Было установлено, что всплески виремии происходили часто (у 9 из 10 пациентов), они были небольшими по амплитуде (медиана составила 79 копий/мл), кратковременными (выявлялись только при отдельных измерениях), не связанными с клиническими событиями (заболевания, вакцинации и т. д.), противоречивыми (отмечались только в одном из двух одинаковых образцов) и, по-видимому, представляли собой статистические колебания вокруг среднего значения вирусной нагрузки, составляющего <50 копий/мл (JAMA 2005; 293:817). Уровни >200 копий/мл, а также устойчивая вирусная нагрузка >50 копий/мл обычно указывают на вирусологическую неэффективность лечения.
 - **Частота вирусологической неэффективности терапии.** Анализ результатов 12 исследований, проведенных в США и включавших 1197 пациентов, показал, что через 24 недели от начала терапии у 62% пациентов уровень вирусной нагрузки был ≥50 копий/мл (Clin Infect Dis 2004; 38:614). Обзор данных 14 264 ранее не получавших терапию пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях между 1994 и 2004 годами, выявил, что у 45% пациентов через 48 недель уровень вирусной нагрузки был ≥50 копий/мл, однако в 2003–2004 годах доля таких пациентов уменьшилась до 36% (AIDS 2006; 20:2051).
 - **Обоснованность порогового значения, равного 50 копий/мл.** При анализе нуклеотидных последовательностей клонов ВИЧ, выделенных из крови пациентов с устойчивой вирусной нагрузкой менее 50 копий/мл, не было выявлено появления мутаций резистентности (JAMA 2005; 293:817; J Infect Dis 2004; 189:1444; J Infect Dis 2004; 189:1452). Такой же анализ, проведенный у пациентов со стабильно низким уровнем виремии (50–400 копий/мл), выявил наличие мутаций резистентности вируса у 9/21 пациентов, медиана периода наблюдения за которыми составила 11 месяцев (Clin Infect Dis 2004; 39:1030). Эти наблюдения подтверждают, что уровень вирусной нагрузки менее 50 копий/мл свидетельствует об отсутствии репликации вируса; по-видимому, вирусная нагрузка ниже порога определения

создается вирусными частицами, высвобождающимися из пула латентных клеток CD4. Однако постоянный уровень вирусной нагрузки более 50 копий/мл указывает на репликацию вируса и, следовательно, на возможность возникновения в его геноме мутаций резистентности.

- **Иммунологическая неэффективность терапии** была произвольно определена DHHS как отсутствие прироста количества лимфоцитов CD4 на $25\text{--}50 \text{ мкл}^{-1}$ через год от начала ВААПТ (DHHS, <http://AIDSinfo.nih.gov>, от 10 октября 2006 г.). Динамика прироста количества лимфоцитов CD4 коррелирует с динамикой снижения вирусной нагрузки; кривая прироста количества лимфоцитов носит двухфазный характер: сначала наблюдается повышение на $50\text{--}120 \text{ мкл}^{-1}$ в течение первых трех месяцев от начала терапии, затем количество лимфоцитов повышается на $2\text{--}7 \text{ мкл}^{-1}$ в месяц (*J Infect Dis* 2006; 94:29; *JAMA* 2002; 288:222; *J Infect Dis* 2002; 185:471; *JAMA* 2004; 292:1911). Как и ожидалось, иммунологический ответ коррелирует с продолжительностью супрессии репликации вируса. Анализ данных 596 пациентов, медиана периода наблюдения за которыми составила 2,5 года, с использованием показателей вирусной нагрузки в качестве референтных значений показал, что количество лимфоцитов CD4 увеличивается на $5,2 \text{ мкл}^{-1}$ в год на каждые 10% времени, в течение которого вирусная нагрузка составляла менее 400 копий/мл, от всего срока наблюдения (*J Infect Dis* 2004; 190:1860). Несмотря на то, что результаты этих исследований подтверждают на первый взгляд логичную закономерность, результаты проведенного позже исследования свидетельствуют о том, что повышение уровня вирусной нагрузки вызывает снижение количества лимфоцитов CD4 только в 5% случаев (*JAMA* 2006; 296:1498). Остальные факторы, снижающие количество лимфоцитов CD4, неизвестны.

Хотя такая зависимость прослеживается практически во всех популяционных исследованиях, индивидуальные значения показателей колеблются в широких пределах, и нередко наблюдаются дискордантные изменения показателей в обоих направлениях (*J Infect Dis* 2001; 183:1328; *Clin Infect Dis* 2002; 35:1005). В одном исследовании было установлено, что исходный уровень активации лимфоцитов CD4 и CD8 отрицательно коррелирует с иммунологическим ответом (*J Infect Dis* 2006; 194:29). Основная проблема заключается в отсутствии научно обоснованных стратегий ведения пациентов с дискордантными изменениями показателей, например, тех, у кого удалось достичь достаточного уровня супрессии репликации вируса, но при этом прирост количества лимфоцитов CD4 недостаточно выражен. По-видимому, у многих пациентов существует ограничение прироста лимфоцитов, равное примерно $200\text{--}300 \text{ мкл}^{-1}$. Это означает, что если перед началом терапии количество лимфоцитов CD4 составляет $<200 \text{ мкл}^{-1}$, то на фоне терапии общий прирост количества лимфоцитов CD4, возможно, не превысит $300\text{--}400 \text{ мкл}^{-1}$ (Keruly J, XIII CROI, Денвер, 2006 г., тезисы 529).

- **Клиническая неэффективность терапии** определяется как развитие эпизода новой оппортунистической инфекции или обострение латентной оппортунистической инфекции, входящих в диагностические критерии СПИДа, через 3 месяца от начала ВААПТ. Воспалительный синдром восстановления иммунитета (см. стр. 507) не является признаком неэффективности терапии и не служит показанием к замене схемы те-

рапии, поэтому при рассмотрении клинических показаний к замене схемы терапии его следует исключить.

- **Наблюдение за вирусологическим и иммунологическим ответом (см. таблицу 4.13), концентрациями препаратов в крови (см. таблицу 4.14) и побочными эффектами препаратов (см. таблицу 4.15)**

Таблица 4.13. Рекомендации по контролю за ответом на терапию из клинических стандартов по оказанию первичной помощи, с изменениями (*Clin Infect Dis* 2004; 39:609)

Схема	Показатель	Интервал между измерениями	Дополнительные сведения
Новая схема	Вирусная нагрузка	1–4 недели	▪ Интервал между измерениями остается на усмотрение врача; вирусную нагрузку измеряют для того, чтобы оценить ответ на терапию, соблюдение режима лечения и наличие вирусной резистентности ▪ Ожидается снижение вирусной нагрузки на 0,7–1,0 $\log_{10}$ копий/мл через неделю от начала терапии и на 1,5–2,0 $\log_{10}$ копий/мл через 4 недели от начала терапии
Новая схема	Вирусная нагрузка	3–4 месяца	▪ Стандарт клинической практики ▪ Если не удастся достичь снижения вирусной нагрузки до уровня <400 копий/мл, или если наблюдается повышение вирусной нагрузки до уровня >400 копий/мл после того, как была достигнута хорошая супрессия репликации вируса, следует оценить уровень соблюдения режима терапии, а также, при уровне вирусной нагрузки >1000 копий/мл, провести исследование вируса на резистентность
	Количество лимфоцитов CD4	3–4 месяца	▪ Стандарт клинической практики ▪ При достаточной супрессии вирусной репликации ожидается увеличение количества лимфоцитов CD4 на 30–70 мкл^{-1} через 4 месяца от начала терапии, а затем — прирост на 100–150 мкл^{-1} в год. ▪ Общий прирост количества лимфоцитов CD4 часто не превосходит величину 300–400 мкл^{-1} от минимального
Прекращение АРТ	Вирусная нагрузка Количество лимфоцитов CD4	Через 1, 2 и 3 месяца	▪ Ожидается снижение количества лимфоцитов CD4 на 30–80 мкл^{-1} в месяц в течение первых двух месяцев, затем более медленное снижение; вирусная нагрузка через две недели обычно повышается до уровня, который наблюдался перед началом терапии.

Таблица 4.14. Терапевтический мониторинг: целевые значения C_{min} антиретровирусных препаратов для подавления репликации вируса дикого типа (из клинических стандартов DHHS от 12 октября 2006 г., с изменениями)

(Примечание: ни в одном клиническом исследовании не удалось продемонстрировать, что терапевтический мониторинг значительно улучшает конечные показатели терапии. В одном исследовании было показано, что разброс результатов единичных измерений очень велик, поэтому для того, чтобы получить возможность сделать какие-либо выводы, требуется многократное определение концентраций препарата в крови (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1189)

Препарат	Концентрация (нг/мл)
Атазанавир	150
Фосампренавир*	400
Эфавиренз [†]	1000
Индинавир	100
Лопинавир [‡]	1000 [‡]
Нелфинавир [§]	800
Невирапин	3400
Саквинавир	100–250

* У ранее получавших ИП пациентов C_{min} ампренавира должна составлять 1200 нг/мл.

[†] Для эфавиренза максимальная величина C_{min} составляет 4000 нг/мл.

[‡] Для ранее получавших ИП пациентов минимальная концентрация лопинавира должна составлять 4000 нг/мл.

[§] Добавлено автором.

Таблица 4.15. Выявление побочных эффектов терапии
(*Clin Infect Dis* 2006; 43:645)

Побочные реакции		
Виды токсического действия и риски	Плановые лабораторные анализы	Дополнительные сведения
Лактацидоз: d4T, AZT, ddI	Никаких	- Определять уровень лактата в сыворотке крови только при наличии симптомов лактацидоза, а также пациентам из групп высокого риска, получающим НИОТ: беременным и перенесшим лактацидоз в прошлом. - См. стр. 120.
Гиперлипидемия (<i>Clin Infect Dis</i> 2002; 34:838): d4T, ИП (кроме ATV), EFV>NVP	Натощак общий уровень холестерина, уровень холестерина ЛПНП и ЛПВП, а также уровень триглицеридов при первичном обращении, затем через 3–6 месяцев, затем не реже раза в год (желательно забор крови выполнять натощак, однако измерения, выполненные не натощак, также могут быть полезны)	- Лечить в соответствии с Фремингемской шкалой риска и рекомендациями NCEP. - Вызывается ингибиторами протеазы, особенно ритонавиром (дозозависимый побочный эффект). Кроме того, из препаратов класса НИОТ гиперлипидемию чаще вызывает d4T, а из препаратов класса ННИОТ – EFV. - Рассмотреть возможность перехода к схеме без ИП или с ATV. - См. стр. 123.
Резистентность к инсулину: большинство ИП (кроме ATV) ATV/r — минимальная	Сахар крови натощак при первичном обращении + каждые 3–6 месяцев (IAS-USA), либо через 1–3 месяца + каждые 3–4 месяца (DHHS)	- Вызывается большинством ИП (кроме ATV). - Лечить гипергликемию, желательно инсулин-сенситизирующими препаратами, или перейти к схеме, не содержащей ИП, либо к схеме, содержащей ATV. - См. стр. 122.
Накопление жировых отложений и липодистрофия: d4T, AZT (липоатрофия), ИП (возможно накопление жировых отложений)	Нет скрининговых тестов Липоатрофия: осмотр и жалобы пациента Накопление жировых отложений: осмотр и жалобы пациента; определение отношения окружности талии к окружности бедер	- Проблема изменения внешнего вида: наиболее важно субъективное отношение самого пациента. - Наилучший метод контроля: определение отношения окружности талии к окружности бедер. - Специального лечения нет, но может помочь смена препаратов (переход от ИП-содержащей схемы к не содержащей ИП при формировании жировых отложений и переход от d4T или AZT к TDF или ABC при липоатрофии). - См. стр. 117.
Гепатит: NVP (некроз печени), EFV, NVP, все ИП (бессимптомное повышение уровня активности трансаминаз в 3 раза и более), d4T, AZT, ddI (жировая дистрофия печени)	- Регулярное определение активности АЛТ и АСТ каждые 3–4 месяца (при приеме любой схемы с ИП или ННИОТ) - NVP и TPV: более тщательно отслеживать симптомы гепатотоксичности (см. «Дополнительные сведения»)	- NVP: определять уровни активности АЛТ и АСТ при первичном обращении, затем через 2, 4, 8, 12 и 16 недель, впоследствии каждые 3 месяца (согласно рекомендациям DHHS и FDA). - TPV/r: обеспечить тщательное наблюдение за пациентами, у которых повышен риск развития гепатита - См. стр. 128.

- **Вирусологический ответ.** Стандартная цель антиретровирусной терапии состоит в том, чтобы добиться снижения вирусной нагрузки на $\geq 1 \log_{10}$ копий/мл (90%) за 1–4 недели и достижения уровня вирусной нагрузки < 50 копий/мл через 24 недели. Исследования показали, что $< 5\%$ всех заболеваний, включенных в диагностические критерии СПИДа, развиваются у пациентов с вирусной нагрузкой < 5000 копий/мл, что говорит о том, что пороги, определяющие вирусологическую и клиническую неэффективность терапии, могут различаться (*AIDS* 1999; 13:1035; *AIDS* 1999; 13:341; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:44; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:154). Однако исследования с длительным периодом наблюдения показывают, что на фоне вирусологически неэффективной терапии со временем появляются признаки клинической и иммунологической неэффективности лечения (*J Infect Dis* 2004; 190:280), а с другой стороны, результаты исследований свидетельствуют об отсутствии появления новых мутаций резистентности в течение одного года, на протяжении которого вирусная нагрузка стабильно удерживается на уровне < 50 копий/мл (*J Infect Dis* 2004; 189:1444; *J Infect Dis* 2004; 189:1452).
- **Иммунологический ответ (прирост количества лимфоцитов CD4):** см. «Иммунологическая неэффективность терапии», стр. 85)

ПРИЧИНЫ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ. Неадекватный вирусологический ответ на лечение может быть обусловлен (1) резистентностью вируса или (2) тем, что не достигается необходимая концентрация антиретровирусных препаратов (по причине недостаточного соблюдения режима терапии, особенностей метаболизма, лекарственных взаимодействий).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЗАМЕНЕ СХЕМЫ ТЕРАПИИ

Таблица 4.16а. Рекомендации ВОЗ, касающиеся неэффективности лечения (клинические стандарты ВОЗ 2006 года)

- **Определение клинической неэффективности:** возникновение нового или обострение латентного заболевания, включенного в диагностические критерии ВИЧ-инфекции IV стадии, за исключением туберкулезного поражения лимфоузлов и плевры, кандидозного зеофита и рецидивирующей бактериальной пневмонии; необходимо исключить воспалительный синдром восстановления иммунитета.
- **Определение иммунологической неэффективности:** возвращение количества лимфоцитов CD4 к исходному уровню (до начала терапии); снижение на 50% от максимального значения, зарегистрированного на фоне терапии; уровень лимфоцитов постоянно $< 100 \text{ мкл}^{-1}$.
- **Определение вирусологической неэффективности:** вирусная нагрузка $> 10\,000$ копий/мл, поскольку при таком уровне наблюдается клиническое прогрессирование заболевания и быстрое снижение количества лимфоцитов CD4. (Есть опасения, что такой высокий уровень вiremии может способствовать возникновению мутаций резистентности, если он будет сохраняться в течение длительного времени и использоваться в качестве критерия для замены схемы терапии.)
- **Показания к замене схемы терапии**

Прогрессирование клинического течения ВИЧ-инфекции: показанием к замене схемы терапии служат заболевания, возникшие более чем через 6 месяцев после начала АРТ, поскольку заболевания, развивающиеся в первые 6 месяцев, обычно служат признаками воспалительного синдрома восстановления иммунитета. Возникновение нового или обострение латентного заболевания в первые 6 месяцев являются показаниями к смене терапии, если эти заболевания относятся к диагностическим критериям СПИДа (клиническая стадия IV по классификации ВОЗ); также необходимо рассмотреть вопрос о смене терапии при возникновении следующих заболеваний и состояний, включенных в диагностические критерии клинической стадии III по классификации ВОЗ: потеря веса $> 10\%$ от исходного, диарея или лихорадка неясной этиологии > 1 месяца, волосатая лейкоплакия полости рта, тяжелая бактериальная инфекция или пребывание в постели более 50% дневного времени в течение предшествующих 30 дней.

Таблица 4.16b. Иммунологические и вирусологические показания к замене схемы терапии

Клинические стадии по классификации ВОЗ (см. примечание к таблице 4.5)				
Кол-во лимфоцитов CD4 (см. критерии выше)	Не менять схему АРТ	Не менять схему АРТ	Решать вопрос индивидуально для каждого пациента	Показана замена схемы АРТ
Кол-во лимфоцитов CD4 (см. выше) + вирусная нагрузка >10 000 копий/мл после 6 месяцев терапии	Решать вопрос индивидуально для каждого пациента	Решать вопрос индивидуально для каждого пациента	Показана замена схемы АРТ	Показана замена схемы АРТ

Таблица 4.17. Рекомендуемые схемы для начальной терапии и соответствующие им схемы второго ряда для замены (ВОЗ, 2006 г.)

Начальная схема	Схема второго ряда
(NVP или EFV) + одна из трех пар нуклеозидных аналогов, перечисленных ниже	ИП/р — LPV/r*, ATV/r, FPV/r, IDV/r, SQV/r (можно назначить NFV*, но этот препарат уступает по противовирусной активности остальным)
(AZT или d4T) + 3TC [†]	ddl/ABC или TDF/ABC или TDF/3TC (±AZT) [‡]
TDF + 3TC [†]	ddl/ABC or ddl/3TC (±AZT) [‡]
ABC + 3TC [†]	ddl/3TC (±AZT) [‡] или TDF/3TC (±AZT) [‡]
(AZT или d4T) + 3TC [†] + (TDF или ABC)	EFV + ddl

* NFV и *мелтрекс* (комбинированную лекарственную форму LPV/r — таблетки, покрытые оболочкой) не нужно хранить в холодильнике.

[†] 3TC и FTC считаются взаимозаменяемыми препаратами.

[‡] Следует рассмотреть возможность оставить 3TC в составе второй схемы АРТ для снижения репликативной способности вируса, оказания остаточного противовирусного действия и сохранения в геноме вируса мутации M184V, увеличивающей чувствительность вируса к AZT и TDF. AZT может отсрочить возникновение мутации K65R.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЗАМЕНЕ СХЕМЫ АРТ

(Клинические стандарты DHHS, октябрь 2006 г., и клинические стандарты IAS-USA 2006 г., с изменениями)

■ Анализ причин неэффективности проводимой терапии

- *Соблюдение режима терапии:* оценить влияние таких факторов, как доступность терапии, депрессивное состояние пациента, переносимость побочных эффектов терапии, удобство режима приема препаратов (требования к режиму питания, количество таблеток (капсул) на один прием, количество приемов препаратов в сутки), употребление психоактивных веществ, понимание пациентом врачебных предписаний, наличие деменции (см. стр. 79).

- *Удобство режима приема препаратов*

Прием препаратов один раз в сутки (см. таблицу 4.10, стр. 77).

Небольшое количество таблеток (капсул): применение комбинированного препарата EFV/TDF/FTC (*Атрилла*) позволяет принимать всего одну таблетку в сутки и при этом получать схему терапии с мощным антиретровирусным действием. Пациентам, получающим ВААРТ с NVP, ATV, LPV/r, FPV приходится принимать от 2 до 5 таблеток или капсул.

Требования к режиму питания: см. ниже.

- *Переносимость*

Чаще всего наблюдается непереносимость со стороны ЖКТ. Можно проводить симптоматическое лечение расстройств ЖКТ, включающее применение противорвотных, противодиарейных препаратов, пищевых волокон. Прием препаратов во время еды часто улучшает переносимость терапии, но это не всегда допустимо, например, ddI или не усиленный ритонавиром IDV следует принимать строго натощак.

- *Фармакокинетические аспекты*

Требования к режиму питания: натощак следует принимать ddI, не усиленный ритонавиром IDV и, возможно, EFV (первые 2–3 недели); во время еды следует принимать ATV, TPV/r, NFV и SQV.

- *Лекарственные взаимодействия* (см. таблицу 4.22, стр. 108–112): не назначать TDF и EFV в комбинации с не усиленным ритонавиром ATV, d4T/AZT, TDF/ddI (если доза диданозина не уменьшена).

- *Резистентность.* Результаты тестирования на резистентность довольно сложно интерпретировать и лучше всего, если это будет делать специалист. Методы исследования вируса на резистентность дают наиболее точные результаты в отношении препаратов, которые пациент принимал на момент тестирования или закончил принимать не более чем за 4 недели до проведения тестирования. Мутации, которые присутствовали в геноме вируса на момент инфицирования, сохраняются дольше, чем мутации, возникшие впоследствии; длительность персистирования мутации в определенной мере зависит от степени влияния мутации на репликативную способность вируса. Например, мутации в кодоне 215 гена обратной транскриптазы сохраняются долго, в то время как мутация M184V быстро исчезает, и геном вируса возвращается к дикому типу. Методами генотипирования не выявляются штаммы, составляющие меньшинство (<20%) в популяции вируса, и поэтому тесты на резистентность позволяют с

большей точностью определить препараты, которые будут заведомо неэффективны, нежели препараты, которые, вероятно, будут эффективны. Чтобы оценить резистентные свойства штаммов, которые в настоящий момент составляют меньшинство, следует проанализировать результаты предыдущих тестирований вируса на резистентность и анамнез АРТ, включая продолжительность приема препаратов на фоне признаков вирусологической неэффективности, а также механизмы, обеспечивающие резистентные свойства вируса к определенным антиретровирусным препаратам (высокий генетический барьер для большинства усиленных ритонавиром ИП и аналогов тимидина; низкий барьер для формирования резистентности к ЗТС, FTC и ННИОТ).

Чувствительность тестирования вируса на резистентность, проведенного после отмены АРТ, зависит от времени, прошедшего от момента приема последней дозы, и от препарата, к которому проверяется чувствительность вируса (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:644). Популяция вируса дикого типа может восстановиться уже через 4 недели после отмены АРТ, поэтому предполагается, что в течение 4 недель после отмены АРТ тестирование на резистентность выявит наибольшее количество имеющихся мутаций резистентности. Тем не менее, некоторые мутации, например, K103N, могут обнаруживаться спустя 9–12 месяцев после отмены терапии и даже позже (*J Clin Lab Anal* 2002; 16:76); возможно, это объясняется тем, что эта мутация не нарушает репликативную способность вируса (*J Med Virol* 2003; 69:1). Мутация M184V в большей степени снижает репликативную способность вируса (*Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3377) и обычно перестает обнаруживаться через 5–20 недель после отмены АРТ (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2255; *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:644).

■ **Рекомендации по замене схемы терапии по причине непереносимости**

- Коррекция схемы терапии, необходимость которой вызвана токсичностью или побочными эффектами конкретного препарата, входящего в схему, может сводиться к замене этого препарата при условии, что у пациента наблюдается хороший вирусологический ответ на лечение по первоначальной схеме.
- Замена схемы терапии в связи с побочными эффектами, характерными для препаратов одного класса (см. стр. 117–132).

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА ПРИ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

В целом шансы добиться успеха при применении второй схемы АРТ почти столь же велики, как и при применении начальной схемы, однако при дальнейших заменах схемы терапии, как правило, становится все труднее добиться адекватного снижения вирусной нагрузки. Возможно, успехи, достигнутые в создании новых препаратов, изменят сложившуюся ситуацию: в последних клинических исследованиях схем спасения у значительной доли пациентов была зарегистрирована полная супрессия репликации вируса, несмотря на множественную резистентность вируса к препаратам.

- **Неэффективность начальной (первой) схемы терапии.** В большинстве случаев, когда возникают показания к замене начальной схемы терапии по причине вирусологической неэффективности, ННИОТ-содержащую схему меняют на ИП-содержащую схему, а ИП-содержащую схему меняют либо на другую ИП-содержащую схему, либо на ННИОТ-содержащую схему ВААРТ. Вторая схема ВААРТ должна обязательно включать ≥ 2 нуклеозидных аналогов, и все препараты должны быть подобраны с учетом результатов тестов на резистентность, проведенных на фоне лечения или в течение четырех недель после отмены или замены схемы терапии (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года; клинические стандарты IAS-USA 2006 года; JAMA 2006; 296:827).
- **Резистентность к ЗТС и FTC.** На фоне недостаточного вирусологического ответа на большинство схем, содержащих ЗТС или FTC, в гене обратной транскриптазы мутация резистентности 184V чаще всего появляется первой. Она обеспечивает резистентность высокого уровня к ЗТС и FTC, при этом противовирусный эффект ЗТС или FTC снижается до остаточного, но эта мутация повышает чувствительность вируса к AZT, d4T и TDF. По этой причине ЗТС или FTC обычно включают в новую схему терапии несмотря на резистентность вируса, однако больше не учитывают их при подсчете числа активных препаратов, входящих в схему АРТ.
- **Вирусологическая неэффективность при отсутствии мутаций резистентности.** Если исследование на резистентность проводилось на фоне терапии, то причиной вирусологической неэффективности чаще всего служит недостаточная концентрация антиретровирусных препаратов, как правило, обусловленная недостаточным соблюдением режима терапии, реже лекарственными взаимодействиями, несоблюдением требований к приему препарата натощак или во время еды и т. д. Наиболее часто такая ситуация наблюдается у пациентов, получающих ВААРТ с усиленным ритонавиром ИП.
- **Прием ограниченного числа АРВ препаратов в анамнезе и вирусная нагрузка, не превышающая 1000 копий/мл:** рассмотреть возможность интенсификации текущей схемы терапии или полной замены схемы терапии. При интенсификации схемы терапии снижение вирусной нагрузки до целевого уровня должно произойти через 2–3 недели (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3907). При вирусной нагрузке >1000 копий/мл препараты подбирают с учетом результатов исследования вируса на резистентность.
- **Прием ограниченного числа АРВ препаратов в анамнезе и наличие резистентности вируса к одному препарату:** возможна замена одно-

го препарата в схеме АРТ с учетом результатов исследования вируса на резистентность.

■ **Вирусологическая неэффективность ИП-содержащей схемы АРТ**

□ При вирусологической неэффективности схемы АРТ, включающей усиленный ритонавиром ИП, **мутации резистентности часто не обнаруживаются**; в этом случае неэффективность терапии часто связана с недостаточным соблюдением режима терапии. Возможные варианты тактики ведения пациента: 1) продолжить терапию по старой схеме, приложив все усилия к улучшению соблюдения режима приема препаратов, и измерить вирусную нагрузку через 2–4 недели; 2) назначить другой препарат класса ИП; 3) перейти на ННИОТ-содержащую схему ВААРТ (если нет оснований подозревать наличие мутаций резистентности к НИОТ или ННИОТ), 4) добавить к схеме еще один препарат класса НИОТ или поменять комбинацию НИОТ, руководствуясь результатами генотипических тестов на резистентность.

□ При обнаружении у вируса мутаций резистентности к ИП тактика ведения пациента во многом зависит **от результатов тестов на резистентность**, также следует проанализировать все имеющиеся анамнестические данные о приеме АРВ препаратов и все результаты ранее проведенных исследований вируса на резистентность. Возможные варианты тактики ведения пациента:

1. Переход на ННИОТ-содержащую схему ВААРТ, хотя это может быть рискованно у пациентов, у которых возможна резистентность вируса к ННИОТ.

2. Переход на схему, содержащую два усиленных ритонавиром ИП, (например, LPV/r/SQV или LPV/r/ATV), при приеме которых, согласно фармакокинетическим данным, достигаются эффективные концентрации обоих ИП в плазме крови (*AIDS* 2004; 18:503). Однако вопрос о целесообразности такого подхода остается открытым, поскольку клинические данные по его применению крайне ограничены.

3. Применение комбинаций ИП и ННИОТ, особенно при лечении пациентов, у которых выбор НИОТ ограничен или отсутствует, и которые не принимали ННИОТ раньше. Следует подчеркнуть, что EFV и NVP снижают концентрации всех ИП, с которыми проводились соответствующие исследования, за исключением NFV. Лучше всего было изучено применение комбинаций LPV/r в дозе 533/133 мг (в желатиновых капсулах) 2 раза в сутки + EFV в стандартной дозе (*Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:350; *Antiviral Ther* 2002; 17:165) и IDV/r/EFV в стандартных дозах (*N Engl J Med* 1999; 341:1865). Эффективность этой комбинации (без НИОТ) была установлена в исследовании ACTG 5142, в котором у 83% пациентов через 96 недель уровень вирусной нагрузки был менее 50 копий/мл. На сегодняшний день наиболее веским показанием к применению этой схемы служит достаточно редкая ситуация — чувствительность вируса к EFV и LPV в сочетании с противопоказанием к применению НИОТ по причине токсического действия или резистентности. В случае резистентности к ИП невысокого уровня может потребоваться более высокая доза LPV/r (3 таблетки [600/150 мг] 2 раза в сутки) при применении в комбинации с EFV, однако такой режим дозирования не изучался.

4. Из препаратов класса ИП в состав схем спасения лучше включать DRV/r, LPV/r, ATV/r или TPV/r. LPV/r и ATV/r по-видимому, обладают сопоставимым антиретровирусным действием у пациентов, у которых ранее была зарегистрирована неэффективность одной ИП-содержащей схемы (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1599). В такой ситуации также применяется TPV/r, который наиболее эффективен при низком уровне резистентности к этому препарату, определяемому по балльной шкале мутаций (см. стр. 375). Появившийся в 2006 году препарат DRV/r, по-видимому, стал играть важную роль в лечении пациентов, у которых ранее была неэффективна ИП-содержащая схема BAAPT (стр. 206). Клинические исследования RESIST (TPV/r) и POWER (DRV/r) проводились с участием пациентов с резистентностью вируса к препаратам трех классов и вирусологической неэффективностью проводимой терапии; критерии включения в эти исследования были практически одинаковыми. Уровень вирусной нагрузки менее 50 копий/мл был достигнут у 46% пациентов, получавших DRV/r, и только у 23% пациентов, получавших TPV/r (Hill A. M., XLVI ICAAC, Сан-Франциско, 2006 г., тезисы H1386). В обоих исследованиях (RESIST и POWER) результаты лечения были существенно лучше у пациентов, к схеме лечения которых был добавлен энфувиртид (см. таблицу 4.18, стр. 99). В клинических исследованиях POWER снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл наблюдалось практически с одинаковой частотой независимо от того, какой ИП пациенты получали раньше: у 44% пациентов после неэффективности терапии TPV/r, у 40% пациентов после неэффективности терапии LPV/r, и у 42% пациентов после неэффективности терапии FPV/r (LeFebvre E., XLVI ICAAC, Сан-Франциско, 2006 г., тезисы H1387).
 5. У пациентов, у которых ограничен выбор препаратов для продолжения АРТ, важной составляющей терапии служат энфувиртид (*N Engl J Med* 2003; 348:2175; *N Engl J Med* 2003; 348:2186). Этот препарат следует назначать в комбинации с хотя бы одним АРВ препаратом, сохранившим противовирусную активность в отношении вируса у данного пациента (см. стр. 236).
 6. Некоторые препараты, находящиеся на стадии клинических исследований, значительно повышают эффективность схем спасения у пациентов с резистентностью вируса к ИП. К числу таких препаратов относятся МК-0518, этравирин и маравирик (см. обсуждение схем спасения ниже).
- **Вирусологическая неэффективность ННИОТ-содержащей схемы АРТ.** Возникновение резистентности к EFV или NVP обычно влечет за собой появление перекрестной резистентности ко всем применяющимся в настоящее время препаратам данного класса; при этом формируется резистентность высокого уровня, а это означает, что ее нельзя преодолеть ни путем повышения концентрации препарата в крови, ни путем замены на другой препарат того же класса. Крайне важно отметить, что не было обнаружено явной пользы от сохранения резистентных свойств вируса ни в отношении снижения репликативной способности, ни в отношении неполного подавления вирусной репликации (*J Med Virol* 2003; 69:1; *J Infect Dis* 2005; 192:1537). Кроме того, продолжение приема препаратов класса ННИОТ на фоне вирусологической неэффективности терапии ведет к накоплению дополнительных мутаций резистентности, которые могут способствовать развитию перекрестной резистентности к ННИОТ второго поколения, находящимся в настоя-

щее время на стадии разработки, в том числе к этравирину (ТМС 125), антиретровирусный эффект которого находится в обратной зависимости от количества мутаций резистентности к ННИОТ.

- **Вирусологическая неэффективность, обусловленная резистентностью вируса к ННИОТ.** Комбинация двух ННИОТ является стандартным компонентом схемы ВААРТ; стандартные схемы ВААРТ с двумя ННИОТ, как правило, эффективнее схем ВААРТ, включающих только препараты классов ИП и ННИОТ, которые применялись в клинических исследованиях (*N Engl J Med* 1999; 341:1865; *N Engl J Med* 2003; 349:2293). Возможно, исключение составляет комбинация EFV/LPV/r, которая по эффективности была сопоставима с комбинациями EFV + 2 ННИОТ и LPV/r + 2 ННИОТ. Это было показано в исследовании ACTG 5142, результаты которого кратко изложены выше (Riddler S. A., XVI Международная конференция по СПИДу, Торонто, август 2006 г., тезисы JHLB-0204). Ламивудин или эмтрицитабин обычно включают в состав большинства схем терапии, даже при наличии у вируса мутации резистентности 184V, поскольку они хорошо переносятся, продолжают вносить свой вклад в снижение репликации вируса (как за счет непосредственного остаточного антиретровирусного действия, так и за счет сохранения мутации 184V, снижающей репликативную способность вируса), а также благодаря мутации 184V повышают чувствительность вируса к AZT, TDF и d4T (*J Infect Dis* 2005; 192:1537; *AIDS* 2006; 20:795; *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3478). Оптимальная комбинация нуклеозидных аналогов подбирается с учетом результатов тестов на резистентность и исключения несовместимых сочетаний (например, AZT/d4T, ddI/d4T, ddI/TDF).
- **Схемы спасения — тактика лечения после неэффективности схем, включавших препараты трех классов.** С наступлением эпохи ВААРТ определение терапии «спасения» изменилось. Терапией «спасения» в настоящее время называют тактику лечения пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на текущую схему терапии, которые получали APB препараты всех трех классов. Успехи в лечении этой группы пациентов были получены благодаря значительным достижениям последних лет в области разработки новых антиретровирусных препаратов и появлению на фармацевтическом рынке ENF (T-20), DRV и TPV, эффективность которых в отношении резистентных штаммов ВИЧ была доказана клиническими исследованиями. В настоящее время на стадии разработки находятся такие препараты, как этравирин (ETV), препарат класса ННИОТ с активностью в отношении штаммов ВИЧ, резистентных к EFV и NVP, а также препараты трех новых классов: ингибиторы рецептора CCR5 (маравирик и викривирик), ингибиторы интегразы (МК-0518 и GS-9137), ингибиторы созревания (*Бевиримат*), и TNX-355 — моноклональное антитело к рецептору CD4. Все эти препараты либо распространяются в рамках программы расширенного доступа, либо их появление на рынке ожидается не позднее 2008 года. На эти препараты возлагаются огромные надежды, поскольку они могут быть эффективны у пациентов, у которых резистентные свойства вируса в значительной степени сужают возможности применения антиретровирусных препаратов, имеющихся в продаже в настоящее время.

Краткие рекомендации по лечению пациентов с резистентностью вируса к препаратам трех классов

1. Схема АРТ должна включать ≥ 2 препаратов, к которым вирус оказался чувствительным.
2. ЗТС или FTC обычно оставляют в схеме АРТ, несмотря на резистентность вируса.
3. ННИОТ следует отменить сразу после обнаружения резистентности.
4. Новые препараты (ENF, TPV/r, DRV/r) необходимо применять оптимально, комбинируя их не менее чем с одним препаратом, к которому чувствителен вирус.
5. По возможности организовать лечение подходящими экспериментальными препаратами либо в рамках клинического исследования, либо через программу расширенного доступа.
6. Цели лечения в случае, когда нет возможности назначить схему, включающую хотя бы два препарата, к которым чувствителен вирус: (а) максимально снизить вирусную нагрузку, (б) воспрепятствовать дальнейшему снижению количества лимфоцитов CD4, (в) уменьшить токсичность схемы лечения, (г) по возможности отказаться от препаратов, применение которых связано с риском появления мутаций резистентности, ограничивающих возможности лечения в будущем. Следует заметить, что в клинических исследованиях схем спасения (POWER, TORO, RESIST) среди пациентов контрольных групп частота недостаточного вирусологического ответа составляла 85–90%, однако на фоне приема индивидуально подобранных схем терапии наблюдалось увеличение среднего показателя количества лимфоцитов CD4 (см. таблицы 5.13, 5.55).

Срочность принятия решений, касающихся АРТ, обычно зависит от риска прогрессирования ВИЧ-инфекции, основным признаком которого служит низкое количество лимфоцитов CD4.

Такие стратегии лечения пациентов с множественной резистентностью вируса, как «мега-БААРТ», возобновление приема АРВ препаратов, которые пациент принимал в прошлом, а также прерывание терапии, считаются устаревшими и в настоящее время не рекомендуются к применению.

- **Критерии эффективности терапии.** Добиться снижения вирусной нагрузки до уровня < 50 копий/мл (что является стандартной целью АРТ) у некоторых пациентов не представляется возможным. В таких случаях пытаются сохранить или повысить количество лимфоцитов CD4 и предупредить развитие оппортунистических заболеваний. Результаты исследований показывают, что у получающих БААРТ пациентов при вирусной нагрузке ниже 10 000 копий/мл количество лимфоцитов CD4 обычно или остается стабильным, или возрастает (AIDS 1999; 13:1035).
- **Прекращение БААРТ по причине вирусологической неэффективности терапии.** Прекращать БААРТ при вирусологической неэффективности терапии обычно не рекомендуется, поскольку по результатам проведенных исследований после прекращения терапии наблюдается повышение вирусной нагрузки на $0,8\text{--}1,0 \log_{10}$ копий/мл (медиана) и снижение количества лимфоцитов CD4 на $85\text{--}100 \text{ мкл}^{-1}$ через 3 месяца (N Engl J Med 2003; 349:837; J Infect Dis 2000; 181:946). Тем не менее, решение о продолжении приема неэффективной схемы АРТ должно быть тщательно продумано, поскольку на

фоне недостаточного вирусологического ответа на применяемые препараты будут созданы условия для дальнейшего накопления мутаций резистентности и выбор препаратов для дальнейшей терапии может сократиться еще больше (*J Infect Dis* 2003; 188:1001). При принятии решения следует учитывать возможные варианты схем лечения, возможность выбора препаратов в будущем и стадию заболевания. При количестве лимфоцитов CD4 менее 50 мкл^{-1} пациент остро нуждается в агрессивной терапии, чего нельзя сказать о пациенте, у которого количество лимфоцитов CD4 превосходит 200 мкл^{-1} . Проводились клинические исследования, в которых пациенты с вирусологической неэффективностью терапии и резистентностью вируса к препаратам трех классов продолжали принимать отдельные антиретровирусные препараты для оценки их остаточного противовирусного эффекта. В ходе этих исследований было установлено, что НИОТ, особенно ЗТС (и, предположительно, FTC), продолжают оказывать противовирусный эффект несмотря на мутации 184V, предположительно вследствие снижения репликативной способности вируса (*J Infect Dis* 2005; 192:1537). Таким образом, теоретически возможна польза от продолжения приема ламивудина либо в качестве монотерапии, либо в составе *Тризивира*, поскольку при этом будет оказываться некоторое противовирусное действие без риска накопления мутаций резистентности. Предварительные клинические данные подтверждают целесообразность этого подхода (*AIDS* 2006; 201:799). Отмена монотерапии ламивудином у 6 пациентов с недостаточным вирусологическим ответом и наличием у вируса мутации 184V привела к повышению уровня вирусной нагрузки на $0,5 \log_{10}$ копий/мл. У пациентов, прекративших принимать ламивудин, через 8-14 недель после отмены произошла реверсия мутации 184V, что сопровождалось снижением чувствительности вируса к зидовудину в 10 раз (*Clin Infect Dis* 2005; 41:236). Однако следует заметить, что в клинических исследованиях, в которых сравнивалась монотерапия ЗТС и полное прерывание терапии, польза от монотерапии ламивудином наблюдалась у пациентов с высокими показателями количества лимфоцитов CD4 и высокими значениями надира — самого низкого зарегистрированного уровня лимфоцитов CD4. Монотерапия ламивудином обычно не подходит пациентам с низкими уровнями лимфоцитов CD4, которые получали множество разных антиретровирусных препаратов в прошлом.

- **Схемы спасения.** На декабрь 2006 года только три препарата были одобрены FDA для лечения пациентов, ранее принимавших большое число антиретровирусных препаратов — энфувиртид (T-20, ENF), дарунавир (DRV) и типранавир (TPV). Были проведены клинические исследования (TORO-1 и TORO-2), в которых сравнивалась эффективность подобранных индивидуально комбинированных схем АРТ в сочетании с энфувиртидом и без добавления энфувиртида, с участием 995 пациентов, принимавших ранее АРВ препараты трех классов, у которых на момент включения в исследование был недостаточный вирусологический ответ на проводимое лечение. В исследованиях TPV/r (RESIST 1 и 2) и DRV/r (POWER 1 и 2), проведенных по сходным протоколам позже, также проводилось сравнение эффективности схем с энфувиртидом и без энфувиртида. Результаты этих исследований через 48 недель представлены в таблице 4.18.

Таблица 4.18. Результаты клинических исследований RESIST и POWER через 48 недель

Исследование	N	<50 копий/мл через 48 недель		
		ИПС	Исследуемый препарат	Исследуемый препарат + T-20
RESIST-1 and -2 (TPV)*	1159	10%	23%	39%
POWER-1 and -2 (DRV) [†]	220	11%	45%	52%

ИПС — индивидуально подобранная схема

* Lancet 2006; 368:466; Европейская конференция по СПИДу, 2005 г., тезисы LBS-318.

[†] Bellos N. C., XLIV ежегодное заседание Американского общества инфекционистов, 2006 г., тезисы 958.

Стратегии лечения

СТРАТЕГИЯ ВРЕМЕННОГО ПРЕРЫВАНИЯ ТЕРАПИИ

- **Вирусологическая неэффективность.** Предложенная стратегия состоит во временной отмене АРТ у пациентов, у которых проводимая АРТ неэффективна по вирусологическим критериям и выявлены множественные мутации резистентности у вируса, для того чтобы в отсутствие селективного действия АРВ препаратов восстановилась популяция чувствительного к АРВ препаратам вируса дикого типа. Самым крупным контролируемым исследованием эффективности этой стратегии было CPCRA 064, в котором участвовали 270 пациентов с вирусной нагрузкой >5000 копий/мл, принимавших в прошлом АРВ препараты трех классов, к которым вирус стал резистентным. Эти пациенты были рандомизированы в 2 группы: группу прерывания терапии на 16-недельный период и группу, которая продолжала получать ВААРТ (*N Engl J Med* 2003; 349:837). В группе пациентов, прекративших прием препаратов, наблюдалось значимое снижение количества лимфоцитов CD4 (в среднем на 85 мкл⁻¹ через 4 месяца) и значимое увеличение частоты развития заболеваний, включенных в диагностические критерии СПИДа (17 и 5 случаев соответственно). Сходные неблагоприятные конечные результаты были получены испанскими исследователями (*Clin Infect Dis* 2004; 39:569).
- **Аутоиммунизация при хронической ВИЧ-инфекции под контролем вирусологических показателей.** Теоретическое обоснование данной стратегии лечения: временная отмена терапии при хорошем вирусологическом ответе вызовет подъем вирусной нагрузки, при этом произойдет активация лимфоцитов CD4 и CD8, обеспечивающих ВИЧ-специфический клеточный иммунный ответ, тем самым повысится уровень иммунологической защиты. Самым крупным исследованием эффективности этой стратегии было Швейцарско-испанское исследование временной отмены терапии (Swiss-Spanish Intermittent Treatment Trial, SSITT), в котором пациентам с вирусной нагрузкой <50 копий/мл в течение ≥6 месяцев отменяли ВААРТ на 2 недели, затем возобновляли прием АРВ препаратов в течение 8 недель, затем снова отменяли и т. д. После четырех циклов стабильный вирусологический ответ <5000 копий/мл был достигнут у <20% из 133 участников (*AIDS* 2002; 16:S5157). Впоследствии у 9 из 35 пациентов (26%) были обнаружены новые мутации резистентности вируса (*Clin Infect Dis* 2005; 41:883). Эта стратегия не рекомендуется к применению.
- **Аутоиммунизация при острой ВИЧ-инфекции.** Теоретическое обоснование такое же, как для хронической ВИЧ-инфекции (см. выше), с учетом предположения, частично основанного на успешных результатах экспериментов на обезьянах (*Science* 2000; 290:1591; *Nat Med* 2000; 6:1140), о том, что иммунный ответ у пациентов, начавших получать

терапию на стадии острой ВИЧ-инфекции, более выражен. Клинические исследования показали, что в случаях, когда ВААПТ начинают на стадии первичной (острой) ВИЧ-инфекции, лимфоциты CD4 и CD8, отвечающие за специфический иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию, сохраняются (*Nature* 2000; 407:523). Первые результаты применения такого подхода были многообещающими, однако при длительном наблюдении за пациентами потеря вирусологического ответа была зарегистрирована у 11 из 14 пациентов (XI CROI, 2003, тезисы 24). Этот подход применять не рекомендуется; исключения составляют клинические исследования, проводимые в соответствии с принятыми стандартами (*PLoS Med* 2004; 1:e36).

- **Периодический прием АРВ препаратов.** Обоснованиями данной стратегии служат возможное снижение стоимости лечения, побочных эффектов препаратов и повышение удобства режима лечения при сохранении уровня подавления вирусной нагрузки. NIH провели два исследования с участием небольших групп пациентов, у которых был достигнут хороший вирусологический ответ на фоне стандартной терапии. Участники исследования получали терапию по стандартным схемам ВААПТ, содержащим эфавиренз или индинавир, каждую вторую неделю (*Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:15161; *J Infect Dis* 2004; 189:174). Через 48 недель такой терапии у пациентов сохранялся стойкий вирусологический ответ и у вируса отсутствовали мутации резистентности. Однако результаты других клинических исследований периодического приема препаратов были далеко не такими успешными. В исследовании STACCATO изучалась эффективность нескольких схем ВААПТ в режиме приема препаратов каждую вторую неделю (этот режим получил название «WOWO» — «week-on, week-off» [неделя приема — неделя перерыва]); частота вирусологической неэффективности составила 53% в группе, получавшей терапию в экспериментальном режиме WOWO, и 5% в контрольной группе, в которой пациенты принимали АРВ препараты ежедневно (*Lancet* 2006; 368:459). В этом исследовании также была обнаружена высокая частота возникновения новых мутаций резистентности в группе WOWO (*Clin Infect Dis* 2005; 40:728). Позднее в исследовании DART была предпринята попытка изучить новый режим периодического приема АРВ препаратов — 8 недель приема, 8 недель перерыва; это исследование было прекращено досрочно по причине чрезмерно высокой частоты осложнений ВИЧ-инфекции в группе периодического приема АРВ препаратов (XVI Международная конференция по СПИДу, Торонто, август 2006 г., тезисы THLB-0207). Еще одно исследование периодического приема препаратов получило название FOTO — «five [days] on, two off» [5 дней приема, 2 дня перерыва]. Было сделано предположение, что благодаря длительному периоду полувыведения ННИОТ будут оказывать противовирусное действие во время двухдневных перерывов. Первый опыт применения такого режима приема препаратов в группе из 20 пациентов в рамках исследования FOTO показал, что через год вирусологический ответ сохранился у 19 из 20 пациентов, получавших ННИОТ-содержащие схемы ВААПТ (Конференция IAS, Рио-де-Жанейро, 2005 г., тезисы WePe 12.4.C10). Эту стратегию рекомендуется применять только в рамках клинических исследований, пока не будет накоплен достаточный опыт.
- **Прерывание терапии под контролем количества лимфоцитов CD4.** Теоретическое обоснование этой стратегии: существует рекомендация не назначать АРТ пациентам с количеством лимфоцитов $>350 \text{ мкл}^{-1}$, но, поскольку у многих пациентов на фоне терапии происходит восста-

новление количества лимфоцитов CD4 до еще более высоких значений, было сделано предположение о том, что временная отмена терапии будет безопасна для пациента при условии хорошего ответа на терапию. Результаты множества мелких и ретроспективных исследований в целом указывали на возможность применения этой стратегии, однако решающие результаты были получены в клиническом исследовании SMART — самом крупном клиническом исследовании ВИЧ-инфекции. В исследовании SMART участвовали 5472 пациента с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹ и вирусной нагрузкой <50 копий/мл, которые были рандомизированы в группу прерывания терапии (терапию возобновляли, как только количество лимфоцитов CD4 снижалось до уровня <250 мкл⁻¹) и в группу непрерывного приема АРТ. Исследование было прекращено досрочно вследствие статистически значимой разницы между количеством случаев осложнений ВИЧ-инфекции (93 против 44), случаев возникновения побочных эффектов приема препаратов (59 против 37) и случаев смерти (47 против 29) в группе прерывания терапии по сравнению с группой непрерывного приема терапии (El-Sadr W., XIII CROI, Денвер, 2006 г., тезисы 106-LB). При последующем анализе подгрупп пациентов не было выявлено пользы от применения стратегии прерывания терапии ни для одной подгруппы (El-Sadr W., XIII CROI, Денвер, 2006 г., тезисы WEAB-204). Эта стратегия в настоящее время отнесена к категории экспериментальных.

МОНОТЕРАПИЯ. Практически все исследования показали, что для устойчивой супрессии репликации вируса необходимо, чтобы схема лечения включала не менее двух антиретровирусных препаратов, к которым чувствителен вирус у конкретного пациента. Предпочтительно включать в схему 3 препарата (но не четыре). В исследовании Monark (Del Fraissy J. F., XVI Международная конференция по СПИДу, Торонто, август 2006 г., тезисы THLP-0202) сравнивалась эффективность монотерапии LPV/r и терапии комбинацией LPV/r + 2 НИОТ у ранее не получавших АРТ пациентов с исходной вирусной нагрузкой $<100\,000$ копий/мл и количеством лимфоцитов CD4 >100 мкл⁻¹. Через 48 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 71% пациентов, получавших монотерапию LPV/r (всего в группе было 83 пациента), и у 75% пациентов, получавших стандартную схему ВААРТ. Результаты других клинических исследований монотерапии препаратами новых классов подтверждают возможную эффективность такой стратегии, однако клинический опыт ее применения весьма ограничен. Эта стратегия лечения должна рассматриваться как экспериментальная до тех пор, пока не будет накоплено достаточно клинических данных и не будут четко определены показания к ее применению.

ПЕРИОД ИНДУКЦИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИЕЙ. Цели этой стратегии — снизить стоимость, упростить режим приема препаратов и уменьшить токсичность ВААРТ путем перехода на прием одного антиретровирусного препарата после достижения супрессии вирусной репликации при помощи стандартной схемы ВААРТ. В первых исследованиях, в которых поддерживающая терапия проводилась не усиленным ритонавиром IDV, была установлена неэффективность этой стратегии (*N Engl J Med* 1998; 339:1319; *N Engl J Med* 1998; 339:1269). Повторный интерес к этой стратегии привлекли результаты ряда исследований, в которых пациенты, получавшие стандартную схему ВААРТ (LPV/r + 2 НИОТ) в течение более 6 месяцев, с вирусной нагрузкой

менее 50 копий/мл, переходили на монотерапию LPV/r (XVI Международная конференция по СПИДу, Торонто, 2006 г., тезисы THLB-0203). В этих исследованиях были получены в целом благоприятные результаты; у пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на поддерживающую терапию успешно удавалось достичь повторной супрессии репликации вируса путем возврата к стандартной схеме БААПТ, которую пациент принимал во время периода индукции (см. таблицу 4.19). Сходные результаты были получены в исследовании поддерживающей терапии ATV/r: у 3 из 36 пациентов была зарегистрирована вирусологическая неэффективность терапии через 12–20 недель от начала поддерживающей терапии ATV/r (JAMA 2006; 296:806). Также было проведено похожее исследование, в котором в периоде индукции пациенты получали схему EFV/AZT/3TC/ABC, а в качестве поддерживающей терапии — комбинацию трех нуклеозидов AZT/3TC/ABC. Через 96 недель доли пациентов с вирусной нагрузкой менее 50 копий/мл были практически одинаковы в обеих группах (77% в группе поддерживающей терапии и 79% в группе, получавшей схему с эфавирензом), однако вирусологическая неэффективность терапии была зарегистрирована у 16 из 141 пациента (11%) в группе, получавшей комбинацию трех нуклеозидов, и у 8 из 141 пациента (5%) в группе, получавшей БААПТ с эфавирензом (J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39:257). Эти исследования подтвердили, что при применении монотерапии EFV, LPV/r или ATV/r в качестве поддерживающей терапии, можно эффективно удерживать вирусную нагрузку на уровне менее 50 копий/мл, однако в этих исследованиях участвовало мало пациентов, и, кроме того, на фоне монотерапии вирусологическая неэффективность возникала несколько чаще. Эту стратегию следует рассматривать как экспериментальную.

Таблица 4.19. Период индукции с последующей поддерживающей терапией LPV/r

Исследование	N	Продолжит. (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	
			Монотерапия LPV/r	БААПТ
Исследование ОК*	42	48	81%*	95%
МО 3-613†	155	96	50%	61%
OK04‡	198	48	85%*	90%
KalMo§	60	48	87%	83%

У всех 8 пациентов, у которых наблюдался недостаточный вирусологический ответ на монотерапию LPV/r, удалось добиться повторной супрессии репликации вируса путем добавления к LPV/r двух НИОТ.

*Aribas, J., J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40:280.

†Cameron, W., XVI Конференция по СПИДу., август 2006 г., тезисы THLB-0201

‡Aribas, J., XVI Конференция по СПИДу., август 2006 г., тезисы THLB-0203

§Nunes, E., XVI Конференция по СПИДу., август 2006 г., тезисы THAB-0103

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.

Терапевтический мониторинг лекарственных препаратов (ТМЛП) — привлекательный метод для определения индивидуальных режимов дозирования для ВИЧ-инфицированных пациентов. ТМЛП применяют при проблемах соблюдения режима препаратов, при риске лекарственных взаимодействий, при лечении беременных, при дозозависимых токсичных эффектах, а также при нарушениях фармакокинетики и фармакодинамики препаратов по причине нарушений функции печени, почек или желудочно-кишечного тракта. (Этот метод неприменим для подбора доз НИОТ, поскольку их концентрации в плазме крови не коррелирует с их внутриклеточными концентрациями.)

- Значения целевых минимальных концентраций для вируса дикого типа взяты из клинических стандартов DHHS (см. таблицу 4.14, стр. 87).
- Ограничения ТМЛП:
 - отсутствие результатов проспективных исследований, свидетельствующих о том, что применение ТМЛП способствует улучшению клинических результатов;
 - отсутствие непротиворечивых данных, позволяющих определить клинически значимые концентрации препаратов, коррелирующие с лечебным или токсическими эффектами;
 - отсутствие в большинстве лабораторий необходимых ресурсов для определения концентраций препаратов в крови с достаточной точностью;
 - необходимость строгого соблюдения методик забора образцов крови и проведения лабораторного исследования (см. веб-сайт www.hivpharmacology.com; ресурс бесплатный, требуется только регистрация);
 - выраженный разброс результатов измерений у одного и того же пациента.

Согласно данным клинических испытаний, даже если концентрации лекарственных препаратов определяются высококвалифицированными специалистами на хорошем оборудовании с точным соблюдением всех методик, результаты измерений варьируют в широких пределах. В одном исследовании, в ходе которого у каждого пациента было взято в среднем 40 образцов крови для определения концентраций препаратов, медиана индивидуальных коэффициентов вариации составила 44% для ИП и 25% для ННИОТ (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1189).

ВСПЕСКИ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ. Всплеск вирусной нагрузки определяется как кратковременное (единичное) повышение вирусной нагрузки до уровня 50–800 копий/мл. В одном исследовании для изучения всплесков вирусной нагрузки вирусологические показатели измерялись 3 раза в неделю в течение 4 месяцев у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом на терапию (*JAMA* 2005; 293:817). Всплески вирусной нагрузки были обнаружены в 24 из 714 образцов крови (3,1%). Полученные результаты измерения вирусной нагрузки в диапазоне 50–200 копий/мл могли не подтверждаться результатами измерения, проведенного в другой лаборатории с этим же образцом крови, а также могли отражать нормальную вариабельность результатов, получаемых данным методом в конкретной лаборатории. К ошибочно завышенным результатам измерений вирусной нагрузки также приводили нарушения методики проведения лабораторного исследования, в том числе исследование содержимого пробирок для получения сыворотки (PPT — plasma preparation tubes), подвергшихся центрифугированию или замораживанию (*J Clin Virol* 2006; 35:420). Тем не менее, результаты исследований, свидетельствующие о всплеске вирусной нагрузки, не следует полностью игнорировать. Прежде всего, всплеск вирусной нагрузки можно диагностировать только после того, как будет получен результат повторного измерения вирусной нагрузки, подтверждающий кратковременность обнаруженного повышения вирусной нагрузки. Кроме того, некоторые исследования показали, что частые всплески вирусной нагрузки могут служить признаком недостаточного соблюдения режима терапии или указывать на повышенный риск возникновения вирусологической неэффективности и резистентности вируса (*J Infect Dis* 2005; 51:195).

ОТМЕНА ННИОТ-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ ВААРТ. Существует много показаний к отмене ВААРТ, среди них тяжелые побочные эффекты терапии, тяжелое интеркуррентное заболевание или серьезное медицинское вмешательство, прерывание терапии под контролем количества лимфоцитов CD4 (описанное выше), отсутствие доступа к АРВ препаратам, а также в случаях, когда женщина получала АРТ временно только с целью профилактики перинатальной передачи ВИЧ. Согласно стандартной рекомендации, прием всех АРВ препаратов следует прекращать одновременно, однако при этом возникают определенные опасения в связи с длительным периодом полувыведения EFV и NVP и низким генетическим барьером для развития резистентности вируса к этим препаратам (*Clin Infect Dis* 2006; 42:401). После отмены ННИОТ-содержащей схемы ВААРТ развивается эффект монотерапии ННИОТ, что ведет к развитию резистентности вируса к ННИОТ. Это опасение в большой степени основано на опыте назначения однократной дозы невирапина для профилактики перинатальной передачи ВИЧ, после чего примерно у 60–80% женщин обнаруживалась перекрестная резистентность вируса к препаратам класса ННИОТ, обусловленная мутацией K103N (*J Infect Dis* 2005; 192:24). Данная проблема пока не была исследована в той мере, чтобы можно было дать точные рекомендации, однако были предложены следующие варианты ее решения:

- После прекращения приема EFV или NVP продолжают прием НИОТ в течение 5–7 дней (клинические стандарты IAS-USA, *JAMA* 2006; 296:827); в клинических стандартах DHHS по ведению беременных (от 7 июля 2006 года) в этой ситуации предлагается продолжать прием НИОТ в течение 3–7 дней (*J Infect Dis* 2006; 193:482).
- Заменить эфавиренз или невирапин на ИП, принимать получившуюся схему в течение недели, затем прекратить прием всех препаратов одновременно (клинические стандарты Британской ассоциации по вопросам ВИЧ-инфекции, 2005 г.). В клинике Мур (Moore Clinic) ИП-содержащую схему отменяют только через 3–4 недели, объясняя такую тактику длительностью и вариабельностью периодов полувыведения эфавиренза (36–100 часов) и невирапина (25–30 часов).

Антиретровирусные препараты

Антиретровирусные препараты, одобренные FDA

Таблица 4.20. Антиретровирусные препараты, одобренные FDA для лечения ВИЧ-инфекции

Генерическое название (аббревиатура)	Патентованное название	Производитель	Дата одобрения FDA
Зидовудин (AZT, AZT)	<i>Ретровир</i>	GlaxoSmithKline	Март 1987 г.
Диданозин (ddI)	<i>Видекс</i>	Bristol Myers-Squibb	Октябрь 1991 г.
Зальцитабин (ddC)*	<i>Хивид</i>	Hoffmann-La Roche	Июнь 1992 г.
Ставудин (d4T)	<i>Зерит</i>	Bristol Myers-Squibb	Июнь 1994 г.
Ламивудин (3TC)	<i>Эпивир</i>	GlaxoSmithKline	Ноябрь 1995 г.
Саквинавир в твердых желатиновых капсулах (SQV-hgc)	<i>Инеираз</i>	Hoffmann-La Roche	Декабрь 1995 г.
Ритонавир (RTV)	<i>Норвир</i>	Abbott Laboratories	Март 1996 г.
Индинавир (IDV)	<i>Криксиван</i>	Merck & Co., Inc.	Март 1996 г.
Невиралапин (NVP)	<i>Вирумун</i>	Boehringer Ingelheim	Июнь 1996 г.
Нелфинавир (NFV)	<i>Вирасепт</i>	Pfizer	Март 1997 г.
Делавирдин (DLV)	<i>Рескриптор</i>	Pfizer	Апрель 1997 г.
Зидовудин/Ламивудин (AZT/3TC)	<i>Комбивир</i>	GlaxoSmithKline	Сентябрь 1997 г.
Саквинавир в мягких желатиновых капсулах (SQV-sgc)*	<i>Фортоваза</i>	Hoffmann-La Roche	Ноябрь 1997 г.
Эфавиренз (EFV)	<i>Сустива</i>	DuPont Pharmaceuticals	Сентябрь 1998 г.
Абакавир (ABC)	<i>Зиаген</i>	GlaxoSmithKline	Февраль 1999 г.
Ампренавир (APV)*	<i>Агенераза</i>	GlaxoSmithKline	Апрель 1999 г.
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	<i>Калетра</i>	Abbott Laboratories	Сентябрь 2000 г.
Зидовудин/ламивудин/абакавир (AZT/3TC/ABC)	<i>Тризивир</i>	GlaxoSmithKline	Ноябрь 2000 г.
Тенофовир дизопроксила фумарат (TDF)	<i>Виреад</i>	Gilead Sciences	Октябрь 2001 г.
Энфувиртид (ENF)	<i>Фузеон</i>	Roche	Март 2003 г.
Атазанавир (ATC)	<i>Реатаз</i>	Bristol Myers-Squibb	Июнь 2003 г.
Эмтрицитабин (FTC)	<i>Эмтрива</i>	Gilead Sciences	Июль 2003 г.
Фосампренавир (FPV)	<i>Лексива</i>	GlaxoSmithKline	Ноябрь 2003 г.
Ламивудин/абакавир (3TC/ABC)	<i>Элзиком</i>	GlaxoSmithKline	Август 2004 г.
Тенофовир/эмтрицитабин (TDF/FTC)	<i>Труада</i>	Gilead Sciences	Август 2004 г.
Типранавир (TPV)	<i>Алтивус</i>	Boehringer Ingelheim	Июнь 2005 г.
Дарунавир (DRV)	<i>Презиста</i>	Tibotec	Июнь 2006 г.
Эфавиренз/тененофовир/эмтрицитабин (EFV/TDF/FTC)	<i>Амтрилла</i>	Gilead Sciences Bristol Myers-Squibb	Июль 2006 г.

* Выпуск препарата прекращен; препарат отозван с рынка.

Таблица 4.21. Препараты, которые не следует применять одновременно с ИП или ННИОТ

Категория лекарственных препаратов	Препараты	ИП и ННИОТ, с которыми эти препараты нельзя применять одновременно
Антиаритмические препараты	▪ Флекаинид ▪ Пропафенон ▪ Амиодарон ▪ Хинидин	▪ LPV/r, все ИП ▪ Все ИП ▪ Все ИП ▪ Все ИП
Гиполипидемические препараты	▪ Симвастатин* ▪ Ловастатин*	▪ Все ИП и DLV ▪ Все ИП и DLV
Противотуберкулезные препараты	▪ Рифампицин	▪ Все ИП и ННИОТ, кроме EFV
Блокаторы кальциевых каналов	▪ Бепридил	▪ Все ИП
Антигистаминные препараты	▪ Астемизол[†] ▪ Терфенадин[†]	▪ Все ИП и ННИОТ, кроме NVP ▪ Все ИП и ННИОТ, кроме NVP
Нейролептики	▪ Пимозид	▪ Все ИП и DLV
Психотропные препараты	▪ Мидазолам[‡] ▪ Триазолам[‡] ▪ Алпразолам	▪ Все ИП, EFV и DLV ▪ Все ИП, EFV и DLV ▪ DLV
Алкалоиды спорыньи	▪ Производные алкалоидов спорыньи	▪ Все ИП и ННИОТ, кроме NVP
Фитопрепараты	▪ Препараты зверобоя	▪ Все ИП и ННИОТ
Для лечения расстройств ЖКТ	▪ Ингибиторы протонной помпы ▪ Цизаприд	▪ ATV, NFV ▪ Все ИП и ННИОТ, кроме NVP
Противогрибковые препараты	▪ Вориконазол	▪ RTV (в том числе в низких дозах), EFV, NVP
Стероиды в форме назального спрея	▪ Флутиказон	▪ Все усиленные ритонавиром ИП
Противосудорожные препараты	▪ Фенитоин[§] ▪ Карбамазепин[§] ▪ Фенобарбитал[§]	

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

* Альтернативные гиполипидемические препараты: аторвастатин, флувастатин

[†] Альтернативные антигистаминные препараты: лоратадин, фексофенадин, цетиризин.

[‡] Альтернативные психотропные препараты: темазепам, лоразепам.

[§] Альтернативные противосудорожные препараты: вальпроевая кислота, ламотриджин, левитирацетам, топирамат.

КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (см. также стр. 128)

■ Коррекция режима дозирования антиретровирусных препаратов при печеночной недостаточности (*J Infect Dis* 2005; 40:174)

- **НИОТ:** при печеночной недостаточности фармакокинетика НИОТ изменяется минимально, поскольку у этих препаратов не выражен эффект первого прохождения через печень, у них низкий уровень связывания с белками, и они выводятся в основном почками. При печеночной недостаточности корректировать дозы НИОТ не требуется; исключение составляет абакавир: при печеночной недостаточности класса А по шкале Чайлда-Пью следует рассмотреть возможность снижения дозы абакавира до 200 мг 2 раза в сутки, а при печеночной недостаточности классов В и С этот препарат противопоказан. Клинические данные ограничены.
- **ННИОТ:** при печеночной недостаточности минимальные концентрации EFV и NVP изменяются незначительно.
- **ИП:** эти препараты подвергаются интенсивному метаболизму изоферментами системы цитохрома; рекомендации приведены ниже.
 - **NFV:** стандартный режим дозирования; применять с осторожностью.
 - **IDV:** рекомендуемая доза составляет 600 мг каждые 8 часов; при усилении ритонавиrom доза IDV/r составляет 200/100 мг 2 раза в сутки. Клинические данные ограничены.
 - **SQV/r:** стандартный режим дозирования; применять с осторожностью.
 - **LPV/r:** нет данных; применять с осторожностью.
 - **ATV:** при печеночной недостаточности класса В по шкале Чайлда-Пью — 300 мг 1 раз в сутки; при печеночной недостаточности класса С — противопоказан; 300–400 мг 1 раз в сутки: усиление ритонавиrom не рекомендуется. Клинические данные ограничены.
 - **DRV/r:** применять с осторожностью.
 - **FPV и FPV/r:** усиление ритонавиrom противопоказано. При 5–8 баллах по шкале Чайлда-Пью FPV применяют в дозе 700 мг 2 раза в сутки; при 9–12 баллах по шкале Чайлда-Пью препарат противопоказан.
 - **TPV и TPV/r:** TPV/r противопоказан при печеночной недостаточности классов В и С по шкале Чайлда-Пью; не усиленный ритонавиrom TPV применять с осторожностью.
- **Ингибитор слияния ENF:** коррекция режима дозирования не требуется.

■ Шкала Чайлда-Пью: определите количество баллов на основании данных клинического и лабораторного обследования. 5–6 баллов = печеночная недостаточность класса А; 7–9 баллов = печеночная недостаточность класса В, >9 печеночная недостаточность класса С.

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

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

Таблица 4.22. Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции доз или осторожности при применении комбинаций препаратов

Препараты	IDV	SQV	NFV	FPV	LPV/r
Противогрибковые препараты					
Кетоконазол	- Уровень IDV ↑ на 68% - Доза: IDV 600 мг 3 раза в сутки	- Уровень SQV ↑ в 3 раза - Доза: стандартная	Коррекция дозы не требуется	- Кетоконазол ↑ на 44%, APV ↑ на 31% - Дозы кетоконазола ≤400 мг в сутки или ≤200 с FPV/r	- Уровень кетоконазола ↑ в 3 раза - Уровень LPV ↑ на 13% - Не более 200 мг кетоконазола в сутки
Вориконазол	- Применять в стандартных дозах - Взаимодействия отсутствуют - С IDV/r: см. RTV	- Нет данных - Возможно угнетение метаболизма; следить за возможными побочными эффектами - См. RTV	- Нет данных - Возможно взаимное угнетение метаболизма; следить за возможными побочными эффектами	- Нет данных - Возможно взаимное угнетение метаболизма; следить за возможными побочными эффектами	Взаимное угнетение метаболизма, см. RTV
Итраконазол	- Нет данных - Не более 200 мг итраконазола в сутки	- Нет данных - Отслеживать концентрации препарата в крови при применении в дозах >400 мг/сут	Нет данных	- Нет данных - Применять с осторожностью в дозах >400 мг/сут	Не более 200 мг итраконазола в сутки
Противотуберкулезные препараты					
Рифампицин	- IDV ↓ на 89% - Нельзя применять одновременно	- SQV ↓ 84% - Нельзя применять одновременно	- NFV ↓ на 82% - Нельзя применять одновременно	- APV ↓ на 82% - Нельзя применять одновременно	- AUC LPV ↓ на 75% - Нельзя применять одновременно
Рифабутин	- IDV ↓ на 32% - Рифабутин ↑ в 2 раза ↓ дозу рифабутина до 150 мг ежедневно или до 300 мг 3 раза в неделю; IDV 1000 мг 3 раза в сутки - IDV/RTV: см. RTV	- Саквинавир ↓ на 40% - SQV + RTV: см. RTV	- NFV: если доза 1250 мг 2 раза в сутки, не менять - Рифабутин ↑ в 2 раза ↓ дозу рифабутина до 150 мг ежедневно или до 300 мг 3 раза в неделю - NFV: 1250 мг 2 раза в сутки	- APV ↓ на 15% - Рифабутин ↑ на 193% ↓ дозу рифабутина до 150 мг ежедневно или до 300 мг 3 раза в неделю - FPV: стандартная доза	- LPV ↓ на 17% - Рифабутин: ↑ в 3 раза, ↓ дозу рифабутина до 150 мг через день или до 150 мг 3 раза в неделю - LPV/r: стандартная доза
Кларитромицин	- Кларитромицин ↑ на 53% - Коррекция дозы не требуется	- Кларитромицин ↑ на 45% - Саквинавир ↑ на 177% - Корректировать дозу SQV/r при почечной недостаточности	Нет данных	- APV ↑ на 18% - Коррекция дозы не требуется	AUC кларитромицина ↑ на 77%; корректировать дозу при почечной недостаточности
Оральные контрацептивы	Коррекция дозы не требуется	Применять другой метод контрацепции	Применять другой метод контрацепции	Применять другой метод контрацепции	Применять другой метод контрацепции

Таблица 4.22. Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции дозы или осторожности при применении комбинаций препаратов (продолжение)

Препараты	IDV	SQV	NFV	FPV	LPV/r
Гиполипидемические препараты					
Аторвастатин	- Применять с осторожностью – начинать с 10 мг в сутки - Нет данных	- При одновременном приеме с SQV/RTV концентрации аторвастатина ↑ на 450% - Начинать с 10 мг в сутки	- Уровни статина ↑ на 74% - Начинать с 10 мг в сутки	- Уровни статина ↑ на 150% - Начинать с 10 мг в сутки	- Уровни статина ↑ в 5,9 раза - Начинать с 10 мг в сутки
Правастатин	Нет данных	- При одновременном приеме с SQV/RTV концентрации правастатина ↓ на 50% - Стандартные дозы	- Правастатин ↓ - Нет данных	Нет данных	- Уровни статина ↑ на 33% - Стандартные дозы
Противосудорожные препараты					
Фенобарбитал Фенитоин Карбамазепин	- Карбамазепин значительно ↓ уровни IDV - Назначить другую антиретровирусную схему, или RTV + IDV, или IDV (при условии проведения ТМЛП) - Рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты или леветир-ацетама	- Неизвестно, но могут значительно ↓ уровни SQV - Отслеживать уровни противосудорожного препарата - Рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты или леветир-ацетама	- AUC фенитоина ↓ на 20–40% - Может существенно ↓ уровень NFV: можно продолжить прием NFV при условии проведения ТМЛП - Следить за уровнями противосудорожных препаратов - Рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты или леветир-ацетама	- Может существенно ↓ уровень APV - Можно продолжить прием FPV при условии проведения ТМЛП - Отслеживать уровни противосудорожного препарата - Рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты или леветир-ацетама	- Фенитоин: ↓ уровни LPV, RTV и фенитоина – не назначать или отслеживать уровни LPV (ТМЛП) - Карбамазепин ↑ при одновременном применении с RTV - Следить за уровнями противосудорожных препаратов - Рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты или леветир-ацетама или ламотриджина
Метадон (см. стр. 308)	- Уровни метадона не изменяются - Уровни IDV не изменяются	Небольшое ↓ активного R-изомера	- NFV снижает уровень метадона - Нет изменений уровня активного R-изомера - APV C_{min} ↓ на 25%	- Нет данных - Уровни метадона ↓ на 35% - Нет изменений уровня активного R-изомера	- Уровни метадона ↓ на 53% - Требуется тщательное наблюдение, может потребоваться ↑ дозу метадона
Прочие взаимодействия	- Грейпфрутовый сок ↓ уровни IDV на 26% - Силденафил: не более 25 мг/48 часов - Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV - Тадалафил: ≤10 мг/72 часа - Амлодипин: AUC амлодипина ↑ на 90% с IDV/r: наблюдение	- Грейпфрутовый сок ↑ уровни SQV - Дексаметазон ↓ уровни SQV - Силденафил: не более 25 мг/48 часов - Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV - Тадалафил: ≤10 мг/72 часа	- Силденафил: не более 25 мг/48 часов - Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV - Тадалафил: ≤10 мг/72 часа - Ингибиторы протонной помпы: не применять одновременно		- Силденафил: не более 25 мг/48 часов - Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV - Тадалафил: ≤10 мг/72 часа - AUC дигоксина ↑ на 81%*

* По-видимому, в лекарственные взаимодействия с дигоксином вступают все усиленные ритонавиром ИП.

Таблица 4.22. Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции доз или осторожности при применении комбинаций препаратов
(продолжение)

Препараты	ATV	TPV	DLV	NVP	EFV	DRV/r
Противогрибковые препараты						
Кетоконазол	- При применении без ритонавира коррекция дозы не требуется - Коррекция дозы не требуется - Не более 200 мг кетоконазола в сутки	- Уровни кетоконазола ↑ - Не более 200 мг кетоконазола в сутки	Не более 200 мг кетоконазола в сутки	- Кетоконазол ↓ на 63% - NVP ↑ на 15–30% - Не рекомендуется	Нет данных	- AUC DRV ↑ - Уровни азела ↑ в три раза - Не более 200 мг кетоконазола в сутки
Вориконазол		Возможно взаимное угнетение метаболизма: отслеживать вероятные побочные эффекты	Нет данных	- Нет данных - Возможно ↑ уровней NVP и ↓ уровней вориконазола	- AUC вориконазола ↓ на 77% - Уровни ↑ EFV на 44% - Не применять одновременно	- Нет данных ↓ AUC вориконазола при одновременном применении с RTV в дозе 200 мг/сут - Не применять одновременно
Итраконазол	Нет данных	- Нет данных - Не более 200 мг итраконазола в сутки	- Нет данных - Не более 200 мг итраконазола в сутки	Нет данных	Нет данных	- Нет данных - Не более 200 мг итраконазола в сутки
Противотуберкулезные препараты						
Рифампицин	Нельзя применять одновременно	Нельзя применять одновременно	Нельзя применять одновременно	- Уровни NVP ↓ на 20–58% - Не рекомендуется из-за потенциальной гепатотоксичности; при одновременном применении тщательно следить за изменениями показателей функции печени	- Уровни EFV ↓ на 25% - Доза EFV: 600–800 мг/сут	Нельзя применять одновременно
Рифабутин	- Уровни рифабутина ↑ в 2,5 раза - Доза рифабутина: 150 мг через день или 3 раза в неделю - ATV: стандартная доза - ATV/r: см. RTV	- Уровни рифабутина ↑ в 3 раза - Доза рифабутина: 150 мг через день или 3 раза в неделю	- Уровни рифабутина ↑ - Доза рифабутина: 150 мг через день	- Уровни NVP ↓ на 16%; уровни рифабутина не меняются - NVP: коррекция дозы не требуется - Рифабутин: стандартная доза	- Уровни EFV не меняются - Уровни рифабутина ↓ на 35% - Доза рифабутина ↑ до 450 мг в сутки или до 600 мг 3 раза в неделю - EFV: стандартная доза	Нет данных
Кларитромицин	- Уровни кларитромицина ↑ на 94%; риск удлинения интервала QTc ↓ дозу кларитромицина на 50%; рассмотреть возможность назначения азитромицина	- Уровни TPV ↑ на 66% - Коррекция дозы требуется только при почечной недостаточности: ↓ дозу кларитромицина на 50% при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин и на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин	↓ дозу кларитромицина на 50% при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин - Использовать другую схему лечения	- Уровни NVP ↑ на 26% - Уровни кларитромицина ↓ на 30% - Доза стандартная; рассмотреть возможность назначения азитромицина	- Уровни кларитромицина ↓ на 39%, но уровни метаболита 14-ОН ↑ на 34% - Высокая частота появления сыпи - Отслеживать эффективность или применять азитромицин	- Уровни кларитромицина ↑ на 57% ↓ дозу кларитромицина на 50% при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин и на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин

Таблица 4.22. Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции доз или осторожности при применении комбинаций препаратов (продолжение)

Препараты	ATV	TPV	DLV	NVP	EFV	DRV/r
Оральные контрацептивы	Применять другой метод контрацепции	Применять другой метод контрацепции	Возможно повышение уровней ОК. Применять другой метод контрацепции	Применять другой метод контрацепции	Применять другой метод контрацепции	Уровни ОК значительно снижаются. Применять другой метод контрацепции
Гиполипидемические препараты						
Аторвастатин	- Нет данных; ожидается ↑↑ AUC статина - Применять с осторожностью – начинать с 10 мг в сутки	- Уровни статина ↑ в 9 раз - Начинать с 10 мг в сутки	- Возможно повышение уровней аторвастатина - Начинать с 10 мг в сутки	Нет данных	- AUC аторвастатина ↓ на 43% - Не превышать максимальную дозу	- Возможно повышение уровней аторвастатина - Начинать с 10 мг в сутки
Правастатин	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	AUC правастатина (при приеме 10 мг в сутки) ↓ на 40%	AUC правастатина ↑ на 81%, у некоторых пациентов наблюдалось увеличение AUC правастатина до значений, превышающих исходную величину в 5 раз; начинать с минимальной дозы
Противосудорожные препараты						
Фенобарбитал Фенитоин Карбамазепин	- Возможно выраженное ↓ уровней ATV - Следить за уровнями противосудорожных препаратов - Рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты, леветирacetам или ламотриджина - Можно назначать ATV при условии проведения ТМЛП	- Снижение уровней TPV - Непредсказуемое изменение уровней противосудорожных препаратов – проводить ТМЛП или применять вальпроевую кислоту, леветирacetам или ламотриджин	Выраженное снижение C_{min} DLV; не применять одновременно	- Неизвестно - Следить за уровнями противосудорожных препаратов	- Не применять одновременно - Применять с осторожностью - Следить за уровнями противосудорожных препаратов - Уровни карбамазепина ↓ на 27% - Уровни EFV ↑ на 36%	Выраженное снижение AUC DRV; не применять одновременно
Метадон (см. стр. 308)	- Не вступает в лекарственные взаимодействия с ATV - В отношении ATV/r нет данных	Метадон: может потребоваться ↑ дозу метадона	- Уровни DLV без изменений - Возможно повышение уровней метадона; наблюдение	- Уровни NVP без изменений - Уровни метадона ↓ на 60% - Постепенно повышать дозу метадона - Сообщалось о случаях синдрома отмены	- Уровни метадона ↓ на 52% - Постепенно повышать дозу метадона; сообщалось о случаях синдрома отмены	DRV/r снижает AUC R-метадона на 16%. Настороженность в отношении признаков синдрома отмены

Таблица 4.22. Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции доз или осторожности при применении комбинаций препаратов (продолжение)

Препараты	ATV	TPV	DLV	NVP	EFV	DRV/r
Прочие взаимодействия	- Антагонисты H₂-рецепторов: ATV/r принимать за 2 часа до или через час после приема антагонистов H₂-рецепторов - Антациды: принимать ATV за 2 часа до или через час после приема антацидов - Ингибиторы протонной помпы: не применять одновременно - Силденафил: принимать не более 25 мг/48 часов - Варденафил: ≤2,5 мг/24 часа с ATV и ≤2,5 мг/72 часа с ATV/r - Тадалафил: принимать не более 10 мг/72 часа - Блокаторы кальциевых каналов: постепенно повышать дозу, следить за изменениями на ЭКГ	- Силденафил: не более 25 мг/48 часов - Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа - Антациды: интервал между приемом антацидов и TPV должен быть не менее 2 часов - AZT: AUC ↓ на 31–42%, коррекция дозы; клиническая значимость не установлена - ddl: интервал между приемами TPV и ddl должен быть не менее 2 часов - Дисульфирам-подобная реакция при одновременном применении с метронидазолом - AUC пароксетина и сертралина ↓	- Силденафил: не более 25 мг/48 часов - Варденафил: не более 2,5 мг/24 часа - Тадалафил: не более 10 мг/72 часа	Флуконазол: уровни NVP ↑ на 100% – возможно лекарственное поражение печени	Контроль уровня варфарина при одновременном применении с EFV	- Силденафил: не более 25 мг/48 часов - Варденафил: не более 2,5 мг/24 часа - Тадалафил: не более 10 мг/72 часа - AUC пароксетина и сертралина ↓ - Постепенно повышать дозу этих препаратов до достижения желаемого эффекта - Возможно повышение AUC дигоксина. Отслеживать уровни дигоксина в крови (ТМЛП)

Таблица 4.23. Лекарственные взаимодействия ИП и ННИОТ: изменения величин AUC и коррекция режимов дозирования

Препарат	RTV	SQV	NFV	LPV/r	ATV
IDV	• AUC IDV ↑ в 2–5 раз • Дозы: IDV 800 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 2 раза в сутки	• AUC IDV не изменяется • AUC SQV ↑ в 4–7 раз¹ • Дозы: недостаточно данных	• AUC IDV ↑ на 50%; AUC NFV ↑ на 80% • Дозы: ограниченные данные по комбинации IDV 1200 мг 2 раза в сутки + NFV 1250 мг 2 раза в сутки	• IDV ↑ C_{min} IDV на 240% • Дозы: IDV 600 или 666 мг 2 раза в сутки + LPV/r в стандартной дозе	• Применять одновременно не рекомендуется
RTV	—	• AUC RTV не изменяется • AUC SQV ↑ в 20 раз • Режимы дозирования: 1000/100 мг 2 раза в сутки или 2000/100 мг 1 раз в сутки	• AUC RTV не изменяется • AUC NFV ↑ в 1,5 раза • Дозы: недостаточно данных • Повышается токсическое действие на ЖКТ	• Комбинированная лекарственная форма	• AUC ATV ↑ в 2,4 раза • ATV 300 мг + RTV 100 мг 1 раз в сутки
SQV	—	—	• AUC SQV ↑ в 3–5 раз • AUC NFV ↑ на 20% • Дозы: NFV 1250 мг 2 раза в сутки, SQV 1200 мг 2 раза в сутки (Фортоваза)	• AUC SQV ↑ • Дозы: <i>Инвараз</i> 1000 мг 2 раза в сутки + LPV/r в стандартной дозе	• SQV 1500 мг 1 раз в сутки + ATV/r 300/100 мг 1 раз в сутки
NFV	—	—	—	• AUC LPV ↓ на 27%; • AUC NFV ↑ на 25% • Не применять одновременно	• NFV: Нет данных
LPV/r	—	—	—	—	• ATV/r 300/100 мг 1 раз в сутки + LPV/r в стандартной дозе
ATV	—	—	—	—	—
FPV	—	—	—	—	—
EFV	—	—	—	—	—
NVP	—	—	—	—	—

Таблица 4.23. Лекарственные взаимодействия ИП и ННИОТ: изменения величин AUC и коррекция режимов дозирования (продолжение)

Препарат	DRV	EFV	FPV	NVP
IDV	- AUC IDV и AUC DRV ↑ - Режим дозирования не установлен	- Уровни IDV ↓ на 31%; - Дозы: IDV 1000 мг каждые 8 часов; EFV 600 мг 1 раз в сутки перед сном - Возможен следующий режим дозирования: IDV 800 мг 2 раза в сутки + RTV 200 мг 2 раза в сутки + EFV 600 мг 1 раз в сутки перед сном	Недостаточно данных	- Уровни IDV ↓ на 28%; - Уровни NVP не изменяются - Режимы дозирования: IDV 1000 мг каждые 8 часов + NVP в стандартной дозе или IDV 1000 мг 2 раза в сутки + RTV 100–200 мг 2 раза в сутки + NVP в стандартной дозе
RTV	- Уровни DRV ↑ в 14 раз при одновременном приеме с RTV 100 мг 2 раза в сутки - DRV/r 600/100 мг 2 раза в сутки — стандартная доза	- Уровни RTV ↑ на 18% - Уровни EFV ↑ на 21% - Применять оба препарата в стандартных дозах	- APV ↑ в 2 раза - При лечении ранее получавших ИП пациентов: FPV 700 мг + RTV 100 мг 2 раза в сутки - При лечении ранее не получавших ИП пациентов: FPV/r 700/100 мг 2 раза в сутки или 1400/200 мг 1 раз в сутки	- Уровни RTV ↓ на 11% - Уровни NVP не изменяются - Применять оба препарата в стандартных дозах
SQV	- AUC DRV ↓ на 26% - Недостаточно данных для рекомендаций по режиму дозирования - Не применять одновременно	- Уровни SQV ↓ на 62% - Уровни EFV ↓ на 12% - Возможные режимы дозирования: SQV/r 400/400 мг 2 раза в сутки + EFV в стандартной дозе или SQV/r 1000/100 мг 2 раза в сутки + EFV в стандартной дозе	- Уровни SQV ↓ на 32% - Уровни APV ↓ на 39% - Рекомендации отсутствуют	- Уровни SQV ↓ на 25% - Уровни NVP не изменяются - Режим дозирования: NVP в стандартной дозе + <i>Иневираза</i> 1000 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 2 раза в сутки
NFV	Нет данных	- Уровни NFV ↑ на 20% - Применять оба препарата в стандартных дозах	Рекомендации отсутствуют	- Уровни NFV ↑ на 10% - Уровни NVP не изменяются - Применять оба препарата в стандартных дозах
LPV/r	- AUC DRV ↓ на 53% - AUC LPV ↑ на 37% - Не применять одновременно	- Уровни LPV ↓ на 40% - Уровни EFV не изменяются - LPV/r 600/150 мг 2 раза в сутки + EFV в стандартной дозе	C_{min} LPV ↓ на 53%; FPV/r на 64% - Рассмотреть возможность применения LPV/r 600/150 мг 2 раза в сутки + FPV 1400 мг 2 раза в сутки	- Уровни LPV ↓ на 55% - LPV/r 600/150 мг 2 раза в сутки + NVP в стандартной дозе
ATV	- При применении ATV 300 мг/сут уровни DRV и ATV не изменяются - Применять ATV 300 мг 1 раз в сутки + DRV/r 600/100 мг 2 раза в сутки	- AUC ATV ↓ на 74% - ATV 300 мг + RTV 100 мг + EFV в стандартной дозе (при лечении ранее принимавших ИП пациентов может потребоваться увеличение дозы ATV)	AUC ATV ↓	- ATV ↓ - Не рекомендуется
FPV	- Нет данных - Не применять одновременно	C_{min} APV ↓ на 36% - Режимы дозирования: FPV/r 700/100 2 раза в сутки или 1400/300 мг 1 раз в сутки + EFV в стандартной дозе	—	—
EFV	- AUC DRV ↓ на 13% - AUC EFV ↑ на 21% - Стандартные дозы (режимы дозирования не установлены)	—	—	Не рекомендуется
NVP	- AUC NVP ↑ на 27% - AUC DRV не изменяется - Стандартные дозы (режимы дозирования не установлены)	Не рекомендуется	- Нет данных - Рассмотреть возможность применения FPV 700 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 2 раза в сутки + NVP в стандартной дозе	—

Таблица 4.24. Режимы дозирования антиретровирусных препаратов при почечной и печеночной недостаточности

Пре- парат	Обычная доза	Доза при почечной недостаточности Клиренс креатинина в мл/мин			Доза при гемодиализе	Нарушение функции печени
AZT	300 мг 2 раза в сутки	Клиренс креатинина <15 мл/мин: 100 мг 3 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки			100 мг 3 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки [†]	Рассмотреть возможность снижения дозы
ddI	При весе >60 кг: 400 мг 1 раз в сутки При весе <60 кг: 250 мг 1 раз в сутки	Клиренс креатинина*	>60 кг 30–59 мл/мин 10–29 мл/мин <10 мл/мин	<60 кг 200 мг/сут 125 мг/сут 125 мг/сут	Как при клиренсе креатинина <10 мл/мин [†]	Обычная доза
d4T	При весе >60 кг: 30 мг 2 раза в сутки (на усмотрение врача) При весе <60 кг: 30 мг 2 раза в сутки	Клиренс креатинина*	>60 кг 26–50 мл/мин 10–25 мл/мин	<60 кг 20 мг 2 р/сутки 20 мг 1 р/сутки	Как при клиренсе креатинина 10–25 мл/мин [†] Принимать после диализа	Режим дозирования не определен; применять с осторожностью
TDF	300 мг 1 раз в сутки	Клиренс креатинина 30–49 мл/мин: 300 мг 1 раз в 48 часов 10–29 мл/мин: 300 мг 2 раза в неделю <10 мл/мин: рекомендации отсутствуют			300 мг в неделю Принимать после диализа	Обычная доза
3TC	300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сутки	Клиренс креатинина 30–49 мл/мин: 150 мг 1 раз в сутки 15–29 мл/мин: 150 мг, затем 100 мг 1 раз в сутки 5–14 мл/мин: 150 мг, затем 50 мг 1 раз в сутки <5 мл/мин: 50 мг, затем 25 мг 1 раз в сутки			25–50 мг 1 раз в сутки	Обычная доза
FTC	200 мг 1 раз в сутки	Клиренс креатинина 30–49 мл/мин: 200 мг каждые 48 часов 15–29 мл/мин: 200 мг каждые 72 часа <15 мл/мин: 200 мг каждые 96 часов			200 мг каждые 96 часов	Режим дозирования не определен
ABC	300 мг 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	200 мг 2 раза в сутки при печеночной недостаточности класса А по шкале Чайлда-Пью; при классах В и С препарат противопоказан

Перед лечением печеночной недостаточности необходимо исключить лактацидоз.

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

$$(140 - \text{возраст в годах}) \times \text{масса тела (кг)}$$

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} =$$

$$\frac{72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}}{}$$

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

[†] В дни диализа принимать препарат следует после диализа. При гемодиализе выводится значительное количество ddI (*Clin Pharm Ther* 1996; 60:535), d4T (*Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2149), ddC, 3TC, TDF и NFV (*AIDS* 2000; 14:89). При гемодиализе практически не выводятся AZT (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:242), ABC, EFV (*AIDS* 2000; 14:618), NVP (*Nephro Dial Transplant* 2001; 16:192), IDV (*Nephro Dial Transplant* 2000; 15:1102), RTV (*Nephron* 2001; 87:186), SQV (*Nephron* 2001; 87:186) и LPV/r (*AIDS* 2001; 15:662).

По коррекции доз большинства антиретровирусных препаратов у пациентов на перитонеальном диализе пока собрано недостаточно данных. d4T и ddC, которые достоверно или предположительно выводятся при перитонеальном диализе, должны приниматься после диализа. Тенофовир не рекомендуется назначать при перитонеальном диализе. Другие препараты не выводятся при перитонеальном диализе (что установлено исследованиями или предполагается).

Таблица 4.24. Режимы дозирования антиретровирусных препаратов при почечной и печеночной недостаточности (продолжение)

Препарат	Обычная доза для взрослого	Доза при СКФ>50 мл/мин	Доза при СКФ 10-50 мл/мин	Доза при СКФ<10 мл/мин	Доза при гемодиализе	Печеночная недостаточность
EFV	600 мг 1 раз в сутки	Вероятно, допустима обычная доза	Обычная доза	Вероятно, допустима обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
NVP	200 мг 1 раз в сутки x 14 дней, затем 200 мг 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Не применять при заболеваниях печени тяжелой степени
NFV	1250 мг 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза Принимать после диализа	Применять с осторожностью
IDV	800 мг 3 раза в сутки [§]	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	600 мг каждые 8 часов
RTV	600 мг 2 раза в сутки [§]	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
TPV/r	500/200 мг 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Не применять при печеночной недостаточности 7–9 баллов по шкале Чайлда-Пью
SQV/r	Усилить ритонавиром (см. стр. 354)	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
LPV/r	400/100 мг 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
ATV	400 мг 1 раз в сутки [§] ATV/r 300/100 1 раз в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	<u>Шкала Чайлда-Пью:</u> 7–9 баллов: 300 мг 1 раз в сутки >9 баллов: не применять
FPV	1400 мг 2 раза в сутки [§] FPV/r 700/100 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	<u>Шкала Чайлда-Пью:</u> 5–8 баллов: 700 мг 2 раза в сутки 9–12 баллов: не применять Не усиливать ритонавиром при печеночной недостаточности
DRV/r	600/100 мг 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
ENF	90 мг подкожно 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза

[§] При одновременном применении с другим ИП необходимо корректировать дозу.

Побочные эффекты антиретровирусных препаратов

Источники: клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 г., рекомендации Группы по выработке консенсуса (*Clin Infect Dis* 2006; 43:645)

Обзорные публикации по данной теме напечатаны в следующих журналах: *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:257 (клинические стандарты IAS-USA); *Clin Infect Dis* 2003; 31:Suppl 2 (рекомендации по питанию); *Clin Infect Dis* 2003; 31:216 (рекомендации по лечению гиперлипидемии); *N Engl J Med* 2005; 352:48 (обзорная статья о риске сердечно-сосудистых осложнений и нарушениях распределения жировой ткани) *Clin Infect Dis* 2006; 43:645.

Липодистрофия

(*N Engl J Med* 2005; 352:48)

Липодистрофия — патологическое состояние, характеризующееся уменьшением (липоатрофия) или увеличением объема жировой ткани; эти проявления могут наблюдаться как по отдельности, так и одновременно. **Увеличение объема жировой ткани** может происходить в брюшной полости («протеазный живот»), в верхней части спины (дорзоцервикальный жир или «бычья холка»), в области молочных желез (гинекомастия) и в подкожной клетчатке (периферический липоматоз). У некоторых пациентов наблюдается сочетание увеличения жировой клетчатки в области живота, артериальной гипертензии, дислипидемии и резистентности к инсулину; такое сочетание симптомов имитирует течение метаболического синдрома или «синдрома X» (*J Intern Med* 1994; 764:13). **Липоатрофия** проявляется потерей жирового подкожного слоя на лице, конечностях и ягодицах и наблюдается у пациентов, принимающих НИОТ, особенно ставудин, в меньшей степени — зидовудин и диданозин (*Sex Trans Infect* 2001; 77:158). Причины накопления жировых отложений точно не установлены.

- **Частота возникновения и факторы риска.** По данным различных исследований, липодистрофия развивается у 20–80% пациентов, получающих антиретровирусную терапию. Такой широкий диапазон обусловлен гетерогенностью популяции и отсутствием стандартного определения липодистрофии (*Clin Infect Dis* 2006; 43:645). Частота случаев развития видимых изменений жирового слоя тела, достаточно серьезных для того, чтобы быть замеченными и врачом, и пациентом, среди пациентов, принимающих 2 НИОТ и ИП, была 17% при медиане продолжительности наблюдения 18 месяцев (*Lancet* 2001; 357:592). Метаанализ пяти серий случаев, включавших в общей сложности 5435 получавших ВААРТ пациентов, показал, что отложение жировой ткани наблюдалось в 17–67% случаев, а атрофия жировой ткани — в 20–75% случаев (*Clin Infect Dis* 2003; 36:S84). Частота случаев липоатрофии отражает интенсивность применения аналогов тимидина; в настоящее время липоатрофия наблюдается реже. Факторы риска возникновения липоатрофии включают лечение аналогами тимидина, пожилой возраст и эпизод снижения количества лимфоцитов CD4 до величины $<200 \text{ мкл}^{-1}$. Факторами риска увеличения объема жировых отложений служат ожирение в анамнезе, низкое количество лимфоцитов CD4 до начала лечения и пожилой возраст (*Clin Infect Dis* 2006; 43:645).

■ Антитретровирусные препараты

□ Увеличение объема жировых отложений часто наблюдается у пациентов, получающих схемы ВААРТ на основе ИП (*AIDS* 2001; 15:231; *AIDS* 1999; 13:2493); отношение шансов в контролируемых испытаниях составляет 2,6–3,5 (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S84). Однако объем жировых отложений может увеличиваться и у ВИЧ-инфицированных, не принимающих ИП. Эти изменения не всегда сочетаются с гиперлипидемией (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:351; *Arch Intern Med* 2000; 150:2050).

□ Липоатрофия в большей степени связана с приемом НИОТ, особенно с приемом ставудина и, реже, диданозина и зидовудина (*AIDS* 2000; 14:F25; *AIDS* 1999; 13:1659; *Clin Infect Dis* 2006; 43:645). Предполагаемый механизм – ингибирование гамма-ДНК-полимеразы, отвечающей за целостность митохондриальной ДНК (*N Engl J Med* 2002; 346:81).

■ Оценка состояния пациента (*Lancet* 2000; 356:1412; *Lancet* 2001; 357:592; *AIDS* 1999; 13:2493; *Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S63)

□ **Липоатрофия:** по-видимому, лучше всего опираться на жалобы пациента, которые можно подтвердить антропометрическими измерениями толщины кожных складок и окружности конечностей. Количество жировых отложений можно определить с помощью компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:2510), однако эти методы дорогостоящие и в целом не дают больше информации, чем жалобы пациента (*Clin Infect Dis* 2006; 43:645).

□ **Увеличение объема жировых отложений:** его признаком служит отношение окружности талии к окружности бедер, превышающее 0,95 у мужчин и 0,85 у женщин. Некоторые специалисты считают, что окружность талии ≥ 102 см (40 дюймов) у мужчин и > 88 см (35 дюймов) у женщин служит более точным диагностическим признаком липодистрофии (*BMJ* 1995; 311:158). КТ и МРТ для диагностики увеличения объема жировых отложений выполнять нецелесообразно (*Clin Infect Dis* 2006; 43:645); применение ДЭРА также не рекомендуется.

■ Лечение

□ **Диета с низким содержанием жиров и аэробная физическая нагрузка** могут отчасти замедлить процесс формирования жировых отложений (*AIDS* 1999; 13:231; *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18:CD001796), однако они могут обострить липоатрофию.

□ **Гормон роста** (в дозе до 6 мг/кг/сут) может уменьшать жировые отложения (*Ann Intern Med* 1996; 125:873; *AIDS* 1999; 13:2099; *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:727), но после отмены препарата эффект пропадает (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 35:249). К недостаткам такого лечения относятся высокая стоимость и побочные эффекты, в том числе гипергликемия, задержка жидкости в организме, артериальная гипертензия, синдром запястного канала, дальнейшая потеря подкожного жира, а также необходимость постоянной поддерживающей терапии. В настоящее время изучается эффективность низких доз гормона роста (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:379; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:367).

- **Гормон, высвобождающий гормон роста.** Предварительные результаты клинического исследования (1 мг подкожно 2 раза в сутки в течение 12 недель) свидетельствуют о значимом уменьшении объема висцеральной жировой клетчатки и увеличении объема жирового слоя на конечностях при отсутствии изменений липидного спектра и формирования резистентности к инсулину (*JAMA* 2004; 292:210). К недостаткам данного метода лечения относятся необходимость подкожных инъекций 2 раза в сутки и высокая стоимость — примерно 1800 долл. в месяц.
- **Тиазолидиндионы.** Были получены предварительные данные об эффективности препаратов этого класса при лечении липодистрофии (*Ann Intern Med* 2000; 133:263), однако плацебо-контролируемое исследование не выявило положительных результатов от применения розиглитазона (в дозе 4 мг 2 раза в сутки в течение 48 недель) у 108 пациентов с липодистрофией (*Lancet* 2004; 363:429).
- **Тестостерон.** Применение геля с тестостероном (10 г) у получающих ВААРТ мужчин с низкими уровнями тестостерона в крови и увеличением объема жировых отложений в области живота, возможно, уменьшит жировые отложения в области живота, но вместе с тем уменьшатся и жировые отложения на конечностях (*Clin Infect Dis* 2006; 43:645).
- **Метформин** (500 мг 2 раза в сутки) улучшает чувствительность к инсулину и способствует потере веса и уменьшению жировых отложений в брюшной полости у пациентов, страдающих инсулиновой резистентностью и увеличением объема жировой клетчатки (*JAMA* 2000; 284:472; *AIDS* 1999; 13:1000). Он может также снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний (*J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4611). Результаты проведенных начальных исследований рассматриваются как предварительные и не позволяющие сделать окончательные выводы (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S96).
- **Косметическая хирургия** при увеличении жировых отложений включает удаление липом и жировой ткани с груди и верхней части спины хирургическим путем или при помощи липосакции. Сейчас исследуется ряд имплантатов и инъекций для коррекции лицевой липодистрофии. Для лечения атрофии жирового слоя на лице в настоящее время с успехом применяются инъекции поли-L-молочной кислоты (*Скульптра*); это препарат получил одобрение FDA для лечения лицевой липодистрофии, однако у него достаточно высокая стоимость. Инъекции жира или коллагена быстро рассасываются, давая кратковременный эффект.
- **Изменение схемы АРТ** с переходом от ИП к ННИОТ иногда способствует уменьшению жировых отложений, хотя получены противоречивые данные, а изменения происходят медленно (*J Infect Dis* 2001; 184:914; *Clin Infect Dis* 2000; 31:1266). Наблюдения в течение 2 лет и более показывают, что после замены ставудина на абакавир или тенофовир внешний вид пациента с липодистрофией может постепенно улучшаться (*JAMA* 2002; 288:207; *Clin Infect Dis* 2004; 38:263; *AIDS* 2005; 19:15). Результаты исследования TARHEEL показали, что замена ставудина на абакавир или зидовудин может вызвать значимый прирост объема жировой клетчатки на руках, ногах и туловище через 48 недель, но улучшение наблюдалось у <40% пациентов, и доля пациентов, у которых улучшение было зарегистрировано по данным

ДЭРА, была больше доли пациентов, которые сами заметили улучшения в собственной внешности (*Clin Infect Dis* 2004; 38:263).

Лактацидоз с жировой дистрофией печени

Гиперлактаемия определяется как уровень лактата в венозной крови >2 ммоль/л. Она может быть бессимптомной или сопровождаться клиникой лактацидоза вплоть до летального исхода. Судя по всему, это осложнение терапии НИОТ, и, хотя в начале 90-х годов оно было описано как редкое, но угрожающее жизни осложнение терапии зидовудином, сейчас оно в первую очередь рассматривается как побочный эффект терапии ставудином, диданозином или комбинацией этих препаратов; терапия зидовудином реже является причиной лактацидоза (*Clin Infect Dis* 2002; 34:838). Первые публикации были посвящены описаниям тяжелых случаев лактацидоза с уровнем смертности 55% (*Clin Infect Dis* 2002; 34:838). Незначительные бессимптомные повышения уровня лактата сейчас наблюдаются чаще (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1931), однако есть мнение, что это артефактные результаты, которые отражают недостаточно точное соблюдение методики забора венозной крови для определения уровня лактата (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:27). Механизм возникновения лактацидоза — ингибирование нуклеозидными аналогами гамма-ДНК-полимеразы, что ведет к продукции лактата в процессе анаэробного гликолиза (*N Engl J Med* 2002; 346:811; *Nat Med* 1995; 1:417; *J Clin Invest* 1995; 96:126; *Lancet* 1999; 354:1112).

■ **Частота.** Частота лактацидоза зависит от используемых диагностических критериев заболевания, от продолжительности приема d4T, ddI и AZT, от того, какой конкретно препарат применяется, от демографических особенностей исследуемой популяции, а также от точности определения уровня лактата (поскольку, если лабораторная методика определения соблюдается недостаточно тщательно, часто получаются ложно высокие результаты). Бессимптомное или сопровождающееся слабо выраженными симптомами повышение уровня молочной кислоты обнаруживается у 8–20% пациентов, в течение длительного времени принимающих аналоги нуклеозидов (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S96; *Arch Intern Med* 2000; 160:2050). Это не предвещает развития тяжелого лактацидоза, обычно не требует лечения и может всего лишь отражать недостаточное соблюдение методики забора венозной крови. В ходе одного исследования ACTG только у одного из 83 принимавших НИОТ пациентов, у которых не было клинических симптомов лактацидоза, была обнаружена повышенная концентрация лактата, которая при повторном измерении была в пределах нормы (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:274). Был сделан вывод о том, что в большинстве случаев подобные повышения уровня лактата при отсутствии клинических симптомов обусловлены несоблюдением методики забора крови. В большинстве публикаций указывается частота симптоматической гиперлактаемии 0,5–1/100 пациенто-лет воздействия НИОТ (*AIDS* 2001; 15:717; *Clin Infect Dis* 2001; 33:1931; *AIDS* 2000; 14:2723; *Lancet* 2000; 356:1423), однако эти результаты были получены во время широкого применения d4T и комбинации d4T/ddI. С учетом результатов исследований обусловленной ингибированием гамма-ДНК-полимеразы дисфункции митохондрий *in vitro*, наиболее часто лактацидоз вызывает комбинация d4T/ddI, затем (в порядке убывания частоты) d4T, ddI и AZT; другие НИОТ (ЗТС, FTC, TDF и ABC) лактацидоз вызывают очень редко или могут служить причиной лактацидоза лишь согласно теоретическим предположениям (*Clin Infect Dis* 2002; 34:838; *N Engl J Med* 2002; 346:811; *Clin Infect Dis* 2000; 31:162; *Clin Infect Dis* 2001; 33:2072; *AIDS*

2001; 15:717; *N Engl J Med* 2006; 354:251). Также установлена корреляция частоты лактацидоза с продолжительностью приема аналогов тимидина (*Clin Infect Dis* 2002; 34:558; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:257). Прочие факторы риска включают принадлежность к женскому полу, беременность, ожирение, почечную недостаточность, применение диданозина в комбинации со ставудином, рибавирином или гидроксимочевой. Ввиду этого противопоказано одновременное применение ddI и рибавирина, а также применение комбинации d4T/ddI при беременности.

- **Симптоматика и диагностика.** Повышение уровня лактата может протекать бессимптомно, хронически или остро. Симптомы неспецифические: утомляемость, боли в мышцах, тошнота, рвота, диарея, вздутие живота, потеря веса, одышка (*Ann Intern Med* 2000; 133:192; *Clin Infect Dis* 2002; 34:838). Диагноз устанавливается при выявлении повышенного уровня лактата в крови, что требует забора крови в предварительно охлажденную пробирку с фторидами и оксалатами без использования жгута и без сжатия кисти в кулак; кровь должна быть поставлена в лед, быстро доставлена в лабораторию и исследована не позднее, чем через 4 часа. В течение суток перед забором крови противопоказаны физические нагрузки; нельзя определять уровень лактата на фоне обезвоживания. При определении лактата в крови очень часто допускаются ошибки в соблюдении методики проведения исследования, вследствие этого результаты нередко получаются завышенными. Прогностические значения уровня лактата (при условии, что он был определен правильно): 0–2 ммоль/л — норма, 5–10 ммоль/л — 7% смертность, 10–15 ммоль/л — смертность >30%, и у пациентов с уровнем лактата >15 ммоль/л — смертность >60% (*Clin Infect Dis* 2002; 34:838). Для лактацидоза характерны также следующие изменения лабораторных показателей: повышенная активность КФК, ЛДГ, амилазы или АСТ, увеличенный анионный разрыв ($\text{Na} - [\text{Cl} + \text{CO}_2] > 16$), низкий уровень альбумина в сыворотке крови, низкий pH, низкое содержание бикарбонатов, а также признаки жировой дистрофии печени, определяемые методами компьютерной томографии, УЗИ или при помощи биопсии ткани печени.
- **Лечение.** При уровне лактата <5 ммоль/л и при отсутствии симптомов лечение обычно не требуется; можно рассмотреть вопрос о целесообразности замены НИОТ в схеме АРТ. Клиническая симптоматика, как правило, появляется при уровне лактата >5 ммоль/л и служит показанием к прекращению терапии препаратами класса НИОТ. В некоторых случаях допустима замена d4T, ddI или AZT на ABC, 3TC, FTC или TDF, но только если состояние пациента оценивается как нетяжелое и есть возможность тщательного наблюдения. Пациентам с уровнем лактата >10 ммоль/л (при условии строгого соблюдения всех правил забора и анализа крови) требуется оказание неотложной помощи, поскольку такой показатель характеризуется высоким уровнем смертности. Тяжелобольным может потребоваться поддерживающая терапия, включая внутривенную инфузионную терапию, ИВЛ и диализ. Выздоровление происходит медленно. Период полураспада митохондриальной ДНК варьирует от 4,5 до 8 недель, и время, необходимое для клинического выздоровления, составляет от 4 до 28 недель (*AIDS* 2000; 14:F25; *N Engl J Med* 2002; 346:811). Опубликованы единичные сообщения о пользе назначения тиамина (50–100 мг/сут), рибофлавина (50–200 мг/сут), L-карнитина (990 мг 3 раза в сутки) и кофермента Q10 (>50 мг/сут) (*Clin Infect Dis* 2006; 43:645; *Clin Infect Dis* 2002; 34:838). По всей

видимости, положительный опыт применения рибофлавина (50 мг в сутки) наиболее обширен. Препараты класса НИОТ, с меньшей вероятностью вызывающие лактацидоз, обычно назначают не менее чем через три месяца, в течение которых результаты ежемесячных определений уровня лактата соответствуют норме. В качестве альтернативы можно использовать схемы АРТ, не содержащие препараты класса НИОТ.

Резистентность к инсулину

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

■ Определения

- **Резистентность к инсулину:** снижение чувствительности тканей к инсулину, приводящее к увеличению продукции инсулина поджелудочной железой.
- **Нарушение толерантности к глюкозе:** уровень глюкозы в крови $140\text{--}199$ мг/дл ($7,8\text{--}11,0$ ммоль/л) через 2 часа после приема 75 г глюкозы или уровень глюкозы в крови $100\text{--}125$ мг/дл ($5,6\text{--}6,9$ ммоль/л) после 8-часового голодания.
- **Сахарный диабет:** уровень глюкозы в крови >200 мг/дл ($>11,1$ ммоль/л) через 2 часа после приема 75 г глюкозы или уровень глюкозы в крови ≥ 126 мг/дл (≥ 7 ммоль/л) после 8-часового голодания.

- **Частота.** Резистентность к инсулину наблюдается у 30–90% пациентов, принимающих ингибиторы протеазы; явный сахарный диабет развивается в 1–11% случаев, в среднем примерно в 7% случаев за 5 лет (*AIDS* 1999; 13:F63; *Lancet* 1999; 353:2093; *Arch Intern Med* 2000; 160:2050). Согласно результатам анализа данных, собранных в рамках исследования MACS (Многоцентрового когортного исследования СПИДа), заболеваемость сахарным диабетом составила 4,7/100 пациенто-лет для пациентов, принимающих ВААПТ, и была выше в 4,1 раза, чем у пациентов контрольной группы, не получающих АРТ (*Arch Intern Med* 2005; 165:1179). У здоровых добровольцев резистентность к инсулину возникала на фоне приема LPV/r, IDV и RTV. При приеме атазанавира изменений чувствительности тканей к инсулину не наблюдалось (*AIDS* 2006; 20:1813; *J Infect Dis* 2004; 182:209). В отношении SQV, FPV и NFV данных нет. Изменения уровня глюкозы в крови обычно обнаруживаются уже через 2–3 месяца от начала терапии при помощи измерения глюкозы крови натощак (*Lancet* 1999; 353:2093). Что касается IDV, то резистентность к инсулину можно обнаружить уже после приема одной дозы этого препарата (*AIDS* 2002; 16:F1).

СКРИНИНГОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ. В клинических стандартах DHHS и IAS-USA 2004–2005 гг. рекомендуется измерять глюкозу в крови натощак до начала ВААПТ и затем каждые 3–6 месяцев у пациентов из групп риска. Пациентам с нарушением толерантности к глюкозе и пациентам из групп риска развития диабета следует проводить двухчасовой пероральный тест на толерантность к глюкозе (*Clin Infect Dis* 2006; 43:645).

РИСК. Очень важно выявлять резистентность к инсулину, поскольку это состояние — один из факторов риска атеросклероза (*N Engl J Med* 1996; 334:952; *Am J Med* 1997; 103:152), особенно в сочетании с дислипидемией, артериальной гипертензией и увеличением объема висцеральной жировой клетчатки, т. е. компонентами метаболического синдрома или «синдрома X» (*J Intern Med* 1994; 736:13). При оценке риска возникновения резистентности к инсулину следует учитывать факторы риска диабета и атеросклероза, в том числе семейный анамнез, курение, наличие артериальной гипертензии, ожирения и дислипидемии. Кроме того, к факторам риска нарушения метаболизма глюкозы относятся ожирение, прием большинства ИП (за исключением ATV), прием ставудина, пожилой возраст, наличие больных диабетом среди ближайших родственников, принадлежность не к белой расе, возможно, сочетанная инфекция ВГС (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:298; *AIDS* 2005; 19:1375). Помимо перечисленных выше антиретровирусных препаратов риск возникновения резистентности к инсулину повышают стероиды, ниацин, гормон роста и некоторые нейролептики.

ЛЕЧЕНИЕ. При лечении диабета рекомендуется придерживаться клинических стандартов (*Diabetes Care* 2000; 23[suppl 1]:S32). В большинстве случаев сахарный диабет относится ко второму типу и компенсируется при соблюдении диеты и достаточной физической активности. Дневной рацион должен включать 50–60% углеводов, 10–20% белков и <30% жира, причем потребление холестерина не должно превышать 100 мг в сутки и на насыщенные жиры должно приходиться менее 10% калорий. При необходимости медикаментозной терапии чаще всего применяется инсулин. Также используются метформин и тиазолидиндионы, которые, возможно, эффективнее, поскольку эти препараты повышают чувствительность к инсулину и уменьшают объем висцеральной жировой клетчатки (*AIDS* 1999; 13:100; *JAMA* 2000; 284: 472; *Ann Intern Med* 2005; 143:337), а также, возможно, снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний. На фоне приема тиазолидиндионов необходимо регулярно определять показатели функции печени (уровень активности АЛТ каждые 2 месяца в течение года); если уровень активности АЛТ до начала терапии более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы, тиазолидиндионы назначать нельзя. Метформин противопоказан пациентам, у которых уровень креатинина или лактата до начала терапии превышает верхнюю границу нормы в 2 и более раза. Препараты еще одного класса — производные сульфонилмочевины — снижают уровень глюкозы в крови, но не повышают чувствительность тканей к инсулину. Можно также перейти к схеме ВААПТ, которая либо не содержит ИП, либо содержит ИП, с меньшей вероятностью вызывающий резистентность к инсулину, например ATV, FPV, SQV или NFV (*AIDS* 1999; 13:805; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:229; *Clin Infect Dis* 2000; 31:1266).

Гиперлипидемия

Нарушение липидного баланса на фоне ВААПТ вызывает беспокойство в связи с опасностью раннего развития атеросклеротических изменений и ишемической болезни сердца. Риск развития этих осложнений, определенный по результатам исследований с относительно коротким сроком наблюдения за пациентами, по-видимому, небольшой, но он все-таки существует (*N Engl J Med* 2003; 349:1993). Исследования, проводившиеся до появления ВААПТ, показали, что прогрессирование ВИЧ-инфекции связано с повышением уровня триглицеридов и снижением уровня холестерина (*Am J Med* 1991; 90:154; *JAMA* 2003; 289:2978). На фоне приме-

нения ИП-содержащих схем ВААПТ обычно наблюдается повышение уровней триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (*N Engl J Med* 2005; 352:48). Большая часть холестерина содержится в липопротеинах низкой плотности (ХС ЛПНП); высокие концентрации ХС ЛПНП свидетельствуют о повышенном риске атеросклероза, особенно коронарных артерий. Высокие концентрации триглицеридов также являются фактором риска атеросклероза; при уровнях триглицеридов, превышающих 1000 мг/дл, также повышен риск развития панкреатита. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности увеличивается в среднем примерно на 30 мг/дл, однако у отдельных пациентов уровни ХС ЛПНП варьируют в значительной степени; причины этого феномена пока не установлены (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:35; *Arch Intern Med* 2000; 160:2050; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:261; *Lancet* 1998; 352:1031; *AIDS* 1998; 12:F51; *Circulation* 1999; 100:700; *J Infect Dis* 2004; 189:1056). Согласно результатам анализа данных 23 000 ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в исследование D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs — «Сбор информации о побочных эффектах антиретровирусных препаратов»), самый высокий риск развития гиперлипидемии связан с приемом ритонавира и усиленных ритонавиром ИП (*J Infect Dis* 2004; 189:1056). На фоне приема ATV уровни липидов не изменяются (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:1011), однако при применении усиленного ритонавиром ATV наблюдается умеренное повышение уровней общего холестерина и триглицеридов (XIII CROI, Денвер, 2006 г., тезисы 107LB). Ставудин также вызывает повышение уровней триглицеридов (*JAMA* 2004; 292:191). Препараты класса ННИОТ в целом в меньшей степени влияют на уровни липидов, чем ИП, при этом на фоне приема невирапина уровни липидов изменяются меньше, чем на фоне приема эфавиренза (*AIDS* 2003; 17:1195). Изменения липидного спектра, связанные с ВААПТ, обычно выявляются через 2–3 месяца от начала приема ИП-содержащей схемы.

- **Риск.** Изначально величину риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, связанного с ВААПТ, определяли исходя из изменений уровней липидов в крови. Наиболее крупное и полное исследование изменений уровней липидов в сыворотке крови было выполнено в ходе исследования D:A:D («Сбор информации о побочных эффектах антиретровирусных препаратов»), в рамках которого проводилось наблюдение за 11 когортами ВИЧ-инфицированных и были собраны данные о более чем 20 000 ВИЧ-инфицированных, получавших медицинскую помощь в 188 медицинских учреждениях. Согласно предварительным результатам, было зарегистрировано 126 инфарктов миокарда (ИМ) среди 23 468 пациентов. Относительный риск ИМ у пациентов, принимающих ВААПТ, составил 1,25, а для курящих — 2,2 (*N Engl J Med* 2003; 349:1993). В ходе длительного наблюдения (>4 лет) было обнаружено, что частота инфарктов миокарда у пациентов, получающих ВААПТ, примерно на 26% превышает спрогнозированные частоты (*HIV Med* 2006; 7:218). Результаты других исследований также свидетельствуют о небольшом повышении риска коронарных осложнений на фоне ВААПТ (*JAMA* 2003; 289:2978; *AIDS* 2003; 17:1179). При оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний следует учитывать и другие факторы риска, указываемые NCEP (см. таблицу 4.25) (*JAMA* 2001; 285:2486). Риск цереброваскулярных нарушений также повышается примерно на 25% (*AIDS* 2004; 18:1811).

- **Лечение** проводится в соответствии с рекомендациями ACTG и IDSA (*Clin Infect Dis* 2003; 37:613), научного сообщества (*Clin Infect Dis* 2006; 43:645), клиническими стандартами IAS-USA, а также рекомендациями NCEP ATP III (изложенными в третьем докладе экспертной комиссии по лечению гиперхолестеринемии у взрослых, работающей в рамках Национальной просветительской программы по борьбе с гиперхолестеринемией) (*JAMA* 2001; 285:2486). Следует отметить, что рекомендации, касающиеся уровней холестерина ЛПНП, изменились: с учетом недавно полученных данных целевые уровни холестерина ЛПНП в двух группах наибольшего риска составляют теперь 70 и 100 мг/дл (*J Am Coll Cardiol* 2004; 44:720).
- **Обследование перед началом терапии:** определение уровней липидов в крови, в том числе уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВП и триглицеридов после восьми (а лучше двенадцати) часов голодания. Тем не менее, уровни липидов, определенные не натощак, дают важную информацию об отдельных фракциях холестерина. Голодание необходимо для точного измерения уровня триглицеридов и расчета уровня холестерина ЛПНП; оно практически не влияет на уровень общего холестерина. При уровне триглицеридов >400 мг/дл результаты измерения уровня холестерина ЛПНП не достоверны. В этой ситуации клиницисты могут вычислять уровень холестерина не-ЛПВП, вычитая результат измерения уровня холестерина ЛПВП из результата измерения уровня общего холестерина (*JAMA* 2001; 285:2486). При интерпретации результатов липидограммы следует учитывать вторичные причины дислипидемии, в том числе нефропатии, алкоголизм, прием тиазидных диуретиков, прием тестостерона или эстрогенов, гипогонадизм, неконтролируемый диабет, употребление кокаина. Цели терапии (снижение уровня ХС ЛПНП) приведены в таблице 4.25.
- **Наблюдение:** липидограмму повторяют через 3–4 месяца, затем в зависимости от полученных результатов и наличия факторов риска, но не реже одного раза в год.

Таблица 4.25. Рекомендации Национальной просветительской программы по борьбе с гиперхолестеринемией (NCEP) (*Circulation* 2004; 110:227)

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

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

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

■ Изменения образа жизни

- Диета: снизить содержание насыщенных жиров в рационе до <7%; снизить потребление холестерина до <200 мг/сут; увеличить потребление клетчатки до 20–30 г/сут; употреблять снижающие уровень ЛПНП растительные станолы и стеролы в количестве 2 г/сут; 15% калорий должны обеспечивать белки; на долю углеводов, преимущественно сложных, должно приходиться 50–60% калорий
- Физическая активность: аэробная физическая нагрузка в течение 30–60 минут в день ≥ 5 раз в неделю
- Снижение веса
- Отказ от курения (см. стр. 540)
- Эффективная коррекция артериального давления и уровня глюкозы крови

■ Замена схемы ВААРТ: переход на схему, содержащую ННИОТ или ATV, усиленный или не усиленный ритонавиром, улучшал липидограмму (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:174); *AIDS* 2005;19:917). Может быть эффективна замена d4T на ABC или TDF (*AIDS* 2004;18:1475).

■ Медикаментозная терапия

□ Снижение уровней ХС ЛПНП или ХС не-ЛПВП: статины

- **Основные сведения.** Статины наиболее эффективно снижают уровень холестерина ЛПНП; они также снижают уровень триглицеридов. На фоне приема статинов может наблюдаться умеренное повышение уровня холестерина ЛПВП и снижение уровня С-реактивного белка. (*N Engl J Med* 2005; 352:73). Клиническая польза зависит от величины снижения уровня холестерина ЛПНП. Согласно результатам метаанализа 58 плацебо-контролируемых клинических испытаний, частота коронарных осложнений снижается на 20%, 31% и 51% при снижении уровня холестерина ЛПНП на 20 мг/дл, 40 мг/дл и 62 мг/дл соответственно. Статины обычно принимают в течение всей жизни. После отмены статинов уровни липидов через 2–3 недели возвращаются к исходным (измеренным до начала приема статинов).
- **Лекарственные взаимодействия с ИП.** Многие статины метаболизируются ферментом 3A4 системы цитохрома P450; этот фермент ингибируют все ИП. Наиболее сильно изменяются уровни ловастатина и симвастатина; аторвастатин метаболизируется этим ферментом лишь частично; флувастатин метаболизируется в основном ферментом CYP2C9; правастатин и розувастатин не метаболизируются данным путем (см. таблицу 4.27).
- **Побочные эффекты.** Часто развиваются миалгии и мышечная слабость, как с повышением, так и без повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) (*JAMA* 2003; 289:1681). Рабдомиолиз и миоглобинемию с развитием острой почечной недостаточности наблюдают редко и относятся к тяжелым побочным эффектам. У пациента появляются боли в мышцах, мышечная слабость и (или) болезненность мышц, моча приобретает красный цвет или «цвет кока-колы». В моче обнаруживается гемоглобин, но при этом отсутствуют эритроциты. Риск возникновения этих побочных эффек-

тов зависит от дозы препарата и повышается на фоне приема ИП. Следует определить уровень активности КФК перед началом лечения и повторно определить его при развитии миалгий; некоторые специалисты рекомендуют отменить статины или снизить их дозу, если уровень активности КФК превышает верхнюю границу нормы в 3–5 раз (*Treatment Guidelines, Med Letter* 2003; 3:15). Также на фоне приема статинов у 1–2% пациентов происходит повышение активности трансаминаз; этот побочный эффект обычно исчезает после замены статина на другой препарат этой группы. Сообщалось о редких случаях развития полинейропатии (*Neurology* 2002; 58:1333).

Таблица 4.26. Статины

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

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

Таблица 4.27. Лекарственные взаимодействия

Статин*	ATV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV/r	EFV	NVP	FPV/r
Аторвастатин	НД	↑ на 150%	↑	↑ на 590%	↑ на 74%	↑ на 450%	↑ на 450%	↓ на 40%	↓	↑ на 900%
Правастатин	НД	НД	НД	↑ на 33%	НД	↓	↓ на 50%	НД	↓	НД

НД = нет данных; ↑ = ожидается увеличение AUC статина.

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

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

Таблица 4.28. Повышенный уровень триглицеридов: препараты выбора из группы фибратов

Препарат	Форма выпуска	Схема
Гемфиброзил (<i>Лопид</i>)	Таблетки – 600 мг	600 мг 2 раза в сутки перед едой
Фенофибрат (<i>Трикор</i>)	Таблетки – 48, 145 мг	48–145 мг 1 раз в сутки
Генерик	Капсулы – 67, 100, 200 мг	200 мг 1 раз в сутки

Гепатотоксичность (см. *Clin Liver Dis* 2003; 7:475) (см. стр. 107)

Большинство антиретровирусных препаратов гепатотоксичны, однако частота, степень выраженности и механизм токсичного действия препаратов на печень варьируют в широких пределах (см. таблицу 4.29). Во многих случаях токсическое действие АРВ препаратов усугубляет поражение печени, обусловленное вирусным гепатитом (В или С) или алкоголизмом. Наиболее характерное проявление гепатотоксичности — бессимптомное повышение уровней активности трансаминаз, причем активность трансаминаз часто возвращается к норме на фоне продолжения приема АРВ препарата, вызывавшего это повышение.

Таблица 4.29. Классификация степеней тяжести лекарственного поражения печени (ACTG)

Степень тяжести	АЛТ/АСТ (х ВГН)	ЩФ (х ВГН)	Билирубин (х ВГН)
1	1–2,5х	1–2,5х	1,0–1,5х
2	2,5–5х	2,5–5х	1,5–2,5х
3	5–10х	5–10х	2,5–5х
4	>10х	>10х	>5х

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

Таблица 4.30. Гепатотоксичность антиретровирусных препаратов*

Класс и препарат	Частота лекарственного поражения печени 3–4 степени тяжести	Механизм
НИОТ		
d4T, AZT, ddI	6–13%	Нарушение функции митохондрий с жировой дистрофией печени; чаще всего при приеме d4T
FTC, TDF, 3TC; прекращение приема препарата или развитие резистентности вируса гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом В	6% (?)	Обострение гепатита В; резистентность вируса чаще всего развивается при приеме 3TC и FTC
ABC	5%	Гиперчувствительность: генетическая предрасположенность
Ингибиторы протеазы		
Все препараты	3–10%	Механизм неизвестен; последствия неизвестны; уровень активности трансаминаз может вернуться к норме при продолжении приема ИП. Наибольший риск гепатотоксичности у ВИЧ-инфицированных с сочетанной инфекцией ВГВ или ВГС
IDV и ATV	>50%	Повышение уровня непрямого билирубина; желтуха; 3–5%; не связано с гепатотоксичностью
TPV	<1%	Симптоматический лекарственный гепатит, который может привести к развитию печеночной недостаточности и смерти
ННИОТ		
NVP	1–11%	Клинические симптомы гепатита (обычно тошнота, рвота, сыпь и/или лихорадка в первые 12–16 недель лечения; <i>J Infect Dis</i> 2005; 191:825). Факторы риска: количество лимфоцитов CD4 >250 мкл ⁻¹ у женщин и >400 мкл ⁻¹ у мужчин перед началом терапии; у женщин, которые начали получать терапию при количестве лимфоцитов CD4 >250 мкл ⁻¹ , лекарственный гепатит развивается в 11% случаев, а если количество лимфоцитов CD4 перед началом терапии было <250 мкл ⁻¹ , то риск развития лекарственного гепатита составляет менее 2%. Симптомы токсического поражения печени могут появиться позже. Механизм неизвестен. Также вызывает бессимптомное повышение активности трансаминаз («трансаминалит»), которое наблюдается также при приеме EFV и ИП. Наибольший риск гепатотоксичности у ВИЧ-инфицированных с сочетанной инфекцией ВГВ или ВГС
EFV, DLV	8–15%	Механизм неизвестен. Аналогичен механизму развития лекарственного гепатита на фоне приема ИП. Наибольший риск гепатотоксичности у ВИЧ-инфицированных с сочетанной инфекцией ВГВ или ВГС

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

- **Сочетанная инфекция ВГВ или ВГС.** У ВИЧ-инфицированных с сочетанной инфекцией вирусом гепатита В или вирусом гепатита С показатели смертности выше, хотя причины такого повышения неизвестны. Инфекция вирусом гепатита С часто служит косвенным признаком употребления внутривенных наркотиков, которое может служить причиной увеличения показателей смертности (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:365; *Clin Infect Dis* 2003; 36:363). Течение вирусного гепатита В зависит от характера иммунного ответа, поэтому восстановление иммунитета, обусловленное ВААПТ, может привести к прогрессированию вирусного гепатита В.
- **НИОТ.** Описано три механизма повреждения печени: 1) жировая дистрофия печени (стеатоз) при лактацидозе; 2) повреждение печени, обусловленное реакцией гиперчувствительности к абакавиру; 3) обострение хронического вирусного гепатита В, вызванное либо отменой АРВ препаратов, обладающих активностью против вируса гепатита В, либо развитием резистентности вируса гепатита В к этим препаратам (*J Infect Dis* 2002; 186:23). Из антиретровирусных препаратов активностью в отношении вируса гепатита В обладают ламивудин, эмтрицитабин и тенофовир. Резистентность вируса гепатита В к ламивудину и, предположительно, к эмтрицитабину формируется у 30–50% пациентов, принимающих эти препараты больше года; при приеме тенофовира этот показатель составляет менее 2% (*AIDS* 2003; 17:1649). Реакция гиперчувствительности к абакавиру представляет собой тяжелое полиорганное поражение и возникает у 4–5% пациентов, принимающих абакавир, при этом более чем в 90% случаев она развивается в первые шесть недель приема препарата. При развитии реакции гиперчувствительности абакавир следует немедленно отменить и больше никогда не назначать, поскольку возобновление приема препарата может привести к смерти пациента (*Clin Infect Dis* 2002; 34:1137). Лактацидоз обычно развивается спустя несколько месяцев от начала приема препаратов класса НИОТ; чаще у пациентов, принимающих схемы АРТ со ставудином, диданозином и (или) зидовудином (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S96) (см. стр. 120–122).
- **ННИОТ.** Все три препарата класса ННИОТ способны вызывать лекарственное поражение печени с повышением активности печеночных трансаминаз. Лекарственное поражение печени 3–4 степени тяжести, по разным источникам, развивается у 8–15% пациентов, принимающих ННИОТ, наиболее часто на фоне приема невирапина (*HIV Clin Trials* 2003; 4:115; *AIDS* 2003; 17:2191; *J Hepatol* 2002; 36:283). По-видимому, можно выделить две различные формы лекарственного поражения печени при приеме невирапина с разными механизмами возникновения. Первая форма — лекарственный гепатит с тяжелыми клиническими симптомами, который иногда осложняется некрозом ткани печени. Как правило, он развивается в первые 6 недель от начала терапии, сопровождается общими симптомами (лихорадка, сыпь, расстройство ЖКТ) и похожа на реакцию гиперчувствительности (*AIDS* 2003; 17:2209). Такая форма лекарственного гепатита, согласно опубликованным данным, развивается у 11% женщин, начавших принимать невирапин в составе начальной схемы АРТ, у которых на момент начала лечения количество лимфоцитов CD4 превышало 250 мкл⁻¹; риск развития такой побочной реакции также повышен у ранее не получавших лечение мужчин, у которых на момент начала лечения невирапином количество лимфоцитов CD4 превышало 400 мкл⁻¹. Такое поражение печени может

быть необратимым даже при раннем выявлении. Обычно рекомендуется часто определять уровни активности трансаминаз, хотя нет доказательств, что это помогает предсказать развитие такой реакции. Рекомендации по лечению см. на стр. 322. Вторая форма лекарственного поражения печени обычно развивается позже, проявляется повышенной активностью трансаминаз и сходна с «трансаминитом», наблюдающимся у пациентов, принимающих ИП, невирапин, делавирдин и эфавиренз, особенно при наличии сочетанной инфекции вирусом гепатита В или вирусом гепатита С. В большинстве случаев протекает бессимптомно. В настоящее время ННИОТ рекомендуется отменять только при наличии клинических симптомов или при уровне активности трансаминаз, стабильно превышающем верхнюю границу нормы в 5 или 10 раз (фаза плато). Такой пороговый уровень активности трансаминаз был выбран произвольно. У многих пациентов при продолжении приема препаратов уровни активности трансаминаз самопроизвольно возвращаются к норме, даже после повышения активности АЛТ до уровня, превышающего верхнюю границу нормы в 10 раз (*Clin Liver Dis* 2003; 7:475; *AIDS* 2003; 17:2209).

- **ИП.** Токсическое действие ИП на печень обычно проявляется бессимптомным повышением уровней активности трансаминаз, механизмы которого неизвестны. В биоптатах ткани печени обычно выявляются неспецифические изменения без признаков лекарственного поражения печени. У большинства пациентов лабораторные показатели постепенно возвращаются к норме несмотря на продолжение приема гепатотоксического препарата. Лекарственное поражение печени 3–4 степени тяжести (повышение активности АЛТ до величины, превышающей верхнюю границу нормы в 5–10 раз) чаще наблюдается у пациентов с сочетанной инфекцией вирусом гепатита В или вирусом гепатита С; наиболее часто такое поражение печени связано с приемом ритонавира (*JAMA* 2000; 283:74) и зависит от дозы препарата. При наличии клинических симптомов гепатита или при бессимптомном повышении активности трансаминаз до произвольно выбранной величины, превышающей верхнюю границу нормы в 5–10 раз, рекомендуется заменить схему АРТ, особенно если повышенная активность АЛТ сохраняется в течение длительного времени.

Повышение кровоточивости у больных гемофилией

При приеме ингибиторов протеазы у пациентов с гемофилией А и В наблюдалось увеличение частоты спонтанных кровотечений. В большинстве случаев наблюдались кровотечения в мягкие ткани и суставы (гемартрозы). Однако также сообщалось о случаях более серьезных кровотечений, в том числе внутричерепных и кровотечений из ЖКТ. Медиана продолжительности периода от начала терапии ИП до развития кровотечения составляла 22 дня. Некоторые пациенты получали дополнительно факторы свертываемости при продолжении лечения ИП (*Hemophilia* 2000; 6:487). Примечание: в листке-вкладыше в упаковку типранавира содержится предостережение в черной рамке о том, что на фоне приема типранавира возможны внутричерепные кровоизлияния.

Остеопения / остеопороз и остеонекроз / аваскулярный некроз

Остеонекроз (аваскулярный некроз) — еще одно возможное позднее осложнение ВААРТ. По состоянию на 2002 год сообщалось о 67 случаях остеонекроза у ВИЧ-инфицированных пациентов (*Clin Infect Dis* 2000; 31:1488; *Ann Intern Med* 2002; 137:17). Распространенность этой патологии, согласно сообщениям, основанным на результатах МРТ, составляет от 1,3% до 4,4%. Чаще развивается асептический некроз головки бедра; у многих пациентов имеются другие факторы риска, такие как алкоголизм, гиперлипидемия, терапия гиполипидемическими препаратами, тестостероном, кортикостероидами и повышенная свертываемость крови. Чувствительность рентгенографического метода недостаточна для диагностики аваскулярного некроза. При отсутствии симптомов обследование на предмет костных изменений не рекомендуется, однако при наличии клинических симптомов или факторов риска следует, по возможности, выполнить компьютерную томографию или МРТ.

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

Рекомендации по проведению антиретровирусной терапии во время беременности

(на основании пересмотренных «Рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-1-инфицированных беременных для поддержания здоровья матери и снижения риска перинатальной передачи ВИЧ-1 в США» от 12 октября 2006 года, и клинических стандартов DHHS от 10 октября 2006 года; <http://www.aidsinfo.nih.gov>)

Таблица 4.31. Антиретровирусные препараты, которые рекомендуется применять во время беременности (клинические стандарты DHHS, 10 октября 2006 г., www.aidsinfo.nih.gov)

Рекомендации	Препарат	Дополнительные сведения
НИОТ		
Препараты выбора	AZT	Необходимо включать во все схемы терапии, за исключением случаев непереносимости токсического действия зидовудина и случаев, когда в схему включен ставудин
	ЗТС	AZT/ЗТС — стандартная комбинация двух НИОТ для схем ВААПТ, применяющихся у беременных
Альтернативные препараты	ddl	Не применять в комбинации с d4T
	FTC	Применение у беременных женщин не изучалось
	d4T	Не применять в комбинациях с ddl или AZT
	ABC	Опасения, связанные с риском развития реакции гиперчувствительности
Недостаточно данных	TDF	Опасения связаны с отсутствием данных о применении препарата у беременных женщин; кроме того, исследования на обезьянах выявили задержку внутриутробного развития и снижение пористости костной ткани у плода
НИИОТ		
Препараты выбора	NVP	Не назначать женщинам, у которых количество лимфоцитов CD4 до начала терапии превышает 250 мкл^{-1}
Не рекомендуются	EFV	Отнесен к категории D по классификации FDA. У 3 из 20 беременных обезьян прием EFV привел к возникновению пороков развития нервной трубки у плода. Также зарегистрировано 5 случаев рождения детей с дефектами нервной трубки у матерей, принимавших EFV в первом триместре. Применение EFV возможно только с начала второго триместра и только в случаях, когда нет возможности назначить другую схему терапии, при этом после родов женщине следует пользоваться надежными способами контрацепции.
ИП		
Препараты выбора	LPV/r	Данные исследований применения таблетированной формы препарата у беременных ограничены. На основании результатов исследований предыдущей формы выпуска, в третьем триместре рекомендуется применять препарат в дозе 2–3 таблетки 2 раза в сутки (на основании данных фармакокинетических исследований следует назначать 3 таблетки 2 раза в сутки).
	NFV	Хорошие фармакокинетические показатели при приеме 1250 мг 2 раза в сутки (во время еды)
Альтернативные препараты	IDV	Теоретический риск гипербилирубинемии
	RTV	Рекомендуется для усиления ИП, особенно в третьем триместре
	SQV/r	Большинство исследований применения у беременных проводилось с препаратом <i>Фортоваза</i> , выпуск которого прекращен
Недостаточно данных	ATV	Недостаточно данных о применении препарата у беременных женщин
	FPV	Недостаточно данных о применении препарата у беременных женщин
	TPV	Недостаточно данных о применении препарата у беременных женщин
	DRV	Недостаточно данных о применении препарата у беременных женщин

Основные принципы (N Engl J Med 2002; 346:1879)

- **Прогрессирование ВИЧ-инфекции:** не доказано влияния беременности на прогрессирование ВИЧ-инфекции.
- **Осложнения беременности:** повышение частоты преждевременных родов, рождения детей с низким весом и мертворожденных наблюдается только в развивающихся странах. В развитых странах этого не происходит.
- **Вирусная нагрузка:** вероятность перинатальной передачи ВИЧ прямо пропорциональна вирусной нагрузке на момент родов. Другие факторы риска включают злоупотребление психоактивными веществами, преждевременный разрыв плодного пузыря, сочетанную инфекцию вирусом гепатита С и преждевременные роды.
- **Когда назначать АРВ препараты:** всем беременным следует предлагать начать прием антиретровирусных препаратов для снижения риска перинатальной передачи ВИЧ и улучшения состояния здоровья. Для лечения ВИЧ-инфекции беременным рекомендуется назначать ВААРТ в соответствии с общими рекомендациями для всех ВИЧ-инфицированных, с учетом некоторых оговорок относительно использования отдельных препаратов (см. следующий пункт); для профилактики перинатальной передачи ВИЧ любой женщине с вирусной нагрузкой >1000 копий/мл также следует назначать ВААРТ. При вирусной нагрузке <1000 копий/мл (без АРТ) некоторые специалисты считают возможным назначать монотерапию зидовудином.
- **Рекомендации относительно выбора препаратов:** не назначать гидроксимочевину, EFV, TDF и комбинацию d4T и ddI. По возможности, следует назначать схему, включающую AZT (но не комбинацию AZT и d4T). Схемы выбора согласно клиническим стандартам DHHS: AZT/3TC + либо NFV 1250 мг 2 раза в сутки, либо LPV/r в стандартной дозе в первом и втором триместрах и в дозе 3 таблетки 2 раза в сутки в третьем триместре.
- **Невирапин.** Согласно новым данным, невирапин не следует назначать женщинам, у которых на момент начала терапии количество лимфоцитов CD4 превышает 250 мкл^{-1} (*J Infect Dis* 2005; 19:825). Это не относится к приему одной дозы невирапина в родах для профилактики перинатальной передачи ВИЧ.
- **Кесарево сечение.** Плановое кесарево сечение снижает риск перинатальной передачи ВИЧ, его следует предлагать женщинам на сроке 38 полных недель беременности, у которых вирусная нагрузка во время родов с большой вероятностью будет выше 1000 копий/мл. Свидетельств о пользе кесарева сечения, выполненного после начала родов, после разрыва плодного пузыря или при вирусной нагрузке <1000 копий/мл, нет. См. более подробную информацию на стр. 137.

Меры профилактики перинатальной передачи ВИЧ

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

Таблица 4.32. Величины риска перинатальной передачи ВИЧ

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

Тестирование на ВИЧ и консультирование

ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ. В некоторых штатах серологическое тестирование на ВИЧ по стандартному протоколу, сопровождающееся консультированием, обязательно для всех беременных. В некоторых штатах тестирование на ВИЧ проводится всем беременным, которые не заявили о своем отказе от его проведения. Беременным из групп высокого риска тестирование на ВИЧ повторяют на 28 неделе. Женщинам, поступившим в клинику в родах и не проходившим тестирование на ВИЧ во время беременности, рекомендуется проводить экспресс-тест на ВИЧ (см. стр. 11). Женщинам, у которых в третьем триместре беременности появились симптомы, позволяющие заподозрить острую ВИЧ-инфекцию, следует выполнить тесты на РНК ВИЧ. Многословные беседы и необходимость письменного выражения согласия на тестирование, по-видимому, препятствуют выявлению ВИЧ-инфицированных, поскольку в штатах, где применяется стратегия обязательного тестирования на ВИЧ при отсутствии отказа, тестирование на ВИЧ проводится гораздо чаще. По этой причине настоятельно рекомендуется применять стратегию «обязательного тестирования на ВИЧ при отсутствии отказа» (MMWR 2006; 55:RR14).

Факторы, снижающие вероятность перинатальной передачи

Согласно ранее сделанным оценкам, в случаях, когда женщина не кормит ребенка грудью, на внутриутробное инфицирование приходится 25–40% от всех случаев передачи вируса от матери ребенку, а на инфицирование в родах — 60–75% случаев (MMWR 2001; 50[RR-19]:63). Следует подчеркнуть, что все три этапа химиопрофилактики зидовудином (до родов, в родах и после родов) снижают риск передачи ВИЧ.

ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА. Установлена прямая зависимость между уровнем вирусной нагрузки у матери и вероятностью перинатальной передачи: частота перинатальной передачи колеблется в диапазоне от 41% при вирусной нагрузке >100 000 копий/мл до 0% при вирусной нагрузке <1000 копий/мл (*N Engl J Med* 1999; 13:407; *J Infect Dis* 2001; 183:206; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:484). Несмотря на эти результаты, риск перинатальной передачи остается при любой вирусной нагрузке, и никакие ее значения не могут считаться безопасными, поскольку существуют и другие факторы риска (*AIDS* 1999; 13:1377; *AIDS* 1999; 13:407; *J Infect Dis* 1999; 179:590). Анализ данных семи проспективных исследований

выявил 44 случая ВИЧ-инфекции у младенцев, рожденных 1202 женщинами с вирусной нагрузкой <1000 копий/мл (*J Infect Dis* 2001; 183:539).

ЗИДОВУДИН следует назначать, по возможности, всем ВИЧ-инфицированным беременным (либо в качестве монотерапии, либо в составе схемы АРТ), поскольку в отношении этого препарата накоплен наиболее обширный опыт применения, свидетельствующий о его безопасности и эффективности. В частности, этот препарат в значительной степени снижает вероятность перинатальной передачи независимо от уровня вирусной нагрузки (*N Engl J Med* 1996; 335:1621; *Lancet* 1999; 354:156) и, возможно, независимо от резистентности вируса к зидовудину (*J Infect Dis* 1998; 177:557). Анализ данных, полученных в исследовании PACTG 076, показал, что зидовудин значительно снижает вероятность перинатальной передачи вируса даже при исходной вирусной нагрузке <1000 копий/мл (*J Infect Dis* 2001; 183:539). Это дает основания для назначения зидовудина ранее не принимавшим АРТ беременным при вирусной нагрузке <1000 копий/мл, хотя некоторые специалисты рекомендуют назначать монотерапию зидовудином только при отказе от стандартной схемы ВААРТ.

НЕВИРАПИН — наиболее изученный препарат, не считая зидовудина. Химиопрофилактика невирапином (она доза матери в родах и одна доза новорожденному) в настоящее время наиболее часто применяется для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку в странах с ограниченными ресурсами (*BJOG Int J Obstet Gynecol* 2005; 112:1196). Однако вызывают опасения данные исследований, указывающих на возможность возникновения резистентности вируса к невирапину даже после приема одной дозы препарата в родах (*N Engl J Med* 2004; 351:229), которые вызвали ожесточенные споры в 2004 году (*Science* 2004; 306:2168). Разгоревшаяся дискуссия прекратилась в основном благодаря результатам независимого обзора результатов исследований, представленного Институтом медицины в 2005 году. Эффективность химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ невирапином доказана многочисленными исследованиями, большинство из которых проводилось в странах с ограниченными ресурсами с использованием схемы «двух доз невирапина»: 200 мг внутрь однократно матери во время родов и 2 мг/кг внутрь однократно новорожденному. Было установлено, что эта схема химиопрофилактики отличается низкой стоимостью, легкостью применения и достаточной эффективностью — частота перинатальной передачи ВИЧ снижается до 7–12% (*J Acquire Immune Defic Synd* 2005; 39:121; *J Infect Dis* 2003; 187:725). Терапия зидовудином (в том числе в комбинации с ламивудином), начиная с 28–32 недели беременности, в дополнение к приему одной дозы невирапина снижала частоту передачи ВИЧ уже до 3–7% (*N Engl J Med* 2004; 351:217; *AIDS* 2005; 19:309). Химиопрофилактика одной дозой невирапина несколько превосходит по эффективности 6-недельный курс химиопрофилактики зидовудином (*AIDS* 2005; 19:1289). Однако вирусологическое обследование 229 принимавших невирапин в родах женщин, проведенное через 6–8 недель после родов, показало наличие мутаций резистентности вируса к невирапину у 66 (32%) пациенток, в том числе мутации K103N у 48 (21%) из них (*N Engl J Med* 2004; 351:229). Проведенные позже исследования, в которых применялась аллелеспецифическая ПЦР (ПЦР с использованием набора аллелеспецифических праймеров) для выявления мутаций резистентности у составляющих меньшинство штаммов, выявили наличие мутации K103N у вирусов, присутствующих в крови 60–80% пациенток, получивших одну дозу невирапина (*J Infect Dis* 2005; 192:24; *AIDS* 2006; 20:995). Введение одной

дозы невирапина новорожденному в рамках ППМР также приводило к возникновению мутаций резистентности вируса у 20–50% ВИЧ-инфицированных новорожденных (*AIDS* 2001; 15:1951). Мутации резистентности исчезают со временем. При применении метода аллелеспецифической ПЦР, который позволяет выявлять штаммы вируса, составляющие >0,2% от общей популяции вируса, мутация K103 обнаруживалась при первичном исследовании у 87% пациентов, через 3 месяца у 64% пациентов, через 7 месяцев у 39% пациентов и, наконец, через 12 месяцев у 11% пациентов (*AIDS* 2006; 20:995). Клиническую значимость возникновения мутации резистентности еще предстоит определить. Проведенное в Таиланде исследование с участием 269 женщин, получающих ВААРТ с невирапином, показало, что доля женщин, у которых через 6 месяцев вирусная нагрузка была менее 50 копий/мл, была выше в группе женщин, не получавших невирапин в родах (49% против 68%; $p < 0,03$) (*N Eng J Med* 2004; 351:229). Впоследствии было установлено, что выявленное различие касается только женщин, которые начали принимать ВААРТ с невирапином в течение 6 месяцев после приема одной дозы невирапина в родах (вирусологическая неэффективность схемы у 0% против 42% женщин; $p=0,001$). В группе женщин, начавших ВААРТ с невирапином более чем через 6 месяцев после приема невирапина в родах, частота вирусологического ответа практически не отличалась от частоты вирусологического ответа в группе женщин, которые не получали химиопрофилактику невирапином (92% против 88%) (*N Engl J Med* 2007; 356:135).

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ. Доказана эффективность кесарева сечения в снижении вероятности перинатальной передачи при вирусной нагрузке у матери выше 1000 копий/мл. Метаанализ данных 15 исследований, в которых участвовали 8533 пары мать-новорожденный, выявил двукратное снижение частоты перинатальной передачи у женщин, получавших зидовудин, по сравнению с не получавшими никакого антиретровирусного лечения и четырехкратное снижение, если прием зидовудина сочетался с кесаревым сечением. В ходе Европейского объединенного исследования методов родоразрешения (European Mode of Delivery Collaboration) изучалась частота перинатальной передачи в группах пациенток, случайным образом распределенных для кесарева сечения и вагинальных родов. В группе женщин, которым было выполнено кесарево сечение, частота передачи составила 3/170 (1,8%) по сравнению с 21/200 (10,5%) в группе рожавших через естественные родовые пути. Однако кесарево сечение в гораздо меньшей степени влияет на частоту перинатальной передачи ВИЧ у беременных, получающих ВААРТ, поскольку при эффективном подавлении репликации вируса частота перинатальной передачи существенно снижается (*Br Med J* 2001; 322:511). Решение о проведении кесарева сечения основывается на соотношении риска и пользы для матери и ребенка. По-видимому, в данной ситуации риск неблагоприятных последствий этого хирургического вмешательства несколько повышен как для матери, так и для ребенка (*Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:784; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:236; *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:100; *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1108). Степень снижения частоты перинатальной передачи ВИЧ при кесаревом сечении зависит от схемы АРТ, которую получает мать, и величины вирусной нагрузки у матери на момент родов (*AIDS* 2000; 14:263; *Clin Infect Dis* 2001; 33:3). Согласно клиническим стандартам DHHS (2006 г.), кесарево сечение следует предлагать всем женщинам, у которых в 36 полных недель беременности вирусная нагрузка превышает 1000 копий/мл. В таблице 4.33 приведены относительные

риски перинатальной передачи ВИЧ в эпоху ВААРТ у женщин, которым было выполнено кесарево сечение, и у женщин, родивших через естественные родовые пути. Обратите внимание на необъяснимую разницу между показателями частоты кесаревых сечений в Европе и США (*Clin Infect Dis* 2005; 40:458). Кесарево сечение, проведенное после начала естественных родов или разрыва плодного пузыря, в 5–7 раз увеличивает риск инфекционных осложнений и не снижает риск перинатальной передачи вируса. Другие факторы риска неблагоприятного исхода включают кесарево сечение по неотложным показаниям, истощение, ожирение, курение, инфекции половых путей, низкий социально-экономический статус, затяжные роды, преждевременный разрыв плодного пузыря. Самые тяжелые осложнения, которые развивались у таких пациенток — раневые инфекции, пневмонии и эндометриты. В ходе самого крупного американского исследования (WITS) было зафиксировано 2 случая смерти из общего числа 207 ВИЧ-инфицированных женщин, которым было сделано кесарево сечение; у обеих была пневмоцистная пневмония (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:218).

Таблица 4.33. Показатели частоты кесаревых сечений в Европе и США и их эффективность в отношении профилактики передачи ВИЧ

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

* *Clin Infect Dis* 2005; 40:458

† *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:87

Плановое кесарево сечение для профилактики передачи ВИЧ следует проводить на сроке 38 полных недель, а не на сроке 39 полных недель, как при других показаниях.

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ. Риск передачи ВИЧ от матери ребенку при грудном вскармливании составляет 10–16% (*J Infect Dis* 1996; 174:722; *JAMA* 2000; 283:1167; *Lancet* 1992; 340:385; *JAMA* 2000; 283:1175). По всей видимости, риск наиболее велик в первые 4–6 месяцев (*JAMA* 1999; 282:744). Риск передачи ВИЧ увеличивается в 2 раза при мастите и в 50 раз при абсцессе молочной железы. Факторами риска служат также трещины сосков, кандидозный стоматит у ребенка, первичная ВИЧ-инфекция во время беременности и продолжительное кормление грудью. Поэтому ВИЧ-инфицированным женщинам в развитых странах настоятельно рекомендуется отказаться от грудного вскармливания. Эту проблему сложнее решать в развивающихся странах, где дети без грудного вскармливания не могут получить полноценное питание и их шансы на выживание снижаются (*JAMA* 2000; 238:1167). Например, по приблизительным оценкам, ежегодно 1,7 миллиона детей инфицируются ВИЧ при грудном вскармливании, но при этом 1,5 миллиона детей ежегодно умирали бы, если бы матери не кормили их грудью (*Br Med J* 2001; 322:511).

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (см. таблицу 4.35, стр. 144). Полученные данные подтверждают безопасность применения во время беременности всех широко применяемых АРВ препаратов, за исключением комбинации ddI и d4T, EFV и гидроксимочевины (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:306; *MMWR* 2002; 51[RR-7]:1; *N Engl J Med* 2002; 346:1879). Комбинация **ddI и d4T** во время беременности назначаться не должна, или же ее следует применять с особой осторожностью, поскольку сообщалось о трех случаях лактацидоза и/или нарушения функции печени, которые привели к смерти беременных. **EFV** не следует применять в первом триместре беременности, поскольку было выявлено формирование врожденных пороков нервной системы у 3 из 20 новорожденных обезьян, а также у 5 детей, матери которых получали эфавиренз в первом триместре беременности (информация из листка-вкладыша в упаковку препарата). Безопасность применения эфавиренза во втором и третьем триместрах беременности не установлена. О случаях приема эфавиренза во время беременности следует сообщать в Регистр случаев приема АРВ препаратов во время беременности (контактная информация приведена ниже). **NVP**, по всей видимости, безопасен при применении во время родов (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 354:795), но у беременных с количеством лимфоцитов CD4, превышающим 250 мкл⁻¹, терапия невирапином сопровождается высоким риском развития лекарственного поражения печени вплоть до некроза печени с летальным исходом (см. информацию о невирапине на стр. 318). Прием **TDF** в высоких дозах беременными обезьянами приводил к уменьшению длины тела новорожденных и снижению уровня инсулиноподобного фактора роста (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:207). Французские исследователи сообщили о 8 случаях митохондриальной дисфункции с неврологическими осложнениями в группе из 1754 новорожденных, матери которых во время беременности принимали **AZT** или комбинацию AZT/3TC (*Lancet* 1999; 354:1084). Однако обследование более 16 000 новорожденных, чьи матери принимали AZT во время беременности, не подтвердило выводы этого наблюдения и не обнаружило каких-либо иммунологических, кардиологических, онкогенных или неврологических последствий терапии (*N Engl J Med* 2000; 3:805). Был сделан вывод, что внутриутробное воздействие зидовудина приводит к митохондриальной дисфункции в ≤0,3% случаев (*N Engl J Med* 2002; 346:1879). Исследования на грызунах выявили повышенную частоту опухолей влагалища, но только при применении доз, в 30 раз превышающих терапевтические (при пересчете на размеры тела) (*J Nat Cancer Inst* 1997; 89:1602). У людей такие последствия не обнаружены (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 20:43). Недавно проведенный анализ данных Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности дал основание заподозрить наличие зависимости между приемом AZT в первом триместре и гипоспадией у новорожденных (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; PMID 17159659). Раствор **APV** содержит большую концентрацию пропиленгликоля, поэтому его не следует назначать беременным.

РЕГИСТР СЛУЧАЕВ ПРИЕМА АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Antiretroviral Pregnancy Registry
Research Park, 1011 Ashes Drive
Wilmington, NC 28405

Бесплатная телефонная линия для США и Канады (800) 258-4263

Факс (800) 800-1052

Телефонная линия для звонков из других стран (910) 256-0238

www.apregistry.com

Цель ведения Регистра состоит в выявлении значимых тератогенных эффектов антиретровирусных препаратов. С 1 января 1989 года по 31 июля 2004 года было зарегистрировано 110 случаев рождения детей с врожденными пороками развития среди 4391 живорожденных детей, рожденных матерями, принимавшими АРВ препараты (2,5 на 100 живорожденных детей). Этот показатель значимо не отличается от популяционного показателя частоты врожденных пороков развития, который, по данным системы эпидемиологического надзора CDC, составляет 3,1 на 100 живорожденных детей. У женщин, принимавших АРВ препараты в первом триместре, и у женщин, принимавших АРВ препараты во втором и третьем триместрах беременности, значимых различий показателей частоты рождения детей с врожденными пороками развития не выявлено (3,1/100 и 2,2/100 живорожденных соответственно). Самый большой опыт накоплен в отношении зидовудина (2,8%) и ламивудина (3,0%). Размеры выборки в настоящее время позволяют зарегистрировать двукратное повышение частоты врожденных пороков развития, однако такое повышение зарегистрировано не было (www.apregistry.com, информация на 18 января 2007 года).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Все НИОТ и невирапин хорошо проникают через плацентарный барьер; ИП проникают значительно хуже (*AIDS* 2002; 16:889). Предполагается, что антиретровирусные препараты выделяются с грудным молоком, это доказано для зидовудина, ламивудина и невирапина. При приеме нелфинавира в дозе 1250 мг 2 раза в сутки достигается благоприятный фармакокинетический профиль препарата. Было установлено, что SQV/RTV также характеризуется благоприятной фармакокинетикой при применении во время беременности (*HIV Clin Trials* 2001; 2:460). Фармакокинетические исследования проводились с препаратом *Фортоваза*, который назначался в дозе 800/100 мг 2 раза в сутки. Предполагается, что фармакокинетика *Инеуразы* не должна значимо отличаться от фармакокинетики *Фортовазы*, но это пока не подтверждено результатами исследований. Что касается применения других ИП во время беременности, то либо не достигается необходимая концентрация препарата в сыворотке крови в третьем триместре (индинавир, лопинавир, ритонавир), либо для их применения при беременности недостаточно данных (атазанавир, ампренавир, фосампренавир) (*AIDS* 2003; 17:1195; *N Engl J Med* 2002; 346:1879).

ТЕСТИРОВАНИЕ ВИРУСА НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Тестирование вируса на резистентность следует проводить всем беременным перед началом терапии (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 г.). При обнаружении резистентности к зидовудину, этот препарат все равно следует вводить внутривенно во время родов и перорально новорожденному (ACTG 1087, этапы профилактики во время и после родов).

ОТМЕНА ВААРТ. После одновременного прекращения приема всех препаратов, входящих в схемы ВААРТ с эфавирензом или невирапином, в течение довольно продолжительного времени создается эффект монотерапии, обусловленный длительным периодом полувыведения этих препаратов, что повышает риск возникновения резистентности вируса. DHHS рекомендует после прекращения приема ННИОТ продолжать прием НИОТ в течение 3–7 дней, хотя следует заметить, что ННИОТ в концентрации, превышающей порог определения, может сохраняться в крови намного дольше.

ПМР В РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАНАХ (*Lancet* 2002; 359:992). Частота перинатальной передачи ВИЧ при отсутствии каких-либо профилактических мер составляет от 19% до 36% (*AIDS* 2001; 15:379). Распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных в некоторых регионах достигает 25%. Антиретровирусная профилактика ПМР зидовудином, комбинацией зидовудина и ламивудина, невирапином, а также невирапином в сочетании с зидовудином и ламивудином эффективна и экономически выгодна (*Br Med J* 1999; 318:1650). Однако применение этих режимов химиопрофилактики сопровождается риском формирования резистентности вируса к этим препаратам. Резистентность к зидовудину формируется в течение 4–6 месяцев, и резистентные к зидовудину штаммы передаются нечасто (*Clin Infect Dis* 1995; 20:1321; *J Infect Dis* 2001; 183:1688; *AIDS* 1998; 12:2281). Наоборот, резистентность к ламивудину и невирапину высокого уровня может возникнуть очень быстро, в результате единственной точечной мутации. По данным исследований приема одной дозы невирапина, через 6 недель после родов вирус, резистентный к невирапину, обнаруживался у вплоть до 80% женщин; через 6 и 12 месяцев после родов частота обнаружения резистентных к невирапину штаммов была существенно ниже (см. «Невирапин», стр. 136–137). Очевидные опасения вызывает длительное персистирование резистентных штаммов, которые способны снизить вирусологический ответ на ВААРТ в дальнейшем как у отдельных пациентов, так и в популяции в целом (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:308). Высокая частота вирусологической неэффективности у женщин, получивших невирапин однократно во время родов, по сравнению с женщинами, не принимавшими невирапин ранее, подтверждают эти опасения (*N Engl J Med* 2004; 351:229). Однако, согласно последним данным, частота вирусологического ответа на невирапин-содержащую схему ВААРТ через 6 месяцев после приема невирапина в родах сопоставима с частотой вирусологического ответа у женщин, никогда не принимавших невирапин ранее (*N Engl J Med* 2007; 356:135).

Побочные эффекты антиретровирусных препаратов

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖКТ. На фоне тошноты и рвоты, которые могут возникать на ранних сроках беременности, женщины бывает трудно принимать АРВ препараты. Кроме того, в этом периоде могут усилиться побочные эффекты ВААРТ со стороны ЖКТ. Возможные решения данной проблемы состоят в том, чтобы отложить начало терапии или временно приостановить прием АРВ препаратов.

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

ДИСФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИЙ. Во время беременности повышается риск развития дисфункции митохондрий с лактацидозом (*N Engl J Med* 1999; 340:1723; *Semin Perinatol* 1999; 23:100), поэтому применять ставудин, диданозин и, в меньшей степени, зидовудин при лечении беременных следует с осторожностью (см. стр. 139).

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

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

ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: зидовудин, 300 мг 2 раза в сутки или 200 мг 3 раза в сутки с 14-й недели до родоразрешения*

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

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

* Даже если женщина во время беременности не получала зидовудин по причине резистентности вируса к зидовудину или непереносимости зидовудина, ей следует вводить зидовудин внутривенно во время родов, а новорожденный должен получать зидовудин внутрь (Рекомендации DHHS от 7 апреля 2005 г.)

КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ

- **Пациентка ранее не получала терапии по поводу ВИЧ-инфекции**
 - Стандартное обследование, включающее определение клинических, иммунологических и вирусологических показателей.
 - Вирусная нагрузка >1000 копий/мл: ВААРТ, включая трехступенчатую схему химиопрофилактики зидовудином по протоколу 076 PACTG (обычно AZT/3TC + NFV или SQV/r).
 - Вирусная нагрузка <1000 копий/мл: Можно назначить ВААРТ или только химиопрофилактику зидовудином по протоколу 076 PACTG.
 - Можно отложить начало терапии до срока гестации 10–12 недель.
- **ВИЧ-инфицированные женщины, получающие антиретровирусную терапию**
 - Первый триместр: рассказать о преимуществах и рисках антиретровирусной терапии. Если терапия приостанавливается на время первого триместра, необходимо одновременно прекратить прием всех препаратов; см. меры предосторожности, связанные с отменой ННИОТ-содержащих схем, на стр. 104.
 - После первого триместра следует по возможности включить в схему АРТ зидовудин по протоколу 076 PACTG.
- **Обращение за медицинской помощью после родов**
 - Новорожденному следует как можно скорее начать шестинедельный курс химиопрофилактики зидовудином по протоколу 076 PACTG.
 - Провести матери стандартное обследование по поводу ВИЧ-инфекции.
 - Обследовать ребенка на ВИЧ-инфекцию.

НАБЛЮДЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: количество лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка, резистентность вируса к лекарственным препаратам определяются в соответствии с общими стандартами оказания помощи при ВИЧ-инфекции.

Таблица 4.34. Схемы химиопрофилактики для женщин, не получавших АРВ препараты и обратившихся за медицинской помощью в родах

Схема	Матери	Ребенку
AZT	AZT: 2 мг/кг в/в в течение часа, затем 1 мг/кг/час в/в до родов	Зидовудин в сиропе, 2 мг/кг каждые 6 часов в течение 6 недель*
AZT/3TC	AZT: 600 мг внутрь в начале родов, затем 300 мг каждые 3 часа 3TC: 150 мг внутрь в начале родов, затем 150 мг внутрь каждые 12 часов	AZT, 4 мг/кг каждые 12 часов + 3TC, 2 мг/кг каждые 12 часов в течение 7 дней
NVP/AZT	AZT: 2 мг/кг в/в струйно, затем 1 мг/кг/час NVP: 200 мг в начале родовой деятельности	AZT, 2 мг/кг внутрь каждые 6 часов в течение 6 недель + NVP, 2 мг/кг внутрь в возрасте 48–72 часа (однократно) [†]

* Режим дозирования зидовудина для новорожденных <35 недель гестации: 1,5 мг/кг в/в или 2 мг/кг внутрь каждые 12 часов в течение 2–4 недель, затем 1,5 мг/кг в/в или 2 мг/кг внутрь каждые 8 часов.

[†] Если мать получила неврирапин менее чем за 1 час до родов, необходимо дать новорожденному первую дозу неврирапина как можно скорее после рождения, а вторую — в возрасте 48–72 часа.

Таблица 4.35. Безопасность применения антиретровирусных препаратов во время беременности (адаптировано из «Рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-1-инфицированных беременных для поддержания здоровья матери и снижения риска перинатальной передачи ВИЧ-1 в США» от 10 октября 2006 года; www.aidsinfo.nih.gov)

АРВ препарат	Категория FDA*	Проникновение препарата через плаценту (соотношение концентрации препарата в пуповинной крови и крови матери)	Отдаленный канцерогенный эффект препарата (исследования на животных)	Тератогенный эффект препарата (исследования на грызунах)
AZT	C	Да (у людей) [0,85]	Выявлен (опухоли влагалища у грызунов)	Выявлен (при применении доз, близких к летальной)
ddC	C	Да (у макак резус) [0,3-0,50]	Выявлен (лимфомы тимуса у грызунов)	Выявлен (гидроцефалия при высоких дозах)
ddl	B	Да (у людей) [0,5]	Не выявлен (опухоли у грызунов не развивались на протяжении всей жизни)	Не выявлен
d4T	C	Да (у макак резус) [0,76]	Выявлен (только при применении в высоких дозах)	Не выявлен (но наблюдалась задержка окостенения грудины)
3TC	C	Да (у людей) [≈1,0]	Не выявлен (опухоли у грызунов не развивались на протяжении всей жизни)	Не выявлен
FTC	B	Неизвестно	Не выявлен	Не выявлен
ABC	C	Да (у крыс)	Выявлен (множественные опухоли у грызунов)	Выявлен (анасарка и нарушения формирования скелета в процессе органогенеза при применении дозы 1000 мг/кг, что в 35 раз превышает терапевтическую дозу для человека)
TDF	B	Да (у крыс и обезьян)	Выявлен (аденомы печени у мышей при применении в высоких дозах)	Не выявлен
SQV	B	Минимальное (у людей)	Не выявлен	Не выявлен
IDV	C	Минимальное (у людей)	Выявлен (аденомы щитовидной железы)	Не выявлен (но зарегистрированы случаи появления дополнительных ребер у грызунов)
RTV	B	Минимальное (у людей)	Выявлен (аденомы у грызунов и карциномы печени у самцов мышей)	Не выявлен (но у грызунов наблюдалось повышение частоты случаев крипторхизма при введении доз, токсичных для беременных самок)
NFV	B	Минимальное (у людей)	Исследования не завершены	Не выявлен
FPV	C	Неизвестно	Выявлен (опухоли печени у крыс)	Выявлен (замедление инволюции тимуса; неполное окостенение скелета, низкий вес новорожденных)
NVP	C	Да (у людей) [≈1,0]	Выявлен (аденомы и карциномы печени)	Не выявлен
DLV	C	Неизвестно	Исследования не завершены	Дефект межжелудочковой перегородки сердца
EFV	D	Да (у обезьян сунополгус, крыс, кроликов) [≈1,0]	Выявлен (аденомы и карциномы печени и самок мышей)	Анацефалия; анофтальмия; микрофтальмия (обезьяны сунополгус)
LPV/r	C	Неизвестно	Выявлен (аденомы и карциномы печени и мышей)	Не выявлен (но при введении доз, токсичных для беременных самок, у новорожденных крыс наблюдалось замедление окостенения скелета и повышение частоты пороков развития скелета)
ATV	B	Неизвестно	Выявлен (аденомы у самок мышей)	Не выявлен
DRV	B	Исследования не проводились	Не выявлен у грызунов	Не выявлен у грызунов
TPV	C	Неизвестно	Исследования не завершены	Не выявлен, однако у мышей наблюдалось замедление образования костей

Постконтактная профилактика (ПКП)

Контакт с ВИЧ на рабочем месте

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

- По данным 23 исследований, из 6135 случаев укулов инфицированной иглой среди работников здравоохранения передача ВИЧ произошла в 20 (0,33%) случаях (*Ann Intern Med* 1990; 113:740). При контакте со слизистой инфицирование произошло в одном случае из 1143 (0,09%), и ни одного заражения не произошло при контакте с неповрежденной кожей в 2712 случаях такого контакта. На июнь 2005 года в США всего было зарегистрировано 57 медицинских работников, которые инфицировались ВИЧ в результате контакта на рабочем месте, о чем свидетельствовала сероконверсия после контакта с ВИЧ-инфицированным материалом при отсутствии других контактов с ВИЧ. В эту группу вошли 6 медицинских работников, которым была проведена ПКП с использованием рекомендуемых антиретровирусных схем, начатая не позднее, чем через 2 часа после контакта. Кроме того, 136 медицинских работников, возможно, также заразились ВИЧ при профессиональном контакте; связь между сероконверсией и случаем профессионального контакта с ВИЧ в этих случаях не была подтверждена документально (*N Engl J Med* 2003; 348:826). Специальности медицинских работников, инфицировавшихся ВИЧ на рабочем месте — медсестры (23), лаборанты (20), врачи (6). Во всех случаях инфицирования имел место контакт с кровью или содержащей кровь биологической жидкостью, кроме трех лаборантов, которые контактировали с вирусными культурами. В 48 случаях контакт сопровождался проникновением инфицированного материала под кожу, в 5 случаях инфицированный материал попал на кожу или слизистые, и в двух случаях произошло и то, и другое. На данный момент нет ни одного подтвержденного случая сероконверсии среди хирургов и ни одного случая сероконверсии после укола хирургической иглой.
- В ретроспективном исследовании, проведенном CDC, сравнивались 33 случая сероконверсии и 739 случаев отсутствия сероконверсии после укола загрязненной ВИЧ-инфицированной кровью иглой (контрольная группа) (*MMWR* 1996; 45:468; *N Engl J Med* 1997; 337:1485). Были установлены следующие факторы риска сероконверсии: 1) глубокая травма; 2) видимые следы крови на инструменте; 3) травма иглой, которой делали инъекцию в артерию или вену, и 4) поздняя стадия ВИЧ-инфекции (предположительно, с высокой вирусной нагрузкой) у пациента, с биологической жидкостью которого произошел контакт. Было установлено, что профилактика зидовудином снижает частоту инфицирования на 79%. Однако уже зарегистрировано не менее 21 случая неэффективности ПКП (*N Engl J Med* 2003; 348:826).

Таблица 4.36. Риск передачи вируса при травмах острыми инструментами, загрязненными инфицированным материалом

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

* Для медработников, не вакцинированных против гепатита В

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПКП И ВЫБОР СХЕМЫ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ: схема ПКП выбирается исходя из особенностей контакта, ВИЧ-статуса пациента, с биологической жидкостью которого произошел контакт, или, если статус неизвестен, принадлежности этого пациента к группам риска.

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

- Национальная горячая телефонная линия по постконтактной профилактике для клиницистов (AETC, CDC) (работает круглосуточно): 888-448-4911 или <http://www.ucsf.edu/hivcntr/>
- Горячая линия по вопросам, связанным с гепатитами: 888-443-7232 или <http://www.cdc.gov/hepatitis>
- Служба CDC по сбору информации о случаях заражения ВИЧ на рабочем месте и неэффективности постконтактной профилактики: 800-893-0485 или www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_occupational.html
- Служба FDA по сбору информации о нетипичных или тяжелых побочных эффектах АРВ препаратов: 800-332-1088 или <http://www.fda.gov/medwatch>
- Информация по лечению ВИЧ/СПИДа: <http://www.aidsinfo.nih.gov>

Таблица 4.37. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции при проникновении инфицированного биоматериала под кожу

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

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

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

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

Таблица 4.38. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции в случае контакта со слизистыми оболочками или поврежденной кожей*

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

* Поврежденная кожа: дерматит, ссадины, раны.

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

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

- **Комбинации двух препаратов:** AZT/3TC (комбинированный препарат), AZT/FTC, d4T/3TC, d4T/FTC, TDF/3TC, TDF/FTC (комбинированный препарат)
- **Комбинации трех препаратов:** 2 НИОТ (см. выше) + LPV/r; альтернативные препараты: SQV/r, ATV/r, ATV, IDV/r или EFV
- **Не рекомендуется назначать:** NVP, ABC, DLV, ddC

Таблица 4.39. Препараты для ПКП

Препарат	Описание
Нуклеозидные аналоги	
AZT	Единственный препарат, эффективность которого доказана; отмечается высокая частота непереносимости со стороны ЖКТ, повышенной утомляемости и головных болей; следить за изменениями в клиническом анализе крови
3TC	Включен в большинство схем вследствие хорошей переносимости, высокой противовирусной активности и режима приема один раз в сутки; может потребоваться проведение исследования на наличие у вируса мутации резистентности 184V/I (исследование проводится пациенту, с биологической жидкостью которого произошел контакт)
d4T	Оказывает сильное противовирусное действие; хорошая переносимость короткого курса терапии; не назначать в комбинации с зидовудином
ABC	Возможна реакция гиперчувствительности (по опубликованным данным реакция гиперчувствительности развивается в 5–9% случаев)
ddl	Недостатки: необходимость приема натошак и возможная непереносимость со стороны ЖКТ
TDF	Хорошо переносится, эффективность для ПКП доказана с помощью экспериментов на приматах, прием один раз в сутки
FTC	Аналогичен ламивудину

Таблица 4.39. Препараты для ПКП (продолжение)

Препарат	Описание
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	
EFV	Оказывает сильное противовирусное действие, но возможно краткосрочное токсическое действие на ЦНС
NVP	Назначать не рекомендуется: FDA сообщила о том, что у 22 человек, принимавших невирапин с целью ПКП, возникли серьезные побочные эффекты, в том числе 12 случаев развития лекарственного гепатита (в одном случае потребовалась пересадка печени) и 14 случаев кожных реакций, среди них 3 случая развития синдрома Стивенса–Джонсона
Ингибиторы протеазы	
LPV/r	Оказывает сильное противовирусное действие, является препаратом выбора среди ИП. Недостатки: есть требования, касающиеся приема пищи; может вызывать диарею
ATV ± RTV	Оказывает сильное противовирусное действие, хорошо переносится, прием один раз в сутки, хорошо усиливается ритонавиром. Недостатки: есть требования, касающиеся приема пищи; риск развития желтухи; при назначении с тенофовиром необходимо усиление ритонавиром, множественные лекарственные взаимодействия
NFV	Хорошо переносится, за исключением того, что вызывает диарею, которая обычно купируется пищевыми добавками с содержанием растительных волокон или противодиарейными препаратами. Недостатки: необходимо принимать с жирной пищей для улучшения всасывания
FPV ± RTV	Оказывает сильное противовирусное действие; необходимость приема относительно небольшого количества таблеток, возможность принимать препарат один раз в сутки независимо от приема пищи
IDV/r	Необходимо принимать каждые 8 часов (без усиления ритонавиром) независимо от приема пищи, требуется выпивать не менее 1,5 литров жидкости в сутки, риск образования камней в почках
SQV/r	Оказывает сильное противовирусное действие, принимать один раз в сутки
Ингибиторы слияния	
ENF	Поскольку препарат не позволяет вирусу проникать в клетки, он обладает теоретическим преимуществом перед остальными препаратами при применении с целью ПКП, однако пока нет опыта применения этого препарата для ПКП. Недостатки: вводится подкожно и требуется время для приготовления раствора для инъекции.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА, С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТЬЮ КОТОРОГО ПРОИЗОШЕЛ КОНТАКТ. Если пациент не проходил недавно серологическое тестирование на ВИЧ, то лучше всего выполнить экспресс-тест на ВИЧ (см. стр. 12–13). Результат будет готов в течение часа. Экспресс-тесты позволяют исключить наличие ВИЧ-инфекции столь же надежно, как и стандартное серологическое тестирование (в периоде «окна» будут получены ложноотрицательные результаты), и их проведение экономически оправданно, поскольку позволяет предотвратить эмпирический прием коротких курсов антиретровирусных препаратов (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:289). Серологическое тестирование по стандартному протоколу может занять от 3 до 7 дней, однако отрицательный анализ ИФА обычно готов через 24–48 часов, и его получения достаточно для принятия решения о прекращении ПКП (в случаях, когда нет возможности провести экспресс-тест). CDC рекомендуют проводить тестирование на ВИЧ пациента, с чьей биологической жидкостью произошел контакт, по стратегии «обязательное тестирование на ВИЧ при

отсутствии отказа пациента», которая характеризуется большей вероятностью прохождения этим пациентом тестирования на ВИЧ, хотя во многих штатах приняты законы, предписывающие обязательное проведение консультирования перед тестированием на ВИЧ с получением письменного информированного согласия пациента (MMWR 2006; 44:RR14). Если у пациента, с биологической жидкостью которого произошел контакт, были клинические симптомы, похожие на острую ВИЧ-инфекцию, его обследование должно включать анализ на наличие РНК ВИЧ в плазме крови.

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПОСТРАДАВШЕГО МЕДИЦИНСКОГО РАБОТНИКА И НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ЕГО СОСТОЯНИЕМ

- **Тестирование медработника на ВИЧ:** серологическое тестирование на ВИЧ следует провести сразу же после травмы, затем через 6 недель, 3 месяца и 6 месяцев. Медицинским работникам, заразившимся при контакте гепатитом С, следует провести тестирование на ВИЧ через 12 месяцев, поскольку при инфицировании гепатитом С сероконверсия ВИЧ может произойти позже (*N Engl J Med* 2003; 348:826; *Am J Infect Control* 2003; 31:168).
- **Вирусная нагрузка.** Иногда проводится определение вирусной нагрузки, поскольку вирусемия предшествует появлению положительных результатов серологического исследования, однако это не рекомендуется делать по причине высокой частоты ложноположительных результатов (*J Infect Dis* 2004; 190:598). Определение вирусной нагрузки следует проводить только медицинским работникам, у которых появилась лихорадка и другие симптомы, характерные для острого ретровирусного синдрома.
- **Профилактика передачи ВИЧ половым путем.** Пострадавшему медицинскому работнику необходимо соблюдать правила безопасного секса или воздержаться от половых контактов до получения отрицательного результата серологического теста через 6 месяцев после контакта. Самый большой риск передачи ВИЧ приходится на первые 6–12 недель после контакта, и многие специалисты рекомендуют соблюдать меры профилактики передачи ВИЧ только до получения результатов теста, проведенного через 3 месяца после контакта.
- **Сроки начала ПКП.** ПКП следует начинать как можно скорее, желательно в течение первых 1–2 часов после контакта, и не позже чем через 36 часов после контакта. Медианный период между контактом и началом лечения у 432 медработников, контактировавших с ВИЧ с октября 1996 г. по декабрь 1998 г., составил 1,8 часа (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:780).
- **Побочные эффекты.** Среди медработников, получавших ПКП, примерно у 74% развивались побочные эффекты, в основном тошнота (58%), повышенная утомляемость (37%), головная боль (16%), рвота (16%) или диарея (14%). Около 50% прекратили терапию до завершения четырехнедельного курса из-за различных обстоятельств, в том числе из-за побочных эффектов препаратов (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:780). Подобный же опыт постконтактной профилактики был получен во Франции, где неблагоприятные реакции на препараты наблюдались в 85% случаев, в основном в связи с непереносимостью со стороны ЖКТ (*Clin Infect Dis* 2001; 32:1494).

- **Беременность.** Беременным нельзя назначать эфавиренз, тенофовир и комбинацию диданозина и ставудина. Препараты выбора для проведения ПКП у беременных медработников перечислены в таблице 4.31 на стр. 133. Следует отметить, что некоторые специалисты откладывают начало АРТ у беременных с установившейся ВИЧ-инфекцией, опасаясь токсичного действия АРВ препаратов. В каждом случае необходимо индивидуально оценить возможные риски и пользу от проведения ПКП, лучше всего, если это сделает специалист по ВИЧ-инфекции. Согласно рекомендациям CDC, беременность не является противопоказанием для АРТ. При консультировании небеременных женщин-медработников, которые способны забеременеть, необходимо обсудить все риски, связанные с АРТ, подчеркнуть ограниченность данных о безопасности приема многих антиретровирусных препаратов во время беременности, особенно в первом триместре. О зидовудине, ламивудине и ставудине в Регистре случаев приема АРВ препаратов во время беременности накоплено больше всего данных, указывающих на безопасность их применения во время беременности (см. стр. 139).
- **Кормление грудью.** Рекомендуется временное прекращение грудного вскармливания во время приема АРВ препаратов.
- **Тесты на резистентность.** Если пациенту, с биоматериалом которого произошел контакт, проводились тесты на резистентность вируса, то при выборе препаратов для ПКП можно учесть наличие возможных мутаций резистентности. Тестирование на резистентность можно провести и сразу же после контакта, при условии, что у пациента достаточный уровень вирусной нагрузки, однако проведение теста на резистентность требует достаточно длительного времени, тогда как важно начать ПКП безотлагательно; поэтому схему ПКП выбирают либо эмпирически, либо с учетом результатов старых тестов на резистентность, анамнеза АРТ и характера вирусологического ответа. Большинство специалистов рекомендуют выбирать схему ПКП на основании данных о проводившемся антиретровирусном лечении и его эффективности, а также о величине вирусной нагрузки у пациента, с биоматериалом которого произошел контакт. Обследование 52 ВИЧ-инфицированных пациентов, с биоматериалами которых произошел контакт, показало, что в 39% случаев у штамма ВИЧ были основные мутации резистентности (*N Engl J Med* 2003;348:826). Это еще один аспект ПКП, где требуется помощь специалиста по ВИЧ-инфекции.

ПЕРЕДАЧА ВИРУСА ОТ МЕДИЦИНСКОГО РАБОТНИКА ПАЦИЕНТУ

- **Предыстория.** В 1990 году была опубликована сенсационная информация о том, что стоматолог из Флориды заразил ВИЧ шесть своих пациентов (*Ann Intern Med* 1992; 116:798; *Ann Intern Med* 1994; 121:886). Источник вируса был установлен при помощи анализа генетических последовательностей (*J Virol* 1998; 72:4537), однако механизм передачи так и не был установлен. Этот случай послужил толчком к проведению серии ретроспективных исследований, в процессе которых было обследовано на ВИЧ (серологическими методами) более чем 22 000 пациентов, которые лечились у 59 медицинских работников с установленным ВИЧ-положительным статусом. Случаев передачи вируса больше обнаружено не было (*Ann Intern Med* 1995; 122:653). С того времени было отмечено только два случая во Франции: один пациент был инфицирован ВИЧ во время операции полного протезирования

тазобедренного сустава, а вторая пациентка была инфицирована при операции кесарева сечения (*Ann Intern Med* 1999; 130:1). На 2002 год было установлено 375 случаев передачи вируса гепатита В и 7 случаев передачи вируса гепатита С от инфицированного хирурга пациенту (*Hosp Infect Control* 2003; 7:88).

■ **Возможные решения проблемы**

- Инцидент со стоматологом из Флориды привел к принятию в 1991 году федерального закона, требующего от штатов установить инструкции для ВИЧ-позитивных работников здравоохранения. Большинство штатов приняло рекомендации CDC, которые требовали от лиц, проводящих «инвазивные вмешательства с риском контакта с ВИЧ» (хирургическое вмешательство в закрытых полостях тела), перед проведением хирургического вмешательства 1) проинформировать пациента о серологическом статусе медработника и 2) получить письменное информированное согласие пациента. Это распространяется на хирургов, медсестер и других членов операционной бригады.
- Джулия Гербердинг (Julie Gerberding), специалист по данному вопросу и директор CDC, не упоминает эти рекомендации в отношении ВИЧ-инфицированных медработников в своей обзорной статье (*Ann Intern Med* 1999; 130:64), но подчеркивает, что на пациентов, у которых произошел контакт с инфицированной биологической жидкостью, аналогичный контакту высокого риска для медицинского работника, распространяются стандартные рекомендации в отношении консультирования, серологического обследования и антиретровирусной терапии. Проблема заключается в том, что медицинские работники обязаны хранить врачебную тайну, и ее раскрытие считается противозаконным и незачинным, но подобные ограничения не распространяются на пациента, который узнал о ВИЧ-статусе медицинского работника. Раскрытие ВИЧ-статуса медицинского работника может разрушить его карьеру, тогда как риск передачи ВИЧ от медработника пациенту практически отсутствует. Эти инструкции были приняты к исполнению только в небольшом числе больниц, а во многих больницах даже не слышали об их существовании (*Hosp Infect Control* 2003; 7:88).

КОНТАКТ С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В (ВГВ) НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ

- **Вероятность передачи вируса** в значительной степени зависит от того, был ли вакцинирован медицинский работник, а также от наличия HBeAg в крови пациента, с которой произошел контакт.
- **Постконтактная профилактика вирусного гепатита В.** Меры профилактики зависят от того, был ли вакцинирован медицинский работник, от уровня поствакцинального иммунитета (уровень антител к HBsAg >10 мМЕ/мл), а также от того, был ли обнаружен HBeAg в крови пациента, с которой произошел контакт. Поствакцинальный иммунитет медицинского работника оценивается путем определения уровня антител через 1–6 месяцев после завершения введения трех доз вакцины. Вероятность достижения достаточного уровня поствакцинального иммунитета зависит от возраста: 95% для лиц от 20 до 30 лет; 86% для лиц от 40 до 50 лет; 45% для лиц 65 лет и старше. Титр антител в среднем снижается на 10% в год, однако у тех, у кого был достигнут уровень антител >10 мМЕ/мл, возможно, сохраняется иммунитет к вирусу гепатита В. У лиц, у которых не удалось достичь достаточного уровня поствакци-

нального иммунитета, ответ на ревакцинацию достигается в 55% случаев.

- **Эффективность вакцинации в отношении защиты от инфицирования:** 80–95%, если учитывать всех вакцинированных, и 99% для лиц, у которых был достигнут достаточный уровень поствакцинального иммунитета.

Таблица 4.40. Постконтактная профилактика вирусного гепатита В

Поствакцинальный иммунитет	Результат анализа на HBsAg	
	HbsAg (+)	Неизвестен
Не вакцинирован	HBIG* + вакцинация (3 дозы)	Вакцина против гепатита В (3 дозы)
Вакцинирован		
Достаточный уровень поствакцинального иммунитета [†]	Профилактика не требуется	Профилактика не требуется
Недостаточный уровень поствакцинального иммунитета	HBIG одна доза + вакцинация (3 дозы) или HBIG две дозы [‡]	Профилактика как при контакте с инфицированным биоматериалом, если риск высок
Титр антител неизвестен	Тест на анти-HBs ▪ Анти-HBs >10 мМЕ/мл – профилактика не требуется ▪ Анти-HBs <10 мМЕ/мл – HBIG одна доза + бустер (дополнительная доза) вакцины[§]	Тест на анти-HBs ▪ Анти-HBs >10 мМЕ/мл – профилактика не требуется ▪ Анти-HBs <10 мМЕ/мл – вакцинация (3 дозы) с последующим определением титра антител через 1–2 месяца

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

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

‡ Схема «одна доза HBIG + вакцинация» предпочтительна для тех, кто не завершил курс вакцинации из 3 доз; если после двух курсов вакцинации уровень поствакцинального иммунитета недостаточен, желательно ввести две дозы HBIG.

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

КОНТАКТ С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С (ВГС) НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ

- **Вероятность передачи вируса.** При анализе результатов 25 исследований, опубликованных с 1991 по 2002 год, было установлено, что частота передачи вируса гепатита С при травме острым инфицированным инструментом составляет 44/2357 (1,9%) (*Clin Microbiol Rev* 2003; 16:546). При контакте неповрежденной кожи с инфицированной кровью риск заражения отсутствует.
- **Распространенность носительства вируса гепатита С (США):** население в целом — 1,8%; медицинские работники — 0,5–2%; мужчины-гомосексуалы — 2–6%; больные гемофилией — 60–90%; ПИН — 60–90%.
- **Постконтактная профилактика вирусного гепатита С**
 - Обследование пациента, с кровью которого произошел контакт: определение антител к вирусу гепатита С; положительные результаты подтверждают при помощи качественной ПЦР.

- Обследование медицинского работника: определение антител к вирусу гепатита С и уровня активности АЛТ сразу после контакта и через 3–6 месяцев. Положительный результат серологического анализа подтверждают при помощи качественной ПЦР.
- Можно провести анализ на РНК вируса гепатита С через 4–6 недель, чтобы выявить острый гепатит С до сероконверсии. У лиц с документально подтвержденным острым гепатитом С через 2–4 недели следует ожидать положительного результата количественной ПЦР на вирус гепатита С, при этом обычно происходит бессимптомное повышение активности АЛТ. После этого начинают обнаруживаться антитела к вирусу гепатита С.
- Не рекомендуется проводить профилактику иммуноглобулином (*Clin Infect Dis* 1993; 16:335) или противовирусными препаратами (интерфероном и рибавирином) (*Clin Infect Dis* 1993; 16:335; *J Infect Dis* 1996; 173:822; *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:546).
- **Лечение медицинских работников, заразившихся гепатитом С на рабочем месте.** Регулярное проведение ПЦР на вирус гепатита С после контакта с инфицированным биоматериалом позволяет поставить диагноз гепатита С на стадии острой инфекции. Однако у специалистов нет единого мнения по поводу целесообразности применения пегинтерферона и рибавирина на этой стадии. Результаты исследования, проведенного в Германии, свидетельствуют о высокой частоте излечения от гепатита С у пациентов, у которых лечение начинали на стадии острой инфекции (*N Engl J Med* 2001; 345:1452); в другой публикации сообщалось об излечении 5 из 6 медицинских работников, заразившихся гепатитом С на рабочем месте, которым было проведено лечение на ранней стадии (*Infection* 2005; 33:30). Тем не менее, эта тактика лечения не получила всеобщего одобрения (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:53). Основными аргументами против начала терапии служат высокая токсичность препаратов, с одной стороны, и вероятность спонтанного излечения в 20–40% случаев, с другой (*Hepatology* 2001; 34:341; *Hepatology* 2002; S195; *Hepatology* 2001; 34:341; *Hepatology* 2002; 36:1020), а также относительно благоприятный долгосрочный прогноз для лиц, не имеющих дополнительных факторов риска (*Hepatology* 1999; 29:908), и отсутствие доказательств того, что начало лечения на данной стадии приносит большую пользу, чем применение клинических стандартов по лечению хронической инфекции (*Clin Microbiol Rev* 2003; 16:546). Таким образом, тактика начала лечения на стадии острой инфекции в настоящее время считается экспериментальной. Эта тактика также включена в Европейские рекомендации по оказанию помощи медицинским работникам после контакта с биоматериалом, содержащим ВГВ или ВГС (*Euro Surveill* 2005; 10:260).

Контакт с ВИЧ не на рабочем месте (половой контакт или использование общих игл для инъекций)

РИСК ЗАРАЖЕНИЯ

Таблица 4.41. Риск заражения ВИЧ при однократном контакте с ВИЧ-инфицированным материалом

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

Таблица 4.42. Риск передачи ВИЧ в 415 дискордантных парах, ВИЧ-инфицированный партнер в которых не получает АРТ (*N Engl J Med* 2000; 342:921)

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

- **Наблюдение.** Согласно недавно опубликованным данным, риск передачи ВИЧ наиболее высок при острой ВИЧ-инфекции, когда вирусная нагрузка достигает максимальных значений (0,008/половой акт в течение 5 месяцев после сероконверсии, по сравнению с частотой 0,0007/половой акт в течение 8 лет хронической ВИЧ-инфекции; *J Infect Dis* 2005;191:1403).

РЕКОМЕНДАЦИИ CDC (MMWR 2004;54[RR-2:1])

Рекомендации в значительной мере зависят от вероятности того, что человек, с биологическими жидкостями которого произошел контакт, ВИЧ-инфицирован, от возможности начать ПКП в течение 72 часов после контакта и от характера контакта. Они кратко описаны в следующей таблице.

Таблица 4.43. Рекомендации CDC по профилактике инфицирования ВИЧ после контакта с ВИЧ не на рабочем месте

ПКП рекомендуется начинать, если: 1. произошел контакт слизистой влажной, прямой кишки, глаз, рта, другого участка слизистой оболочки, поврежденной кожи или раны и 2. это был контакт с кровью, спермой, вагинальными выделениями, выделениями из прямой кишки, грудным молоком или жидкостью с примесью крови и 3. представляется вероятным, что человек, с биологическими жидкостями которого произошел контакт, инфицирован, и 4. с момента контакта прошло <72 часов.
ПКП не рекомендуется, если: 1. с момента контакта прошло >72 часов или 2. риск инфекции пренебрежимо мал; риск практически отсутствует, если произошел контакт с мочой, выделениями из носа, слюной, потом или слезами при условии, что нет видимой примеси крови (независимо от ВИЧ-статуса человека, с биологическими жидкостями которого произошел контакт).
Решение о проведении ПКП принимается индивидуально, если: 1. был контакт со значительным риском заражения (как описано выше) и 2. с момента контакта прошло <72 часов и 3. ВИЧ-статус человека, с биологическими жидкостями которого произошел контакт, неизвестен.
Рекомендуемые схемы: Приведенные ниже схемы перечислены в соответствии с рекомендациями из клинических стандартов DHHS по выбору начальной схемы терапии для лечения ВИЧ-инфекции от 29 октября 2004 г. с одним исключением: из списка препаратов был удален невирапин.
Схемы выбора ▪ EFV* + (3TC или FTC) + (AZT или TDF) ▪ LPV/r + (3TC или FTC) + AZT
Альтернативные схемы ▪ EFV* + (3TC или FTC) + (ABC, ddI или d4T) ▪ ATV + (3TC или FTC) + (AZT, d4T, ABC или ddI) или (RTV 100 мг/сут + TDF) ▪ FPV + (3TC или FTC) + (AZT или d4T) или (ABC, TDF или ddI) ▪ FPV/r + (3TC или FTC) + (AZT, d4T, ABC, TDF или ddI) ▪ IDV/r + (3TC или FTC) + (AZT, d4T, ABC, TDF или ddI) ▪ LPV/r + (3TC или FTC) + (d4T, ABC, TDF или ddI) ▪ NFV + (3TC или FTC) + (AZT или d4T, ABC, TDF или ddI) ▪ SQV/r + (3TC или FTC) + (AZT, d4T, ABC, TDF или ddI) ▪ ABC + AZT + 3TC (<i>Тризивир</i>)
* Не назначать беременным

Таблица 4.44. Виды лабораторных исследований, которые рекомендуется выполнить пострадавшему и лицу, от которого мог заразиться пострадавший

Пострадавший	Перед началом ПКП	Во время ПКП	4–6 недель	3 месяца	6 месяцев
Серологическое тестирование на ВИЧ	+		+	+	+
Клинический анализ крови, показатели функции печени, азот мочевины крови или креатинин	+	+			
ЗППП (гонорея, <i>Chlamidia trachomatis</i> , сифилис)	+	+	+	—	—
Гепатит В	+	—	+	+	—
Гепатит С	+	—	—	+	+
Беременность	+	+	+		
Если произошла ВИЧ-сероконверсия					
Вирусная нагрузка ВИЧ			+	+	+
ВИЧ Тесты на резистентность			+	+	+
CD4 Количество лимфоцитов			+	+	+

* При наличии клинических показаний

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

5. Описание лекарственных препаратов

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

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

СВЕДЕНИЯ О ЦЕНАХ препаратов даны исходя из средней оптовой цены (СОЦ) в соответствии с данными сайта www.mckesson.com 2006 года. Цены приведены в основном для генерических препаратов, если таковые имеются в продаже.

ДАННЫЕ О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ, ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ получены из фармацевтического справочника 2006 года (Drug Information, 2006), выпускаемого Американской службой больничных формуляров (American Hospital Formulary Service), Бетесда, Мэриленд; *PDR* 2006.

КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА

■ Мужчины:

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

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

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

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

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

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

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

РЕГИСТР СЛУЧАЕВ ПРИЕМА АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. Это совместный проект, финансируемый фармацевтическими компаниями и возглавляемый консультативным комитетом, в который входят представители Центров контроля и профилактики заболеваемости (CDC) и Национальных институтов здоровья (NIH), акушеры и педиатры. При ведении Регистра соблюдается анонимность пациентов; после получения сообщения о случае приема АРВ препаратов беременной сотрудники регистра запрашивают информацию об исходе беременности. Медицинские работники должны сообщать о случаях приема антиретровирусных препаратов во время беременности по адресу: Antiretroviral Pregnancy Registry (Регистр случаев приема анти-

ретровирусных препаратов во время беременности), Research Park, 1011 Ashes Drive, Wilmington, NC 28405; бесплатные телефонные звонки из США и Канады (800) 258-4263, факс (800) 800-1052; бесплатная многоязычная телефонная линия для европейских стран 00(800) 5913-1359; вебсайт: www.apregistry.com.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ СТРОГОЙ ОТЧЕТНОСТИ ПО РИСКУ ЗЛУОПОТРЕБЛЕНИЯ

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

АБАКАВИР (Abacavir, ABC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Зиаген* (GlaxoSmithKline)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

▪ **Зиаген**

- Форма выпуска: таблетки 300 мг
- Режим приема: 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки
- СОЦ: 492 долл. в месяц

▪ **Тризивир:** AZT/ABC/ЗТС (таблетки 300/300/150 мг)

- Режим приема: 1 таб. 2 раза в сутки
- СОЦ: 1285 долл. в месяц

▪ **Эпзиком (или Кивекса):** ABC/ЗТС (таблетки 600/300 мг)

- Режим приема: 1 таб. 1 раз в сутки
- СОЦ: 858 долл. в месяц

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 866-728-4368

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать независимо от приема пищи.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. Абакавир — коррекция дозы не требуется. *Тризивир* и *Эпзиком* (препараты с фиксированными дозами) противопоказаны пациентам с клиренсом креатинина <50 мл/мин; входящие в их состав препараты следует назначать отдельно, корректируя дозу каждого из них.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. Согласно ограниченным клиническим данным, при печеночной недостаточности класса А по шкале Чайлда-Пью можно назначать в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Противопоказан при печеночной недостаточности классов В и С.

ПРЕИМУЩЕСТВА. Хорошо переносится, мощное противовирусное действие, прием один раз в сутки, прием препарата не зависит от приема пищи.

НЕДОСТАТКИ. Реакция гиперчувствительности у 5–8% пациентов на фоне приема абакавира. **Предупреждение:** не следует назначать в качестве трехкомпонентной АРВ терапии комбинацию ABC/TDF/ЗТС, поскольку среди получавших ее пациентов наблюдалась очень высокая частота вирусологической неэффективности лечения.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ. При монотерапии абакавиром вирусная нагрузка снижается на 1,5–2,0 log₁₀ — в значительно большей степени, чем при монотерапии зидовудином, диданозином, ламивудином и ставудином.

Таблица 5.1. Клинические исследования абакавира в составе схем начальной терапии

Исследование	Схема	N	Продолжительность (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <400 копий/мл
CNA 3014 (<i>Curr Med Res Opin</i> 2004; 20:1103)	AZT/3TC/ABC	164	48	60%*	66%*
	AZT/3TC/IDV	165		50%	50%
CNA 3005 (<i>JAMA</i> 2001; 285:1155)	AZT/3TC/ABC	262	48	31%	51%
	AZT/3TC/IDV	265		45%*	51%
ABCDE XII CROI, тезисы 587	AZT/3TC/EFV	237	96	61%*	
	d4T/3TC/EFV			48%	
ACTG 5095 (<i>N Engl J Med</i> 2004; 350:1850)	AZT/3TC/ABC	382	48	61%	74% [†]
	AZT/3TC/EFV±ABC	765		83%*	89% [†]
CNA 30024 (<i>Clin Infect Dis</i> 2004; 39:1038)	ABC/3TC/EFV	324	48	70%	
	AZT/3TC/EFV	325		69%	
CNA 30021 (ZODIAC) (<i>J Acquir Immun Defic Syndr</i> 2005; 38:417)	ABC (1 p/сут) 3TC/EFV	384	48	66%	—
	ABC (2 p/сут) 3TC/EFV	386		68%	—
ESS 30009 (<i>J Infect Dis</i> 2005; 192:1921)	ABC/TDF/3TC	102	12**		51%**
	ABC/3TC/EFV	169	48	71%	75%*
ESS 30008 (<i>J Acquir Immun Defic Syndr</i> , 2005; 40:422)	ABC/3TC (1 p/сут) + 3-й препарат	130	48	82%	
	ABC/3TC (2 p/сут) + 3-й препарат	130		81%	

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

** Исследование было прекращено из-за высокой доли случаев вирусологической неэффективности; вирусная нагрузка <50 копий/мл через 12 недель была достигнута в группе тенофовира только у 17% пациентов, тогда как в группе эфавиренза — у 50% пациентов.

[†] Вирусная нагрузка <200 копий/мл

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

XII CROI — XII конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям

III IAS — III конференция Международного общества борьбы со СПИДом по патогенезу и лечению ВИЧ-инфекции

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

- **Исследование RAVE.** 105 пациентам, у которых на фоне приема зидовудина или ставудина появились симптомы липоатрофии, заменили эти препараты на тенофовир или абакавир. Через 48 недель у всех участников исследования наблюдалось значимое и сравнимое увеличение объема жировой клетчатки на фоне сохраняющейся супрессии вирусной репликации (*AIDS* 2006; 20:2043).
- **EES 40003.** В исследование были включены 104 пациента с гиперлипидемией на фоне приема ИП-содержащей схемы БААПТ. 52 пациентам

ИП заменили на АВС, остальные 52 пациента продолжили лечение по старой схеме. Результаты анализа данных обследования, проведенного через 28 недель, показали, что в группе пациентов, перешедших на прием абакавира, улучшились показатели концентраций холестерина, при этом показатель вирусологического ответа, степень тяжести резистентности к инсулину и отношение окружности талии к окружности бедра не изменились (*BMC Infect Dis* 2005; 5:2).

Сравнение комбинаций AZT/3TC и АВС/3ТС. В ходе исследования **CNA 30024** проводилось сравнение эффективности и безопасности этих двух комбинаций, каждая из которых назначалась в сочетании с эфавирензом. В исследование было включено 699 пациентов, ранее не получавших АРВ препараты. По результатам анализа данных всех пациентов, включенных в исследование, в зависимости от исходно назначенного лечения («intent-to-treat» (ITT) анализа), через 48 недель терапии вирусная нагрузка снизилась до уровня <50 копий/мл у 69% и 70% пациентов соответственно (*Clin Infect Dis* 2004; 39:1038). У пациентов, получавших АВС/3ТС, реже развивались анемия, тошнота и рвота, однако чаще возникала реакция гиперчувствительности, чем у пациентов, получавших AZT/3ТС. Результаты этого исследования стали предпосылкой для создания *Элзикома*, комбинированного препарата АВС/3ТС.

Сравнение режимов приема АВС/3ТС 1 и 2 раза в сутки. В ходе исследования **ESS 30008** проводилось сравнение режимов приема АВС/3ТС два раза в сутки и один раз в сутки. В исследование были включены пациенты, получавшие АВС/3ТС 2 раза в сутки в комбинации с ИП или ННИОТ, у которых на фоне терапии был достигнут достаточный уровень вирусологического ответа. Измерения вирусной нагрузки через 48 недель показали, что вирусологический ответ на терапию сохранился у 81% пациентов, получавших АВС/3ТС один раз в сутки, и у 82% пациентов, получавших АВС/3ТС два раза в сутки. Степень соблюдения режима лечения была выше в группе, получавшей АВС/3ТС один раз в сутки. (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:422).

Краткий обзор результатов исследований препарата Тризивир. Схема AZT/3TC/ABC (*Тризивир*) раньше применялась в большинстве стран мира в качестве схемы выбора. Однако в ходе исследования, проведенного ACTG по протоколу 5095, было установлено, что лечение *Тризивиром* менее эффективно, чем применение схемы ВААРТ, включающей эфавиренз (*N Engl J Med* 2004; 350:1850). *Тризивир* превосходит все остальные комбинации трех нуклеозидных аналогов (см. результаты исследования ESS 30009 в таблице 5.1), и в некоторых случаях его применение особенно оправдано, например, у некоторых больных активной формой туберкулеза, а также у некоторых беременных. К недостаткам данной схемы относятся риск развития реакции гиперчувствительности к абакавиру, относительно низкая противовирусная активность по сравнению с рекомендуемыми схемами ВААРТ, режим приема 2 раза в сутки, риск формирования перекрестной резистентности вируса к большому числу НИОТ при длительном приеме на фоне недостаточного вирусологического ответа, побочные эффекты зидовудина, а также отсутствие преимуществ применения комбинации AZT/3TC/ABC вместо комбинации AZT/3ТС в качестве «нуклеозидного каркаса» схем с эфавирензом (*JAMA* 2006; 296:769). Применение комбинации абакавира и ламивудина в качестве компонента схемы ВААРТ обладает многими преимуществами, в том числе удобством режима приема (1 раз в сутки), хорошей переносимостью, низкой вероятностью развития дисфункции митохондрий, отсутствием у вируса мутаций резистентности к аналогам тимидина (MPAT)

после утраты эффективности терапии. К недостаткам относятся риск развития реакции гиперчувствительности к абакавиру, а также риск возникновения мутаций резистентности K65R и L74V, с формированием перекрестной резистентности к диданозину в случае мутации L74V и перекрестной резистентности к диданозину и тенофовиру в случае закрепления мутации K65R.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. На фоне приема абакавира создаются условия в первую очередь для размножения штаммов с мутацией резистентности 74V и, в меньшей степени, K65R. Мутация 184V *per se* не снижает противовирусный эффект препарата, что было установлено как в экспериментах *in vitro*, так и в результате клинических наблюдений. Однако, если помимо мутации 184V появляются еще две или три МРАТ, то противовирусный эффект препарата значительно снижается, а если количество МРАТ увеличивается до четырех и более, то препарат становится неэффективен (*Topics HIV Med* 2006; 14:125; *Antiviral Ther* 2004; 9:37). Мутации 65R и 74V гена, кодирующего обратную транскриптазу, обеспечивают перекрестную резистентность к диданозину, а мутация K65R приводит к утрате чувствительности к тенофовиру, особенно если она не сочетается с M184V. Каждая из этих мутаций влечет за собой 2–4-кратное снижение чувствительности к абакавиру. Для формирования резистентности высокого уровня необходимо сочетание нескольких мутаций, обычно включающих мутацию 184V. При применении абакавира в комбинации с тенофовиром создаются условия для закрепления мутации 65R (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1413). Комбинация МРАТ в кодонах 41/210/215 обеспечивает более выраженную устойчивость к абакавиру, чем комбинация МРАТ в кодонах 67/70/219.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 83%; алкоголь увеличивает уровни абакавира на 41% (клиническая значимость неизвестна).
- **T_{1/2}:** 1,5 часа (сыворотка крови); период полувыведения из клетки составляет 12–21 час. Период полувыведения из клетки карбовира трифосфата, активного метаболита абакавира, составляет >20 часов (*AIDS* 2002; 16:1196). Концентрация в СМЖ составляет 27–33% от концентрации в сыворотке крови.
- **Выведение:** 81% подвергается метаболизму алкогольдегидрогеназой и глюкуронилтрансферазой и выводится почками в виде метаболитов; 16% выводится с калом, и 1% в неизмененном виде с мочой. Система цитохрома P450 в метаболизме препарата не участвует. Скорость выведения препарата (клиренс) из плазмы крови зависит от веса тела, что указывает на вероятность того, что у пациентов с избыточным весом концентрации препарата в плазме крови могут быть ниже оптимальных значений (*Br J Clin Pharmacol* 2005; 59:183).
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности** не требуется (*Nephron* 2000; 87:186). *Тризивир* и *Элзиком* (препараты с фиксированными дозами) не следует назначать пациентам с клиренсом креатинина <50 мл/мин, поскольку таким пациентам требуется коррекция доз зидовудина и ламивудина в отдельности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Реакция гиперчувствительности (предостережение FDA в черной рамке).** Согласно результатам анализа данных получавших абакавир 30 595 участников клинических исследований и программ расширенного доступа, у 1302 (4,2%) из них была диагностирована или заподозрена реакция гиперчувствительности, в 19 случаях ставшая причиной смерти пациентов. Показатель смертности составил 0,03% (3/10 000) (*Clin Ther* 2001; 23:1603). Из 19 случаев смерти пациентов 6 случаев произошли при возобновлении приема препарата. Медиана времени от начала приема препарата, через которое появились первые клинические симптомы реакции гиперчувствительности, составила 9 дней; в 90% случаев реакция развивалась в течение первых 6 недель приема препарата. Клиническими проявлениями реакции гиперчувствительности служат лихорадка (обычно 39–40°C), кожная сыпь (макулопапулезная или уртикарная), повышенная утомляемость, общее недомогание, расстройство ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), боли в суставах, кашель и одышка. Сыпь возникает в 70% случаев (*Clin Infect Dis* 2002; 34:1137). Изменения лабораторных показателей могут включать повышение активности креатинфосфокиназы, повышение показателей функции печени и лимфопению. При истинной реакции гиперчувствительности почти во всех случаях наблюдаются симптомы поражения двух и более органов (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 836). По результатам проведенного FDA обзора данных 2670 получавших абакавир участников клинических исследований, частота развития реакции гиперчувствительности, диагностированной согласно критериям, определенным самими исследователями, составила 8% (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 835); при этом не было ни одного случая смерти пациентов.

По-видимому, существует генетически обусловленная предрасположенность к развитию реакции гиперчувствительности, связанная с гаплотипом HLA-B*5701. В начальных исследованиях этот гаплотип был выявлен у 94% пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру и только у 1,7% пациентов контрольной группы (отношение шансов 960; $p < 0,00001$). У пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру наблюдалась повышенная продукция фактора некроза опухолей моноцитами при инкубации их с абакавиром *ex vivo* (*PNAS* 2004; 101:4180). Типирование на гаплотип HLA-B*5701 сейчас широко проводится в Австралии и Великобритании. В Австралии проведение типирования снизило частоту реакций гиперчувствительности к абакавиру с 8% до <2% (*Clin Infect Dis* 2006; 43:99). Как показано ниже, частоты встречаемости гаплотипа HLA-B*5701 в разных этнических группах и разных географических зонах существенно различаются (*J HIV Ther* 2003; 8:36; *Clin Infect Dis* 2006; 43:103):

США: население с белой кожей — 8%, выходцы из Азии — 1%, афроамериканцы — 2,5%, латиноамериканцы — 2%; **Южная Америка:** 5–7%; **Западная Европа:** 5–7%; **Великобритания:** 8%; **Ближний и Средний Восток:** 1–2%; **Индия:** 5–20%; **Китай:** 0; **Япония:** 0; **Таиланд:** 4–10%; **Австралия:** 8%; **Африка:** <1%.

Стоимость HLA-типирования с высоким разрешением, которое необходимо для выявления этого гаплотипа, составляет 100–150 долл. Это исследование, как правило, выполняется в специализированных лабораториях; результаты обычно бывают готовы через 3 дня (*Clin Infect Dis* 2006; 43:103). **Положительный результат является пожизненным**

абсолютным противопоказанием к лечению абакавиром. Отрицательный результат свидетельствует о более низкой вероятности развития реакции гиперчувствительности, но полностью не исключает ее появление (*Lancet* 2002; 359:722).

Через несколько часов после возобновления приема абакавира у пациентов с гиперчувствительностью всегда развивается реакция, которая у 20% пациентов может напоминать анафилаксию, с развитием артериальной гипотензии, бронхоспазма и (или) почечной недостаточности (*AIDS* 1999; 13:999). Проводится симптоматическое лечение: инфузионная терапия, респираторная поддержка, диализ и т. п. Стероидные и антигистаминные препараты неэффективны. Возобновление приема абакавира в редких случаях может стать причиной смерти. О случаях развития реакций гиперчувствительности следует сообщать в Регистр случаев развития реакции гиперчувствительности к абакавиру (*Abacavir Hypersensitivity Registry*) по телефону 800-270-0425. Более подробную информацию можно получить, позвонив по телефону 800-334-0089.

Пациентов необходимо предупреждать о том, что в случае появления двух и более характерных симптомов реакции гиперчувствительности (лихорадки, кожной сыпи, типичных симптомов со стороны ЖКТ, кашля, одышки, общих симптомов), особенно в течение первого месяца терапии, им следует срочно обратиться к лечащему врачу. Памятки-предупреждения обычно выдаются в аптеках вместе с препаратом. За реакцию гиперчувствительности ошибочно могут быть приняты распространенные интеркуррентные заболевания, особенно в период повышенной заболеваемости гриппом, или другие побочные эффекты, что повлечет за собой необоснованную отмену препарата. В исследовании ACTG по протоколу 5095 реакция гиперчувствительности была заподозрена у 37 из 382 пациентов (10%), получавших абакавир, и у 28 из 376 пациентов (7%), получавших плацебо (*JAMA* 2006; 296:769). В неясных случаях можно продолжить терапию абакавиром под медицинским наблюдением, поскольку состояние пациентов с истинной гиперчувствительностью к абакавиру будет ухудшаться с каждой принятой дозой препарата.

- **Другие побочные эффекты** абакавира: тошнота, рвота, общее недомогание, головная боль, диарея, анорексия.
- **Лактацидоз.** У пациентов, получающих абакавир, может развиваться лактацидоз, тем не менее, случаи развития лактацидоза крайне редки.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: (1) реакция гиперчувствительности к абакавиру; (2) лактацидоз.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Алкоголь увеличивает уровни абакавира на 41%; препарат не оказывает влияния на уровни алкоголя (*Antimicrob Agents Chemother* 2000; 283:1811). При одновременном приеме с TPV/r AUC абакавира уменьшается на 40%; клиническая значимость неизвестна.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности (www.apregistry.com) на 12 января 2007 года, частота врожденных пороков составила 3,2% (11 случаев на 345 новорожденных). В экспериментах на грызунах при введении дозы, эквивалентной дозе для человека, превышающей терапевтическую в 35 раз, наблюдались пороки развития скелета и анасарка. Препарат проникает через плацентарный барьер у

крыс. Исследования применения абакавира у беременных показали, что AUC абакавира во время беременности не меняется, поэтому препарат следует назначать в стандартных дозах (AIDS 2006; 28:553). В клинических стандартах DHHS по применению антиретровирусных препаратов у беременных (от 10 октября 2006 г., стр. 95) абакавир рассматривается как препарат, альтернативный AZT/3TC. Вызывает опасения только риск развития реакции гиперчувствительности.

АЦИКЛОВИР (Acyclovir) (также фамцикловир и валацикловир)

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

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- **Ацикловир:** капсулы 200 мг по 1,12 долл.; таблетки: 400 мг по 2,17 долл., 800 мг по 4,21 долл.; суспензия, содержащая 200 мг препарата в 5 мл — 138 долл. за 480 мл.; флаконы с лиофилизатом для приготовления р-ра для в/в введения — 35 долл. за 1 г лиофилизата; мазь 5%: 15 г — 78,01 долл. (возможности применения ограничены).
- **Фамцикловир (Фамвир):** таблетки 125, 250, 500 мг; 250 мг по 4,37 долл.; 500 мг по 8,80 долл.
- **Валацикловир (Валтрекс):** таблетки: 500 мг по 4,90 долл., 1000 мг по 8,62 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический нуклеозидный аналог, производное гуанина

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 866-728-4368 (ацикловир и валацикловир)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Согласно рекомендациям CDC, пероральную терапию инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, следует проводить ацикловиром, фамцикловиром или валацикловиром, хотя в рекомендациях, составленных другими организациями, при лечении пациентов с иммунодефицитом отдается предпочтение валацикловиру и фамцикловиру (*Lancet* 2001; 353:1513). Ацикловир — единственный препарат этого класса, у которого есть форма для внутривенного введения. Приведенные ниже рекомендации взяты из руководства CDC по лечению инфекций вирусом простого герпеса у ВИЧ-инфицированных 2006 года (*MMWR* 2006; 55[RR-11]:16–20) и составленных CDC и IDSA рекомендаций по лечению инфекций вирусом varicella-zoster у ВИЧ-инфицированных (*MMWR* 2004; 53[RR-15]:42–44).

- **Сочетанная инфекция вирусом простого герпеса (ВПГ) и ВИЧ** (см. стр. 422).
- **Герпес половых органов и перианальной области** (см. таблицу 5.2, стр. 167)
 - Энцефалит: 10–15 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 14–21 дня.
- **Лечение инфекции, вызванной вирусом varicella-zoster** (см. таблицу 5.2): следует начинать в первые 4 дня или пока появляются новые высыпания (*N Engl J Med* 2002; 347:340)

Таблица 5.2. Схемы лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса и вирусом *varicella-zoster* (см. Руководство по лечению заболеваний, передающихся половым путем, MMWR 2006; 55[RR-11]: 16–20)

Инфекция вирусом простого герпеса у ВИЧ-инфицированных (см. стр. 422–424)
Рецидивирующий герпес половых органов Ацикловир, 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5–10 дней, или фамцикловир, 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–10 дней, или валацикловир, 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 5–10 дней
Супрессивная терапия Показания: множественные частые рецидивы (6 и более рецидивов в год); дискордантные пары. Возможно, относительным показанием для супрессивной терапии является большое число половых партнеров. Существует мнение, что супрессивную терапию должны получать все ВИЧ-инфицированные, у которых обнаружены антитела к вирусу простого герпеса 2-го типа Схемы супрессивной терапии: ацикловир, 400–800 мг внутрь 2 или 3 раза в сутки, или фамцикловир, 500 мг внутрь 2 раза в сутки, или валацикловир, 500 мг внутрь 2 раза в сутки
Тяжелые формы герпетической инфекции Ацикловир, 5–10 мг/кг в/в каждые 8 часов
Инфекция, вызванная резистентными к ацикловиру штаммами ВПГ Фоскарнет, 40 мг/кг в/в каждые 8 часов или 60 мг/кг каждые 12 часов до исчезновения клинических симптомов, или 1% гель цидофовира местно, наносить каждый день в течение 5 дней. Возможна в/в терапия цидофовиром
Беременность
Риск перинатального заражения - Высокий (30–50%), если беременная заражается вирусом простого герпеса незадолго до родов с последующим развитием первого клинического эпизода первичной герпетической инфекции; низкий (<1%) при рецидиве герпетических высыпаний, продолжающемся во время родов - Ацикловир внутрь или в/в для лечения первичного генитального герпеса или тяжело-го рецидива генитального герпеса - Беременным, заразившимся вирусом простого герпеса в конце беременности, назначают ацикловир, или проводят кесарево сечение, или и то, и другое
Инфекция вирусом <i>varicella-zoster</i> у ВИЧ-инфицированных (см. стр. 424–426)
Опоясывающий лишай Обширное поражение или тяжелое течение: ацикловир, 10 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 7–10 дней с переходом на прием препарата внутрь после уменьшения симптоматики (см. ниже) Ограниченное поражение по дерматомному типу: фамцикловир, 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней, или валацикловир, 1 г внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней Некротизация сетчатки: ацикловир, 10 мг/кг в/в каждые 8 часов + фоскарнет, 60 мг/кг в/в каждые 8 часов

■ **Инфекция вирусом Эпштейна–Барр, волосатая лейкоплакия полости рта.**

Показания к лечению неясны, однако некоторые пациенты обращаются по поводу лечения лейкоплакии, как правило, желая устранить косметический дефект. По результатам одного исследования, в ходе которого 18 пациентов получали валацикловир в дозе 1 г каждые 8 часов в течение 28 дней, клинический ответ наблюдался у 16 (89%) пациентов и вирусологический ответ также у 16 (89%) пациентов. Рецидив лейкоплакии через месяц после окончания курса терапии возник у 2 из 12 пациентов (17%) (*J Infect Dis* 2003; 188:883).

Таблица 5.3. Активность противовирусных препаратов против герпесвирусов

	Вирус простого герпеса	<i>Varicella-zoster</i>	Вирус Эпштейна–Барр	ЦМВ	Герпесвирусы человека 6 и 8-го типов
Ацикловир	++	+	+	—	—
Фамцикловир	++	+	+	—	—
Валацикловир	++	+	+	—	—
Ганцикловир	++	+	++	++	+
Фоскарнет	+	+	++	+	+
Цидофовир	+	+	++	+	++

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность ацикловира:** от 15% до 20% при приеме внутрь.
- **$T_{1/2}$ ацикловира:** 2,5–3,3 часа, концентрация в СМЖ составляет 50% от концентрации в сыворотке крови.
- **Выведение:** с мочой.

Таблица 5.4. Режимы дозирования ацикловира при почечной недостаточности

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

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

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **В/в ацикловир:** раздражение и воспаление вены в месте введения, сыпь, тошнота и рвота, диарея, токсическое действие на почки и кристаллурия (особенно при быстром в/в введении, наличии заболевания почек или при одновременном применении других нефротоксических препаратов), головокружение, патологические изменения показателей функции печени, зуд и головная боль.
- **Терапия высокими дозами, особенно при почечной недостаточности.** Токсическое действие на ЦНС — возбуждение, спутанность сознания, галлюцинации, судорожные припадки, кома.
- **Прочие побочные эффекты:** тошнота, рвота, анемия, нейтропения, тромбоцитопения и артериальная гипотензия.
- Ацикловир и валацикловир хорошо переносятся большинством пациентов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Повышает уровни меперидина и теофиллина.
- Пробенецид увеличивает период полувыведения ацикловира. Коррекция дозы не требуется.

БЕРЕМЕННОСТЬ. Ацикловир, фамцикловир и валацикловир относятся к категории В. Ацикловир не обладает тератогенным эффектом, однако при применении в высоких дозах способен вызывать повреждение хромосом. По результатам анализа данных Регистра CDC (в котором содержатся сведения об исходах беременности 601 женщины, получавшей ацикловир во время беременности), прием ацикловира во время беременности не приводит к увеличению частоты пороков развития плода (*MMWR* 1993; 42:806). Как указано в приведенной выше таблице 5.2, CDC рекомендует применять ацикловир во время беременности при тяжелых обострениях герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и при тяжелом течении инфекции, вызванной вирусом *varicella-zoster*. В настоящее время проводятся исследования, посвященные профилактике герпетической инфекции во время беременности.

АЛБЕНДАЗОЛ (Albendazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Албенза (GlaxoSmithKline)

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

ПОКАЗАНИЯ И РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: микроспоридиоз; 400 мг внутрь 2 раза в сутки с жирной пищей, пока количество лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл⁻¹.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: см. стр. 432. Албендазол (400 мг 2 раза в сутки до тех пор, пока количество лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл⁻¹)

является высокоэффективным препаратом для лечения микроспоридиоза, вызванного *Encephalitozoon (Septata) intestinalis* (Parasitol Res 2003; 90 Suppl 1:S14), однако препарат неактивен в отношении *Enterocytozoon bieneusi*, который является возбудителем микроспоридиоза у больных СПИДом в 80% случаев. Уточнить вид возбудителя можно при помощи электронной микроскопии или методом ПЦР. Албендазол применяют также при диссеминированном микроспоридиозе и внутриглазной инфекции *E. cuniculi* (Int J Med Microbiol 2005; 294:529).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** низкая (<5%), но всасывание увеличивается в 5 раз при приеме с жирной пищей по сравнению с приемом натощак. Следует принимать с жирной пищей.
- **T_{1/2}:** 8 часов.
- **Выведение:** метаболизируется в печени до албендазола сульфоксида, затем выводится, подвергаясь кишечечно-печеночной циркуляции.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Побочные эффекты наблюдаются редко; к ним относятся обратимое нарушение функции печени, расстройства ЖКТ (боли в животе, диарея, тошнота, рвота), обратимая алопеция (выпадение волос), реакции гиперчувствительности (сыпь, зуд, лихорадка), обратимая нейтропения и токсическое действие на ЦНС (головокружение, головная боль). Некоторые специалисты рекомендуют осматривать пациентов и определять показатели функции печени каждые 2 недели. Сообщалось о случае развития панцитопении с летальным исходом (Am J Trop Med Hyg 2005; 72:291).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Албендазол проявляет тератогенные и эмбриотоксические свойства при применении у грызунов в дозе 30 мг/кг. Не рекомендуется применять в первом триместре беременности.

АЛПРАЗОЛАМ (Alprazolam)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Ксанакс (Pharmacia) или генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ (генерик): таблетки: 0,25 мг по 0,62 долл., 0,5 мг по 0,74 долл., 1 мг по 0,94 долл., 2 мг по 1,69 долл.; таблетки с медленным высвобождением активного вещества: 0,5 мг по 2,15 долл., 1 мг по 2,67 долл., 2 мг по 3,55 долл., 3 мг по 5,32 долл.

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

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

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90%.
- $T_{1/2}$: 11 часов, увеличивается при ожирении и нарушении функции печени.
- **Выведение:** метаболизируется изоферментом печени CYP3A4 и выделяется почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: см. «Бензодиазепины» (таблица 5.9, стр. 189–190). Судорожные припадки, делирий и проявления синдрома отмены при быстром снижении дозы или резком прекращении приема препарата. На фоне действия препарата возможна амнезия. Проявления синдрома отмены развиваются через 18–72 часа после резкого прекращения приема препарата. Судорожные припадки обычно развиваются через 24–72 часа после резкого прекращения приема препарата.

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

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

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

АМФОТЕРИЦИН В (Amphotericin B)

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

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: *Фунгизон*, флаконы по 50 мг — 20,45 долл. за флакон; *Абельцет* — 240 долл. за 100 мг; *Амфотек* — 160 долл. за 100 мг; *Амбизом* — 393 долл. за 100 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: амфотерный полиеновый макролид, обладающий активностью почти против всех патогенных и оппортунистических грибов.

ПОКАЗАНИЯ. В прошлом году применение препарата было резко ограничено в связи с его высокой нефротоксичностью и возможностью замены на другие препараты, в том числе на позаконазол, вориконазол, каспофунгин и липидные формы амфотерицина. Препараты групп азолов и эхинокандинов вытеснили амфотерицин из схем лечения многих заболеваний, для лечения которых он ранее применялся (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1289). Стандартный курс амфотерицина В по-прежнему рекомендуется в качестве схемы терапии первого ряда при лечении криптококкового менингита.

ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРИЕМ. Суспензия для приема внутрь, содержащая 100 мг/мл амфотерицина В, для лечения кандидозного стоматита (молочницы) больше не выпускается, но может быть приготовлена в аптеке. Доза: 1–5 мл 4 раза в сутки; препарат следует размешивать во рту языком, стараясь не глотать как можно дольше, потом проглотить.

ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ. Стандартная доза составляет 0,3–1,5 мг/кг/сут; препарат вводят внутривенно медленно в течение ≥ 4 часов (*Br Med J* 2000; 332:579). В некоторых руководствах рекомендуется сначала провести тест на гиперчувствительность к препарату. Для этого вводят пробную дозу (1 мг препарата, растворенного в 50 мл 5% раствора глюкозы, в течение 30 минут) и контролируют показатели сердечно-сосудистой деятельности в течение четырех часов.

Таблица 5.5. Внутривенная терапия амфотерицином В (Clin Infect Dis 2000; 30:652)

Возбудители и заболевания	Суточная доза	Общая доза	Дополнительные сведения
<i>Aspergillus</i> (см. стр. 397)	1 мг/кг	30–40 мг/кг	- При инвазивном аспергиллезе предпочтительно назначать вориконазол (<i>N Engl J Med</i> 2003; 347:408). - Возможно, наилучшая схема лечения аспергиллеза — вориконазол + каспифунгин (<i>Clin Infect Dis</i> 2006; 42:1289). - Липидные формы амфотерицина В не уступают по эффективности амфотерицину В в суточной дозе 5 мг/кг и менее токсичны.
<i>Candida</i>			
Стоматит	0,3 мг/кг	200–500 мг	- Применяется в случаях, плохо поддающихся лечению другими препаратами. - Флуконазол служит препаратом выбора для системного лечения большинства инфекций, вызванных <i>Candida</i>. (Необходимо проверить чувствительность к флуконазолу <i>C. glabrata</i>.) - Вориконазол и каспифунгин служат препаратами выбора для лечения большинства инфекций, вызванных резистентными к флуконазолу штаммами <i>Candida</i> (<i>N Engl J Med</i> 2002; 347:2020; <i>Clin Infect Dis</i> 2003; 37:415), однако сообщалось о случаях перекрестной резистентности с высоким уровнем резистентности к препаратам группы азолов.
Эзофагит	0,3–0,7 мг/кг	2–3 недели	
Ангиогенный (катетерный) сепсис	0,3–0,5 мг/кг	200–500 мг	
Диссеминированная инфекция (см. стр. 400)	0,5–0,8 мг/кг	20–40 мг/кг	

Таблица 5.5. Внутривенная терапия амфотерицином В (Clin Infect Dis 2000; 30:652) (продолжение)

Возбудители и заболевания	Суточная доза	Общая доза	Дополнительные сведения
Кокцидиоидомикоз Неменингеальная диффузная или диссеминированная формы (см. стр. 406)	0,5–1,0 мг/кг	До стабилизации клинического состояния (обычно после приема общей дозы 500–1000 мг)	- С поражением менингеальных оболочек: флуконазол. - Липидные формы амфотерицина В: опыт ограничен. - Поддерживающее лечение проводится флуконазолом или итраконазолом.
Криптококковый менингит (+флуцитозин) (см. стр. 408)	0,7 мг/кг	2 недели	- Поддерживающее лечение флуконазолом (предпочтительно), итраконазолом или амфотерицином В в дозе 1 мг в неделю (менее предпочтительно). - Комбинация Амбизом 4 мг/кг в сутки + флуцитозин не менее эффективна, чем амфотерицин В, но характеризуется меньшей нефротоксичностью (AIDS 1997; 11:1463).
Гистоплазмоз (см. стр. 427)	0,7 мг/кг	3–10 дней	- Внутривенно амфотерицин В до клинического улучшения. - В качестве альтернативы можно использовать Амбизом в дозе 3 мг/кг в сутки. - Поддерживающее лечение итраконазолом или амфотерицином В в дозе 1 мг/кг 1 раз в неделю. - При менингите назначают амфотерицин В или Амбизом в течение 12–16 недель.
Пенициллез (тяжелое течение)	0,7 мг/кг	2 недели	Поддерживающее лечение итраконазолом.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность.** Максимальные уровни в сыворотке крови при внутривенном введении стандартных доз составляют 0,5–2 мкг/мл. При приеме внутрь не происходит всасывания существенного количества препарата; концентрация в СМЖ составляет 3% от концентрации в сыворотке крови.
- $T_{1/2}$: 24 часа при в/в введении; после отмены препарат определяется в крови и моче еще около 4 недель.
- **Выведение:** в моче определяется в той же концентрации, что и в сыворотке крови; метаболизм неизвестен.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. При приеме внутрь: сыпь, расстройства ЖКТ и аллергические реакции. Токсичность в/в формы зависит от дозы и при медленном введении проявляется в меньшей степени.

- Озноб обычно появляется через 1–3 часа и длится до 4 часов после инфузии. Для уменьшения озноба применяют гидрокортизон (10–50 мг добавляют в инфузионный раствор, но только при необходимости, поскольку гидрокортизон вызывает иммуносупрессию); сейчас все больше отдают предпочтение меперидину, ибупрофену и напрофаму, которые следует принимать перед инфузией препарата.
- Гипотензия, тошнота, рвота, обычно через 1–3 часа после инфузии; в этом случае облегчить состояние можно компазинном.
- Токсическое действие на почки (до 80% больных) ± нефрокальциноз, потери калия, почечный канальцевый ацидоз. Для уменьшения нефротоксического действия препарата дозу следует повышать постепенно, обеспечить адекватную гидратацию, избегать приема других нефротоксических лекарств. Возможно, нефротоксическое действие уменьшает введение растворов натрия. При повышении азота мочевины крови >40 мг/дл и креатинина >3 мг/дл следует уменьшить дозу или отменить препарат, заменив его на менее токсичную липидную форму.
- При гипокалиемии, гипомagneмией и гипокальциемией вводят растворы соответствующих электролитов.
- Нормоцитарная нормохромная анемия со снижением гематокрита в среднем на 9%.
- Флебиты и боль в местах инъекций: добавить в инфузионный раствор 1200–1600 ЕД гепарина.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Нефротоксическое действие усиливается при одновременном применении с другими нефротоксическими лекарственными препаратами — аминогликозидами, цисплатином, циклоспорином, тенофовиrom, фоскарнетом, цидофовиrom, метоксифлураном, ванкомицином; одновременное применение с кортикостероидами и диуретиками усугубляет гипокалиемию. Способен усиливать токсическое действие дигоксина, провоцируя гипокалиемию.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. Безопасность препарата была установлена в экспериментах на животных; о безопасности применения препарата у людей данных нет.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Липидные формы амфотерицина В:

- **Абельцет (ABLC) (Elan Biopharmaceuticals):** липидный комплекс амфотерицина В с двумя фосфолипидами (димиристоилфосфатидилхолином и димиристоилфосфатидилглицеролом).
- **Амфотек (ABCD) (InterMune, Inc.):** коллоидная взвесь амфотерицина В с сульфатом холестерина.
- **Амбизом (LAmB) (Fugisawa/Gilead Sciences):** липосомальный амфотерицин В, который представляет собой истинную липосомальную формулу.

ПРЕИМУЩЕСТВА. По сравнению с амфотерицином В более новые лекарственные формы обладают, прежде всего, более низкой нефротоксичностью и не вызывают реакций, связанных с внутривенным введением (*N Engl J Med* 1999; 340:764). Другими преимуществами являются возможность увеличения суточной дозы и высокие концентрации препарата в органах ретикуло-эндотелиальной системы (легкие, печень, селезенка). Результаты сравнительных исследований показали, что липидные формы амфотерицина В, особенно *Амбизом*, не уступают по эффективности амфотерицину В, а в некоторых случаях и превосходят его. Единственная причина, препятствующая широкому применению этих препаратов — их высокая цена. Стоимость лечения амфотерицином В в стандартных дозах составляет 11 долл. в сутки, тогда как лечение липидными формами амфотерицина В (в стандартных дозах) будет стоить уже 400–1300 долларов в сутки (СОЦ). Однако применение липидных форм амфотерицина для лечения многих инфекций, возможно, экономически оправдано, поскольку они реже вызывают почечную недостаточность, в том числе с возникновением показаний к проведению диализа (*Clin Infect Dis* 2001; 32:686; *Clin Infect Dis* 2003; 37:415). Относительные преимущества липидных форм амфотерицина В приведены в таблице 5.6.

Таблица 5.6. Сравнение лекарственных форм амфотерицина В (*Clin Infect Dis* 2003; 37:415; *N Engl J Med* 1999; 340:764; *Clin Infect Dis* 2002; 35:359)

Препарат	Амфотерицин В	Амфотек (ABCD)	Абельцет (ABLC)	Амбизом (LAmB)
Доза	0,5–1,2 мг/кг/сут	3–4 мг/кг/сут	5 мг/кг/сут	3–5 мг/кг/сут
C _{max} (мкг/мл)	0,5–2	3,1	1,7	83
Обычная стоимость (средняя оптовая цена)	11 долл./сут	400–500 долл./сут	800–850 долл./сут	950–1300 долл./сут
Побочные эффекты*				
Озноб	30%	53%	15–20%	18%
Повышение температуры >38 °С	16%	27%	10–20%	7%
Уровень креатинина более чем в 2 раза превышает исходный	30–50%	10–25%	15–20%	19%

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

АМПРЕНАВИР (Amprenavir, APV)

Ампренавир больше не выпускается, за исключением раствора для приема внутрь (15 мг/мл) и капсул (50 мг). См. «Фосампренавир», стр. 258.

АНАДРОЛ (Anadrol) — см. Оксиметолон (стр. 329)

АНКОБОН (Ancobon) — см. Флуцитозин (стр. 255)

АНДРОГЕЛЬ (AndroGel) — см. Тестостерон (стр. 369)

АТИВАН (Ativan) — см. Лоразепам (стр. 306)

АТАЗАНАВИР (Atazanavir, ATV)

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

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: азапептидный ингибитор протеазы
(*Clin Infect Dis* 2004; 38:1599)

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** атазанавир в капсулах по 100, 150, 200, 300 мг.
- **Режимы приема:** ATV — 400 мг 1 раз в сутки (только пациентам, ранее не получавшим ИП); ATV/r — 300/100 мг 1 раз в сутки (предпочтительно). В комбинациях с тенофовиrom, эфавирензом и невирапином следует назначать ATV/r (атазанавир, усиленный ритонавиrom).
- **СОЦ:** 929 долл. в месяц.

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать во время еды.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: необходима кислая среда в желудке; не назначать одновременно с ингибиторами протонного насоса (омепразолом и т. д.). Необходимо выдерживать определенные интервалы времени между приемом атазанавира и приемами антацидов, H₂-блокаторов и т. д.; см. «Предупреждения».

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: пациентам, у которых по шкале Чайлда-Пью насчитывается 7–9 баллов, атазанавир назначают в дозе 300 мг 1 раз в сутки (клинические данные ограничены), если же количество баллов больше 9, то атазанавир противопоказан.

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

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

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- Не следует назначать атазанавир без усиления ритонавиrom в комбинациях с тенофовиrom, эфавирензом и невирапином (*J Antimicrob Chemother* 2005; 56:380); при назначении комбинации атазанавира и диданозина следует использовать диданозин в кишечнорастворимых капсулах (ЕС), но не в виде лекарственных форм, содержащих буферные вещества.
- Атазанавир следует с осторожностью комбинировать с препаратами, удлиняющими интервал QTc (корригированный интервал QT); при лечении кларитромицином следует уменьшить дозу кларитромицина вдвое или назначить альтернативный препарат, например, азитромицин.

- Не следует назначать атазанавир одновременно с ингибиторами протонного насоса.
- При одновременном приеме с блокаторами H₂-рецепторов: принимать H₂-блокатор через 2 часа после приема атазанавира.
- При одновременном приеме с антацидами: принимать атазанавир либо за 2 часа до, либо не менее чем через 1 час после приема антацидов.
- Прием во время еды увеличивает AUC ритонавира на 70%. Особые требования к составу пищи отсутствуют.
- Заболевания печени: см. ниже указания по коррекции доз препарата (в разделе о фармакокинетике препарата).

ПРЕИМУЩЕСТВА: (1) мощное противовирусное действие, особенно при усилении ритонавиром; (2) удобный режим приема (1 раз в сутки) и наименьшее количество капсул на один прием по сравнению с остальными ИП; (3) пренебрежимо малое влияние на чувствительность тканей к инсулину и концентрации липидов в крови даже при усилении ритонавиром; (4) единственная основная мутация резистентности к атазанавиру (I50L) не обеспечивает перекрестной резистентности к остальным ИП; (5) в целом хорошо переносится (вызывает мало побочных эффектов со стороны ЖКТ).

НЕДОСТАТКИ: (1) вызывает непрямую гипербилирубинемия — без серьезных последствий, однако может развиваться желтуха или пожелтение склер (<5–7%); (2) лекарственные взаимодействия — см. «Предупреждения»; (3) необходимость принимать препарат во время еды и зависимость всасывания препарата от кислотности желудочного сока; (4) необходимость усиления ритонавиром при одновременном приеме с тенофовиром, эфавирензом и невирапином.

Таблица 5.7. Клинические исследования атазанавира в группах пациентов, ранее не получавших АРТ, и в группах пациентов после вирусологической неэффективности лечения

Исследование	Схема	N	Продолж. (неделя)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–400 копий/мл
BMS 034 Пациенты, ранее не получавшие терапию (<i>J Acquir Immun Defic Syndr</i> 2004; 36:1011)	ATV 400 мг/сут + AZT/3TC	286	48	32%*	70%
	EFV/AZT/3TC	280		37%*	64%
BMS AI 424-008 Пациенты, ранее не получавшие терапию (информация из листка-вкладыша в упаковку с препаратом)	ATV/3TC/AZT	181	48	33%	67%
	NFV/3TC/AZT	91		38%	59%
BMS AI 424 Пациенты, ранее не получавшие терапию (<i>J Acquir Immun Defic Syndr</i> 2003; 32:18)	ATV/ddI/d4T	103	48	36%	64%
	NFV/ddI/d4T	103		39%	56%
BMS 043 После неэффективности одной схемы АРТ на основе ИП (<i>Clin Infect Dis</i> 2004; 38:1599)	ATV 400 мг/сут + 2 НИОТ [†]	144	24	59%	—
	LPV/r + 2 НИОТ	146		77%**	—
BMS 045 [†] После неэффективности двух и более схем БААРТ, включавших ≥1 ИП (<i>AIDS</i> 2006; 20:711)	ATV/r 300/100 мг 1 p/сут + 2 НИОТ	120	48 [‡]	56%	—
	LPV/r + 2 НИОТ	123		58%	—
	SQV 1200 мг 1 p/сут + ATV 400 мг 1 p/сут + 2 НИОТ	115		38%**	—
AI 424-009 После неэффективности АРТ (<i>AIDS</i> 2003; 17:1339)	ATV/SQV 400/1200 мг 1 p/сут + 2 НИОТ	34	48	—	41%
	ATV/SQV 600/1200 мг 1 p/сут + 2 НИОТ	28		—	29%
	SQV/RTV 400/400 мг 2 p/сут + 2 НИОТ	23		—	35%

[†] Снижение более чем на 1 log₁₀ копий/мл или до уровня <400 копий/мл

[‡] Через 96 недель от начала терапии вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 33% пациентов, получавших LPV/r, и у 30% пациентов, получавших ATV/r (VII Международный конгресс по медикаментозной терапии ВИЧ-инфекции, 2004 г., Глазго, тезисы PL14.4).

ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Исследования, в которых изучались последствия замены одной схемы АРТ на другую.** По результатам двух исследований, в которых в общей сложности приняли участие 288 пациентов с гиперлипидемией, возникшей на фоне приема ИП-содержащих схем АРТ, переход на схему АРТ, содержащую атазанавир, приводил к значимому снижению уровня холестерина и триглицеридов через 3–6 месяцев от начала приема атазанавира (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 850 и 858).
- **Исследование, в котором изучалась эффективность атазанавира в отношении поддержания ранее достигнутого низкого уровня вирусной нагрузки.** Исследование ACTG по протоколу 5201 — открытое пилотное исследование в одной группе испытуемых для оценки эффективности ATV/r в дозе 300/100 мг 1 раз в сутки в качестве монотерапии у пациентов, у которых ранее был достигнут низкий уровень вирусной нагрузки (<50 копий/мл), сохраняющийся в течение ≥48 недель на фоне приема ИП-содержащей схемы БААРТ (JAMA 2006; 296:806). Через 24 недели у 31 из 34 пациентов (91%) отмечался стойкий вирусологический ответ на терапию. Исследование на резистентность к препаратам штаммов ВИЧ, выделенных у трех пациентов с вирусологической неэффективностью лечения, не выявило мутаций резистентности к ИП.
- **Неэффективность нескольких схем БААРТ.** В исследовании BMS 045 пациенты, у которых были неэффективны две и более схемы БААРТ, включавшие ≥1 ИП, НИОТ или ННИОТ, были рандомизированы на две группы. Первая группа получала TDF + НИОТ + LPV/r (400/100 мг 2 раза в сутки), вторая группа получала TDF + НИОТ + ATV/r (300/100 мг 1 раз в сутки) (AIDS 2006; 20:711). По результатам обследования испытуемых через 96 недель было установлено, что антиретровирусный эффект этих схем был сопоставим, однако у пациентов, получавших ATV/r, наблюдалось уменьшение гиперлипидемии и, по сравнению с группой LPV/r, реже возникала диарея 2–4 степени тяжести по классификации побочных эффектов. Результаты исследования приведены ниже.

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

* Выраженное повышение.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. В присутствии ATV/r происходит закрепление 13 мутаций: 10F/I/V, 16E, 33F/I/V, 54L/V/M/T, 60E, 62V, 71I/T/L, 82A/T, 84V, 85V, 90M, 93L. Вирусологический ответ на схемы БААРТ, включающие усиленный ритонавиром ATV, наблюдался у 100% пациентов при наличии у ВИЧ не более одной из перечисленных мутаций, у 80% пациентов при наличии у ВИЧ двух мутаций, и у 42% пациентов при наличии у ВИЧ трех мутаций. Не было зарегистрировано ни одного случая вирусологического ответа при наличии у ВИЧ четырех и более мутаций (AIDS 2006; 20:35). У

ранее не получавших лечения пациентов на фоне приема не усиленного ритонавиром ATV формируются штаммы ВИЧ с типичной основной мутацией резистентности к атазанавиру I50L. Эта мутация не вызывает перекрестной резистентности к другим ИП, включая фосампренавир, резистентность к которому обеспечивает основная мутация I50V. Мутация I50L снижает чувствительность вируса к атазанавиру в 10 раз (медиана), снижает репликативную способность вируса до 0,3–42% от репликативной способности контрольного (дикого) штамма и повышает чувствительность к другим ИП (хотя клиническая значимость данного феномена неясна). Из 78 случаев вирусологической неэффективности, зарегистрированных в клинических исследованиях, в 23 случаях были выявлены одновременно и фенотипическая устойчивость вируса, и наличие мутации I50L (*J Infect Dis* 2004; 189: 1802). Мутация I50L часто сочетается с мутацией 71V, которая повышает чувствительность вируса к другим ИП *in vitro* (*Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3825).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание.** Препарат всасывается в кислой среде, поэтому для обеспечения оптимальной биодоступности принимать его следует во время еды, когда происходит выделение кислого желудочного сока. Биодоступность препарата колеблется в широких пределах. При приеме препарата с пищей AUC увеличивается на 70%. Установлена корреляция между вирусологическим ответом и минимальными концентрациями атазанавира >150 нг/мл (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 645). Усиление ритонавиром (300/100 мг) увеличивает AUC атазанавира в 3–4 раза, а C_{min} — в 10 раз (*Clin Pharmacokin* 2005; 44: 1035).
- **Распределение.** 86% препарата связывается с белками крови. Отношение концентраций в СМЖ и плазме крови составляет 0,002–0,02. В семенную жидкость проникает плохо: отношение концентраций в семенной жидкости и плазме крови составляет 0,1 (*Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 335).
- **Период полувыведения из сыворотки крови:** 7 часов.
- **Выведение.** Является ингибитором и субстратом для изофермента системы цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Метаболизируется в печени, метаболиты выводятся с желчью; только 13% препарата выводится с мочой в неизмененном виде.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. В целом препарат хорошо переносится; в одном крупном исследовании (BMS 008) только 2% пациентов прекратили прием препарата из-за побочных эффектов.

- **Наиболее частые побочные эффекты.** Обратимое повышение уровня непрямого билирубина, обусловленное ингибированием изофермента УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1A1, наблюдается у 22–47% пациентов; этот побочный эффект не влечет за собой значимых клинических последствий, однако может привести к появлению желтухи (у 7% пациентов, получающих атазанавир). Установлена зависимость между уровнем неконъюгированного билирубина и минимальным уровнем атазанавира в плазме крови (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 645). Повышение уровня билирубина до уровня $\geq 0,3$ мг/дл служит косвенным признаком хорошего соблюдения режима приема атазанавира (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 745).

- **Редкие побочные эффекты:** расстройство ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе), сыпь, повышение активности трансаминаз.
- **Удлинение интервалов QTc и PR:** может возникнуть бессимптомная атриовентрикулярная блокада первой степени. У пациентов, которые получали ATV/r в дозе 300/100 мг 1 раз в сутки в рамках клинических исследований, наблюдалось незначительное увеличение интервала PR в среднем на 3 мсек без изменений в течение месяца наблюдения (*HIV Med* 2006; 7:317). Необходимо следить за изменениями интервала PR у пациентов с нарушениями сердечного ритма и пациентов, получающих другие препараты, способные влиять на проводящую систему сердца, например, дилтиазем, верапамил, кларитромицин (в случае одновременного приема с атазанавиром кларитромицин и дилтиазем назначают в половинной дозе, а затем постепенно повышают дозу до достижения лечебного эффекта). Следует рассмотреть возможность назначения альтернативных препаратов: азитромицина, хинидина, амиодарона, лидокаина.
- **Липодистрофия:** стандартные дозы ATV и ATV/r, по-видимому, оказывают незначительное влияние на уровни липидов в крови или вообще не влияют на них (*AIDS* 2006; 20:711; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:174). Атазанавир также оказывает незначительное влияние или вообще не влияет на резистентность тканей к инсулину (*AIDS* 2006; 20:1813). Неясно, способствует ли атазанавир увеличению объема жировых отложений (*Clin Infect Dis* 2006; 42:273; *J HIV Ther* 2004; 9:41).
- **Крайне редкие побочные эффекты:** сообщалось об одном случае развития интерстициального нефрита (*Am J Kidney Dis* 2004; 44:e81).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Не назначать одновременно с** астемизолом, бепридиллом, цизапридом, эрготамином, индинавиром, иринотеканом, ловастатином, мидазоламом, пимозидом, ингибиторами протонного насоса, хинидином, пропafenоном, флекаинидом, амиодароном, рифампицином, симвастатином, триазололом, препаратами зверобоя, терфенадином, вориконазолом (с ATV/r).
- **Коррекция доз** (атазанавир применять в стандартных дозах, если не указано иное). **Рифабутин:** 150 мг через день или 3 раза в неделю. **Кларитромицин:** ↑ AUC кларитромицина на 94%; применять в половинной дозе; возможно, заменить на азитромицин. **Оральные контрацептивы:** ↑ AUC эстрадиола на 48% и ↑ AUC норэтиндрона на 110%; назначать самые маленькие дозы или рекомендовать применение другого метода контрацепции. **Статины:** предпочтительно назначать правастатин; аторвастатин назначают в наименьшей лечебной дозе. **Противосудорожные препараты:** карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин могут снижать концентрации атазанавира в значительной степени; не назначать одновременно или применять с осторожностью. **Силденафил:** не более 25 мг с 48-часовым интервалом. **Варденафил:** данные отсутствуют; принимать не более 2,5 мг/24 часа на фоне приема ATV и не более 2,5 мг/72 часа на фоне приема ATV/r. **Вориконазол:** исследования не проводились, однако ожидается, что при одновременном применении уровни ATV будут повышаться, а уровни вориконазола снижаться; по возможности, не назначать одновременно. **Дилтиазем:** ↑ AUC дилтиазема на 125%; использовать в половинной дозе, следить за изменениями на ЭКГ. **Блокаторы кальциевых каналов:** следить за изменениями на ЭКГ. **Блокаторы H₂-рецепторов** (напри-

мер, ранитидин, фамотидин, циметидин): временной промежуток между приемом атазанавира и приемом H_2 -блокаторов должен быть как можно больше; атазанавир лучше всего принимать за 2 часа до или через 10 часов после приема H_2 -блокаторов. **Антациды и лекарственные формы с буферными веществами:** принимать за 2 часа до или более чем через 1 час после приема атазанавира. От применения **ингибиторов протонного насоса**, например, омепразола, следует отказаться. У пациентов, принимавших омепразол в дозе 40 мг и ATV/r в дозе 300/100 мг, наблюдалось уменьшение AUC атазанавира на 75%. Попытки повысить кислотность желудочного сока напитками типа колы оказались безуспешными. Ограничение касается приема омепразола как в суточной дозе 20 мг (без рецепта), так и в дозе 40 мг (только по рецепту) (письмо-обращение компании Bristol-Myers Squibb к медицинским работникам от 12 января 2005 г.), а также приема других ингибиторов протонного насоса (VI Международный семинар по клинической фармакологии препаратов, применяемых при ВИЧ-инфекции, тезисы 11). Данное предупреждение не относится к другим ИП, за исключением нелфинавира. **Метадон:** не вступает в лекарственные взаимодействия с атазанавиром, не усиленным ритонавиром. При одновременном приеме с ATV/r отслеживать проявления синдрома отмены.

- **ИП: IDV:** не назначать одновременно с ATV (гипербилирубинемия).
 RTV: $\uparrow$ AUC ATV на 230%; ATV/r: 300/100 мг 1 раз в сутки.
 SQV: ATV/SQV: 400/1200 мг 1 раз в сутки — эффективность этой схемы по результатам клинического исследования была низкой (*AIDS* 2004; 18:1291); предпочтительнее использовать схему ATV/SQV/r: 300/1600/100 мг 1 раз в сутки (*AIDS* 2003; 17:1339).
 NFV: нет данных.
 FPV: $\downarrow$ AUC ATV на 33%; недостаточно данных.
 LPV/r: все AUC не изменяются; ATV 300 мг/сутки + LPV/r.
 DRV/r: ATV 300 мг/сутки + DRV/r 600/100 мг 2 раза в сутки
 TPV/r: не назначать одновременно с ATV.
- **ННИОТ:** EFV и NVP ускоряют клиренс атазанавира, поэтому в комбинации с ними следует назначать ATV/r. (ATV/r 300/100 мг 1 раз в сутки + EFV и NVP в стандартных дозах) (*Eur J Clin Pharmacol* 2006; 52:523).
- **Тенофовир:** $\downarrow$ AUC атазанавира на 25% и $\uparrow$ AUC тенофовира на 24% (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2091); назначать тенофовир 300 мг 1 раз в сутки + ATV/r 300/100 мг 1 раз в сутки.
- **НИОТ:** лекарственные формы диданозина, содержащие буферные вещества, вызывают существенное снижение уровней атазанавира; прием атазанавира во время еды уменьшает системную экспозицию диданозина. Принимать диданозин и атазанавир следует в разное время.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В; исследований безопасности или фармакокинетики препарата у беременных не проводилось. Неизвестно, влияет ли повышение уровня непрямого билирубина у матери на частоту развития гипербилирубинемии у новорожденных, однако следует заметить, что другие ИП плохо проникают через плаценту. Согласно заключению экспертной группы DHHS, данных о безопасности и фармакокинетики препарата пока недостаточно, чтобы рекомендовать применение атазанавира во время беременности (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года, стр. 97).

АТОРВАСТАТИН (Atorvastatin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Липумор* (Pfizer)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 10 мг — 2,90 долл., 20 мг — 4,12 долл., 40 мг — 4,12 долл. и 80 мг — 4,12 долл.

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. См. стр. 123. Повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и (или) триглицеридов. Рекомендуется IAS-USA (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:257) и HIVMA/ACTG (*Clin Infect Dis* 2003; 37:613) для лечения гиперлипидемии, вызванной приемом ИП-содержащих схем ВААРТ. Также для лечения вызванной ИП гиперлипидемии рекомендуется применять правастатин или розувастатин. Как правило, лечение аторвастатином начинают с 10 мг/сут, дозу увеличивают каждые 2–4 недели до поддерживающего уровня — 10–80 мг один раз в сутки. Препарат принимают независимо от приема пищи, предпочтительно в вечернее время.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА. Липидный спектр крови определяют не реже одного раза в 4 недели до тех пор, пока не будет достигнут желаемый результат, затем время от времени. Определяют активность трансаминаз до начала лечения, через 12 недель, а затем через каждые 6 месяцев. Пациентов предупреждают о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о появлении болей в мышцах, болезненности или слабости мышц, особенно если эти симптомы сопровождаются повышением температуры или недомоганием. При подозрении на миопатию необходимо определить активность креатинфосфокиназы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Аторвастатин (и другие статины) противопоказаны при беременности, кормлении грудью, при наличии сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к развитию почечной недостаточности (например, сепсис, гипотензия) и при обострении заболевания печени. Алкоголизм является относительным противопоказанием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 14%.
- **T_{1/2}:** 14 часов.
- **Выведение:** с калом (с желчью, а также неабсорбированный) — 98%; с мочой — <2%.
- **Почечная недостаточность:** коррекция дозы не требуется.
- **Печеночная недостаточность:** выраженное повышение уровней аторвастатина.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Скелетные мышцы.** Миопатия с повышением активности креатинфосфокиназы; симптомы — боли в мышцах, слабость или болезненность мышц ± лихорадка и недомогание. Сообщалось о случаях рабдомиолиза с развитием почечной недостаточности.
- **Печень.** Применять с осторожностью. Повышение активности трансаминаз у 1–2% пациентов; прием препарата прекращают, если активность АЛТ или АСТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза при двух и более измерениях.
- **Прочие:** диарея, запор, тошнота, изжога, боль в желудке, головокружение, головная боль, кожная сыпь, импотенция (редко), бессонница.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **ИП:** все ИП способны в значительной степени увеличивать AUC аторвастатина (NFV увеличивает AUC аторвастатина на 74%; LPV/r — в 5,8 раза; SQV/RTV — в 4,5 раза; TPV/r — в 9 раз; FPV — в 1,3 раза; DRV/r — в 4 раза). Лечение аторвастатином начинают с 10 мг/сут, наблюдая за состоянием пациента (отслеживая симптомы миопатии). Вместо аторвастатина можно назначить правастатин. При одновременном приеме с ИП суточная доза аторвастатина не должна превышать 40 мг. EFV уменьшает AUC аторвастатина на 43%.
- **Прочие.** Грейпфрутовый сок повышает уровни аторвастатина примерно на 24%; не рекомендуется употреблять большое количество сока перед приемом препарата или после него. **Эритромицин:** уровни аторвастатина возрастают на 40%. **Антациды:** уровни аторвастатина снижаются на 35%. **Другие лекарственные взаимодействия, увеличивающие риск миопатии:** азолы (кетоконазол, итраконазол), циклоспорины, фибраты, никотиновая кислота, макролидные антибиотики, нефазодон. **Никотиновая кислота и гемфиброзил** увеличивают риск миопатии; о рабдомиолизе сообщалось только в случае применения комбинации ловастатина с никотиновой кислотой, однако рабдомиолиз может развиваться и при приеме других статинов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X — противопоказан при беременности.

АТОВАКВОН (Atovaquone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Мелпрон (GlaxoSmithKline)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: 750 мг/5 мл; 814,80 долл. за флакон 210 мл (21-дневный курс лечения)

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 866-728-4368

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Пневмоцистная пневмония: прием внутрь при легкой и средней степени тяжести (р(A-a)O₂ <45 мм рт. ст. и РаО₂ >60 мм рт. ст.), по эффективности уступает ТМП-СМК, а также для профилактики пневмоцистной пневмонии у пациентов с непереносимостью ТМП-СМК и дапсона; лечение токсоплазмоза (препарат третьей линии) и профилактика токсоплазмоза (препарат третьей линии).

- **Лечение пневмоцистной пневмонии:** 750 мг (5 мл) 2 раза в сутки во время еды в течение 21 дня.

- **Профилактика пневмоцистной пневмонии:** 1500 мг 1 раз в сутки или 750 мг 2 раза в сутки во время еды.
- **Лечение токсоплазмоза (альтернативная схема):** 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды в качестве монотерапии или в комбинации либо с пириметамином (200 мг однократно, затем 50–75 мг/сут), либо с сульфадиазином (1,5 г 4 раза в сутки) (*Clin Infect Dis* 2002; 34:1243).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** в среднем 47% при приеме суспензии на полный желудок (во время еды). Одновременный прием пищи с высоким содержанием жиров увеличивает всасывание в 2 раза. Отмечается высокая индивидуальная вариабельность данного параметра. Следует подчеркнуть необходимость приема препарата с жирной пищей.
- **$T_{1/2}$:** от 2,2 до 2,9 дней.
- **Выведение:** механизм кишечечно-печеночной циркуляции; выводится с желчью и калом; с мочой <1%.
- **Соотношение содержания в СМЖ и плазме:** <1%.
- **Заболевания печени или почек:** нет данных.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: сыпь (20%), расстройства ЖКТ (20%), диарея (20%). Возможны головная боль, повышение температуры, бессонница. Побочные эффекты, угрожающие жизни, отсутствуют. Прекращение приема препарата в связи с побочными реакциями: 7–9% случаев (сыпь — 4%).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Рифампицин:** уровни атоваквона уменьшаются на 54%, уровни рифампицина увеличиваются на 30%; не назначать одновременно.
- **Рифабутин:** уровни атоваквона уменьшаются на 34%, уровни рифабутина увеличиваются на 19%. Желательно подобрать альтернативный препарат.
- **Тетрациклин:** уровни атоваквона уменьшаются на 40%; не назначать одновременно.
- **Зидовудин:** АУС зидовудина увеличивается на 31%, поскольку атоваквон подавляет глюкуронизацию зидовудина (клиническая значимость неизвестна).

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

АТРИПЛА — см. Эфавиренз (стр. 224), Эмтрицитабин (стр. 233), Тенофовир (стр. 364)

АВЕНТИЛ (Aventyl) — см. Нортриптилин (стр. 326)

АЗИТРОМИЦИН (Azithromycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Зитромакс* (Pfizer)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 250 мг — 7,78 долл.; 600 мг — 18,66 долл.; пакет, содержащий 1 г порошка — 24,10 долл. *Z-Pak*, в котором содержится 6 таблеток (500 мг, затем 250 мг/сут x 4 дня) — 49,33 долл.; *Zmax* (для лечения одной дозой) 2 г/60 мл; *Tri-Pak*, в котором содержится 3 таблетки (500 мг x 3 дня) для лечения обострений бронхита — 49,33 долл.; флакон 500 мг для в/в введения — 32,49 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-869-9979

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: макролиды

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: см. таблицу 5.8 ниже.

Таблица 5.8. Схемы применения азитромицина в зависимости от заболевания

Показания	Доза [†]
<i>M. avium</i> , профилактика*	1200 мг в течение 8 недель (MMWR 2002; 51[RR-8]:1)
<i>M. avium</i> , лечение*	500–600 мг 1 раз в сутки + этамбутол ± рифабутин (<i>Clin Infect Dis</i> 2000; 31:1245).
Пневмония*	500 мг в/в 1 раз в сутки в течение ≥2 дней (в условиях стационара), затем 500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7–10 дней
Синусит*	500 мг однократно, затем 250 мг внутрь в сутки 4 дня (<i>Z-pak</i>) или 500 мг в сутки в течение трех дней (<i>Tri-pak</i>)
<i>C. trachomatis</i> * (негонококковый уретрит или цервицит)	1 г или 1,2 г (2 таблетки по 600 мг) внутрь однократно
Гонококковый уретрит или цервицит	2 г внутрь однократно (плохая переносимость со стороны ЖКТ)
Токсоплазмоз	900–1200 мг внутрь 1 раз в день + пириметамин 200 мг внутрь однократно, затем 50–75 мг в сутки + лейковорин 10–20 мг 1 раз в сутки на протяжении не менее 6 недель, затем все препараты принимать в половинной дозе

* Показания, утвержденные FDA.

[†] Капсулы следует принимать не позже, чем за 1 час до еды или не ранее, чем через 2 часа после еды; таблетки и порошок следует принимать во время еды, поскольку прием с пищей улучшает всасывание и переносимость таблеток и порошка.

АКТИВНОСТЬ: *S. pneumoniae* (в США около 20–30% штаммов *S. pneumoniae* резистентны к азитромицину и другим макролидам), стрептококки (но не *Enterococcus*), чувствительные к эритромицину *S. aureus*, *H. influenzae*, *Legionella*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *M. avium*, *N. gonorrhea*, *T. pallidum*, *T. gondii*. Вызывают опасения высокие и продолжающиеся расти показатели заболеваемости инфекциями, вызываемыми резистентными к макролидам штаммами *S. pneumoniae*, в США, а также в Испании и Азии, где эти показатели еще выше (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 297:1016; *J Infect Dis* 2000; 182:1417; *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:265; *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2147). Однако результаты нескольких клинических исследований показали, что активность препаратов *in vivo* при лечении пневмококковой пневмонии гораздо выше, чем следовало бы ожидать на основании результатов исследований чувствительности возбудителя *in vitro*. Тем не менее, со-

общалось о нескольких случаях вспышек пневмококковой бактериемии (*Clin Infect Dis* 2002; 35:556). В одном исследовании было показано, что при бактериемии, вызванной комплексом *Mycobacterium avium* (МАК), азитромицин в дозе 600 мг/сут был столь же эффективен, как и кларитромицин в дозе 500 мг/сут (*Clin Infect Dis* 2000; 31: 1245), когда применялся в комбинации с этамбулолом. В исследовании ВА было продемонстрировано превосходство кларитромицина (*Clin Infect Dis* 2000; 31:1245). В ходе предварительных клинических исследований, проведенных среди больных сифилисом, не инфицированных ВИЧ, было установлено, что азитромицин (2 г внутрь однократно) столь же эффективен, как и бензилпенициллин (2,4 млн Ед внутримышечно однократно), при лечении раннего сифилиса (*New Engl J Med* 2005; 353:1236). Исследования, проведенные совсем недавно, выявили резкий подъем резистентности *T. pallidum* к азитромицину в Сан-Франциско, с 0% до 56% в 2004 году (*Clin Infect Dis* 2006; 42:337).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** ~30–40% при приеме внутрь. Таблетки по 600 мг и порошок (пакеты по 1 г) можно принимать независимо от приема пищи, однако прием с пищей улучшает переносимость.
- **T_{1/2}:** 68 часов; в моче определяется на протяжении 7–14 дней после приема последней дозы; при приеме 1200 мг 1 раз в неделю концентрация азитромицина в лейкоцитах периферической крови сохраняется на уровне более 32 мкг/мл в течение 60 часов.
- **Распределение:** высокие уровни в тканях; низкие в СМЖ (<0,01 мкг/мл).
- **Выведение:** преимущественно с желчью; 6% с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности:** применять с осторожностью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Расстройства ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе); диарея — 14% случаев. При еженедельном приеме 1200 мг основными побочными реакциями являются диарея, боли в животе и (или) тошнота в 10–15% случаев. Сообщалось о дозозависимой, обратимой потере слуха, которая развивается у 5% больных в среднем через 96 дней приема препарата при средней общей принятой дозе 59 000 мг (информация из листка-вкладыша в упаковку с препаратом). Частота прекращения приема препарата больными СПИДом, получавшими высокие дозы, составляет 6%; у них чаще наблюдаются расстройства ЖКТ и обратимая ототоксичность (2%); редко — многоформная эритема и повышение активности трансаминаз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к эритромицину.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Препарат выбора из группы макролидов для пациентов, получающих ИП или ННИОТ. Азитромицин повышает уровни теофиллина и кумадина. Одновременное применение с АРВ препаратами, рифампицином и рифабутином безопасно. Не следует назначать одновременно с пимозидом в связи с опасностью развития смертельных нарушений сердечного ритма.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В (безопасность установлена в экспериментах на животных; данные о применении у людей отсутствуют). Препарат выбора из группы макролидов для профилактики и лечения МАК-инфекции у беременных.

АЗИДОТИМИДИН (AZT) — см. Зидовудин (стр. 392)

БАКТРИМ (BACTRIM) — см. Триметоприм–сульфаметоксазол (стр. 385)

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ (Benzodiazepines)

Бензодиазепины обычно назначают для устранения тревоги и бессонницы. Часто эти препараты применяют неправильно и злоупотребляют ими; по данным некоторых исследований до 25% больных СПИДом получают эти лекарства. Решение о применении этих препаратов требует тщательного рассмотрения возможных побочных реакций, а также обсуждения с пациентом перечисленных ниже вопросов.

- **Зависимость:** в случаях превышения стандартных доз или при длительном ежедневном применении в терапевтических дозах.
- **Злоупотребление:** наиболее часто у лиц, злоупотребляющих алкоголем и другими психоактивными веществами.
- **Снижение эффекта:** главным образом, уменьшается седативный эффект и атаксия; анксиолитический эффект уменьшается в минимальной степени.
- **Симптомы отмены:** зависят от длительности применения, дозы, скорости снижения дозы и периода полувыведения лекарственного препарата. Симптомы отмены: 1) возвращение симптомов, наблюдавшихся до лечения, через несколько дней или недель; 2) «феномен отдачи» — рецидив исходного расстройства, но в более тяжелой форме, чем до лечения, развивающийся в течение нескольких часов или дней после отмены препарата (проходит самостоятельно); 3) синдром отмены бензодиазепинов с развитием вегетативных нарушений, нарушений равновесия, сенсорных расстройств и т.д.
- **Седативное действие в дневное время, головокружение, нарушение координации, атаксия, вялость:** лечение начинают с небольшой дозы, постепенно повышая ее. Пациентов следует предупредить о том, что им следует соблюдать особую осторожность при выполнении действий, требующих концентрации внимания, рассудительности и координации; одновременное употребление алкоголя или других седативных средств опасно для здоровья. У пациентов часто развивается амнезия на события, происходящие в период действия препарата.
- **Лекарственные взаимодействия:** седативный эффект бензодиазепинов устраняют кофеин и теofilлин. Эритромицин, кларитромицин, фторхинолоны, все ИП, циметидин, омепразол, а также изониазид способны замедлить печеночный метаболизм бензодиазепинов и увеличить период полувыведения. Поэтому пациентам, получающим эти препараты, нельзя назначать мидазолам и триазолам. Более безопасной альтернативой служат лоразепам, темазепам и оксазепам. Рифампицин и оральные контрацептивы повышают печеночный клиренс и сокращают период полувыведения.
- **Прочие побочные эффекты:** нарушение четкости зрения, диплопия, спутанность сознания, расстройства памяти, амнезия, повышенная утомляемость, недержание, запор, гипотензия, расторможенность, эксцентричное поведение.

- **Антиретровирусные препараты:** одновременный прием триазолама и мидазолама с ИП и делавирдином противопоказан.

ВЫБОР ПРЕПАРАТА И РЕЖИМА ПРИМЕНЕНИЯ. Выбор препарата в основном зависит от показаний и фармакокинетических свойств (см. таблицу 5-9, стр. 189–190). Лекарства с быстрым началом действия желательно назначать при необходимости временного облегчения симптомов тревоги. Рекомендуется назначать препараты в наименьших дозах и часто оценивать состояние пациента на предмет необходимости продолжения приема препарата, чтобы срок лечения был минимальным. Следует избегать длительного применения, особенно у пациентов, у которых в анамнезе присутствует злоупотребление алкоголем или другими седативными или снотворными препаратами. Обычно требуется индивидуальный подбор дозы для достижения желаемого эффекта при минимально возможных побочных реакциях. При длительном применении (более нескольких недель) может потребоваться продолжительный (6–8 недель) период снижения дозы (еженедельно дозу снижают на 20–30%) в зависимости от симптоматики; иногда можно прибегать к применению антидепрессантов и снотворных для облегчения состояния больного.

Таблица 5.9. Сравнительные данные по бензодиазепинам

Препарат	Торговое название	Тревога	Бессонница	T _{max} (часы)	Средний T _{1/2} (часы)	Лек. форма Дозы	Режим приема
Хлордiazепоксид	<i>Либриум</i>	+	–	0,5–4,0	10	таблетки 5, 10, 25 мг	15–100 мг/сут перед сном или на 3–4 приема
Клоразепат	<i>Транксен</i>	+	–	1–2	73	таблетки 3,75; 7,5; 15; 11,25; 22,5 мг	15–60 мг/сут перед сном или на 2–4 приема
Диазепам	<i>Валиум</i>	+	+	1,5–2,0	73	таблетки 2, 4, 5, 10 мг	15–60 мг/сут перед сном или на 2–4 приема
Флуразепам	<i>Далман</i>	–	+	0,5–2,0	74	капсулы 15, 30 мг	15–30 мг/сут перед сном
Квазепам	<i>Дорал</i>	–	+	2	74	таблетки 7,5; 15 мг	7,5–30 мг перед сном
Алпразолам	<i>Ксанакс</i>	+	–	1–2	11	таблетки 0,25; 0,5; 1; 2 мг таблетки SR 0,5; 1; 2; 3 мг	0,75–1,5 мг/сут на 3 приема

Таблица 5.9. Сравнительные данные по бензодиазепинам (продолжение)

Препарат	Торговое название	Тревога	Бессонница	T _{max} (часы)	Средний T _{1/2} (часы)	Лек. форма Дозы	Режим приема
Лоразепам	<i>Ативан</i>	+	+	2	14	таблетки 0,5; 1; 2 мг	0,25–0,5 мг 3 раза в сутки, до 4 мг/сут
Оксазепам	<i>Серакс</i>	+	+	1–4	7	капсулы 10, 15, 30 мг	15–30 мг 3–4 раза в сутки
Темазепам	<i>Ресторил</i>	–	+	1,0–1,5	13	капсулы 15, 30 мг	15–30 мг ежедневно перед сном
Триазолам*	<i>Хальцион</i>	–	+	1–2	3	таблетки 0,125; 0,25 мг	0,25 мг перед сном
Мидазолам*	<i>Версед</i>	+	+	2 мин	1–5	раствор в ампулах для в/в инъекций	0,03–0,06 мг/кг

* Нельзя назначать одновременно с ИП или делавирдином.

БИАКСИН (Biaxin) — см. Кларитромицин (стр. 198)

БУПРОПИОН (Bupropion)

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

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 75 мг — 0,90 долл., 100 мг — 1,20 долл., 150 мг (лекарственная форма с замедленным высвобождением) — 1,69 долл. за таблетку. *Веллбутрин* выпускается в таблетках по 75 и 100 мг, *Веллбутрин SR* — в таблетках по 100, 150 и 200 мг, *Веллбутрин XL* — в таблетках по 150 и 300 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: атипичный антидепрессант.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Депрессия: 150 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней, затем 300 мг 1 раз в сутки (в форме XL — пролонгированного действия) или 150 мг 2 раза в сутки (в форме SR — с замедленным высвобождением); для развития антидепрессивного эффекта может понадобиться 4 недели. *Зибан* назначают для прекращения курения в той же дозе, что и форму с замедленным высвобождением (SR), в течение 7–12 недель.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 5–20%.
- **T_{1/2}:** 8–24 часа.
- **Выведение:** интенсивно метаболизируется в печени с образованием ≥6 метаболитов, два из которых обладают антидепрессивной активностью; метаболиты выделяются с мочой.

- **Коррекция дозы при почечной и печеночной недостаточности:** четких рекомендаций нет, однако может потребоваться снижение дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: судорожные припадки, интенсивность которых зависит от дозы препарата; риск побочных эффектов сводится к минимуму при постепенном увеличении дозы; суточная доза не должна превышать 450 мг. Следует с осторожностью назначать больным, предрасположенным к судорожным припадкам, употребляющим алкоголь и получающим другие антидепрессанты.

ПРОЧИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: возбуждение (тревожность), бессонница, беспокойство; симптомы со стороны ЖКТ — анорексия, тошнота, рвота; потеря веса — до 25%; в редких случаях наблюдается психоз, паранойя, деперсонализация.

БУСПАР (Buspar) — см. Буспирон (ниже)

БУСПИРОН (Buspirone)

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

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 5 мг — 0,98 долл., 10 мг — 1,70 долл., 15 мг — 2,55 долл., 30 мг — 4,58 долл. за таблетку

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: анксиолитический препарат, не относящийся ни к бензодиазепинам, ни к барбитуратам; не входит в перечень препаратов строгой отчетности.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Тревога: 5 мг внутрь 3 раза в сутки; увеличивают на 5 мг/сут каждые 2–4 дня. Стандартная терапевтическая суточная доза — 15–30 мг, разделить на 2–3 приема. Первые признаки улучшения появляются через неделю, а полный эффект развивается через 4 недели. Суточная доза не должна превышать 60 мг.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** всасывание >90%, если препарат принимают во время еды.
- $T_{1/2}$: 2,5 часа.
- **Выведение:** быстро метаболизируется в печени до частично активных метаболитов; <0,1% исходного вещества выделяется с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** пациентам с анурией дозу уменьшают на 25–50%.
- **Заболевания печени:** следует назначать с осторожностью в связи с возможным замедлением клиренса.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройства сна, раздражительность, головная боль, тошнота, диарея, парестезии, депрессия, усиление или ослабление либидо, головокружение и эмоциональное возбуждение. По сравнению с бензодиазепинами бупирон не вызывает зависимости; не усиливает действие веществ, угнетающих ЦНС, включая алкоголь; обычно хорошо переносится пожилыми людьми; не оказывает снотворного и миорелаксирующего действия; в меньшей степени вызывает упадок сил, угнетение сознания, ослабление либидо, но по анксиолитическому действию бупирон сравним с бензодиазепинами. Тем не менее, побочные реакции со стороны ЦНС являются до некоторой степени непредсказуемыми, и существует значительная индивидуальная вариабельность; поэтому пациентов следует предупреждать о том, что бупирон может нарушать способность к выполнению действий, требующих концентрации внимания и координации движений, например, к управлению транспортными средствами.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В.

КАСПОФУНГИН (Caspofungin) (См. обзорную статью *Clin Infect Dis* 2003; 36:1445)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Кансидас* (Merck)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флакон, содержащий 50 мг — 411,80 долл., 70 мг — 411,80 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: полипептидный противогрибковый препарат

АКТИВНОСТЬ. Активен в отношении практически всех видов *Candida*; хотя для лечения инфекций, вызванных *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii*, необходимы несколько повышенные концентрации препарата. Большинство устойчивых к флуконазолу штаммов чувствительны к каспофунгину (*Am J Med* 2006; 119:993). Активен в отношении большинства видов *Aspergillus*; комбинация каспофунгина с вориконазолом или амфотерицином дает синергистический или аддитивный эффект против видов *Aspergillus* (*Clin Infect Dis* 2003; 36:1445; *Cancer* 2006; 107:2888; *Med Mycol* 2006; 44(Suppl): 373). Неактивен в отношении *C. neoformans*.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: (1) инвазивный аспергиллез у пациентов с непереносимостью вориконазола или амфотерицина В; (2) кандидемия и другие тяжелые инфекции, вызванные *Candida*, включая кандидозный эзофагит, рефрактерный и резистентный к препаратам группы азолов. Препарат одобрен FDA для лечения кандидозного стоматита и фарингита, кандидозного эзофагита, диссеминированной кандидозной инфекции и инвазивного аспергиллеза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: 70 мг в/в в первые сутки, затем 50 мг/сут.

- **Дозы при почечной недостаточности:** стандартные.
- **Дозы при печеночной недостаточности:** при печеночной недостаточности, соответствующей 7–9 баллам по шкале Чайлда-Пью, сначала ввести стандартную нагрузочную дозу 70 мг, затем вводить 35 мг препарата ежедневно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание:** вводить препарат только внутривенно.
- $T_{1/2}$: 9–11 часов.
- **Распределение:** плохо проникает в ЦНС и мочевые пути.
- **Выведение:** метаболизируется с помощью гидролиза и ацетилирования; <2% выводится в неизмененном виде с мочой.

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

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Циклоспорин увеличивает АУС каспофунгина на 35%; одновременный прием этих препаратов не рекомендуется из-за повышения активности печеночных ферментов. Каспофунгин снижает уровни **такролимуса** на 20%; необходимо следить за концентрациями такролимуса в крови. **Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, эфавиренз и невирапин** могут снижать уровни каспофунгина; при лечении инвазивной инфекции желательнее увеличить дозу каспофунгина до 70 мг/сут. **Рифампицин** снижает концентрацию каспофунгина на 30%; необходимо увеличить дозу до 70 мг/сут.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ЦИДОФОВИР (Cidofovir)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Bucmid* (Gilead Sciences)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: 1% гель (продается не во всех аптеках, однако может быть приготовлен в аптеке); 375 мг во флаконе 5 мл — 888 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ И ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЕНСАЦИИ: 800-226-2056

АКТИВНОСТЬ. Активен *in vitro* в отношении цитомегаловируса, вируса *varicella-zoster*, вируса Эпштейна–Барр, герпесвируса человека 6-го типа, вируса папилломы человека, поксвирусов (вирусов контагиозного моллюска, коревой оспы и черной оспы), герпесвируса человека 8-го типа; менее активен против вируса простого герпеса (*Exp Med Biol* 1996; 394:105). Штаммы цитомегаловируса, резистентные к ганцикловиру, обычно чувствительны к цидофовиру; штаммы, резистентные к цидофовиру, обычно устойчивы к ганцикловиру и чувствительны к фоскарнету. Вирус простого герпеса, резистентный к ацикловиру, часто оказывается чувствительным к цидофовиру.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: ЦМВ ретинит; степень эффективности в отношении других форм ЦМВ инфекции не установлена, но эффект ожидается (*Arch Intern Med* 1998; 158:957). Местное лечение высыпаний, вызванных ацикловир-резистентным вирусом простого герпеса (*J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:887). Был успешно применен для лечения вызванных ВПЧ кож-

ных папилломатозных разрастаний, уродующих больного (*J Am Acad Dermatol* 2006; 55:533).

- **Способы применения:** содержимое флакона для в/в введения (375 мг/5 мл) смешивают с 33 г геля Орабейз (*Orabase*), содержащего бензокаин.
- **Начальная (нагрузочная) доза:** 5 мг/кг в/в (продолжительность введения более часа*) дважды с недельным интервалом.
- **Поддерживающая доза:** 5 мг/кг в/в (продолжительность введения более часа) каждые 2 недели*.

* 2 г пробенецида принимают за 3 часа до инфузии цидофовира и еще по 1 г через 2 и 8 часов после инфузии (всего 4 г). Непосредственно перед инфузией цидофовира пациентам необходимо ввести не менее литра физиологического раствора (продолжительность инфузии 1–2 часа).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. В одном исследовании из серии клинических исследований, посвященных офтальмологическим заболеваниям у больных СПИДом (*Studies of the Ocular Complications of AIDS — SOCA*), в котором проводилось сравнение клинических исходов лечения цидофовиром и отсутствия противоициомегаловирусного лечения у пациентов с цитомегаловирусным ретинитом, было выявлено, что средний промежуток времени до следующего, более тяжелого, рецидива, составил 120 дней в группе цидофовира и 22 дня в группе, не получавшей лечения (*Ann Intern Med* 1997; 126:257). Дозолимитирующий нефротоксический эффект цидофовира наблюдался у 24% пациентов, а дозолимитирующие токсические эффекты пробенецида развивались у 7% пациентов.

УКАЗАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

- Цидофовир разводят в 100 мл физиологического раствора (0,9% NaCl).
- Почечная недостаточность: цидофовир противопоказан пациентам с почечной недостаточностью (креатинин сыворотки крови >1,5 мг/дл, клиренс креатинина ≤55 мл/мин, или белок в моче >100 мг/дл, или протеинурия 2+).
- Противопоказан одновременный прием с другими нефротоксическими препаратами. С момента окончания приема какого-либо нефротоксического препарата до начала курса лечения цидофовиром должно пройти не менее 7 дней (период вымывания), чтобы ранее применявшийся препарат полностью вывелся из организма.
- Коррекция дозы цидофовира у пациентов с почечной недостаточностью:
 - При уровне креатинина в сыворотке крови 0,3–0,4 мг/дл, дозу цидофовира уменьшают до 3 мг/кг.
 - При уровне креатинина в сыворотке крови ≥0,5 мг/дл или при протеинурии ≥3+ цидофовир отменяют.
- Можно уменьшить интенсивность побочных реакций пробенецида со стороны ЖКТ, принимая препарат во время еды или принимая заранее противорвотное средство. При развитии реакций гиперчувствительности к пробенециду можно назначать антигистаминные средства или ацетаминофен.
- О случаях нефротоксичности следует сообщать в фармацевтическую компанию Gilead Sciences, Inc. 800-GILEAD-5 или в работающую при

FDA Службу сбора информации и оповещения о побочных эффектах лекарственных препаратов «Medwatch» 800-FDA-1088.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** необходимо в/в введение; пробенецид увеличивает AUC на 40–60%, преимущественно за счет блокады канальцевой секреции цидофовира. В СМЖ не определяется.
- **T_{1/2}:** 17–65 часов.
- **Выведение:** 70–85% выводится с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Основным побочным эффектом является дозозависимая нефротоксичность, ранним признаком которой служит протеинурия. Для уменьшения нефротоксического действия проводят инфузии физиологического раствора и назначают пробенецид. В течение 48 часов, предшествующих введению очередной дозы препарата, определяют показатели функции почек — креатинин сыворотки крови и содержание белка в моче. Примерно у 25% больных развиваются протеинурия $\geq 2+$ или креатинин сыворотки повышается до уровня $>2-3$ мг/дл; после отмены препарата эти изменения исчезают (*Ann Intern Med* 1997; 126:257, 264).

ПРОЧИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Нейтропения приблизительно у 15% больных (отслеживать количество нейтрофилов). Синдром Фанкони (с протеинурией, нормогликемической глюкозурией, гипофосфатемией, гипоурикемией и снижением уровня бикарбонатов в сыворотке крови) свидетельствует о повреждении почечных канальцев. Прочие побочные эффекты включают снижение внутриглазного давления, передний увеит или ирит, астению. Пробенецид вызывает побочные реакции примерно у 50% пациентов, в том числе лихорадку, озноб, головные боли, сыпь, тошноту, обычно после 3–4 приемов. Побочные реакции обычно проходят в течение 12 часов. Дозолимитирующим побочным эффектом обычно служит расстройство ЖКТ. Выраженность побочных реакций можно уменьшить с помощью противорвотных, жаропонижающих, антигистаминных препаратов, или принимая пробенецид на полный желудок (*Ann Intern Med* 1997; 126:257).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Нельзя назначать одновременно с потенциально нефротоксическими препаратами. С момента окончания приема какого-либо нефротоксического препарата до начала курса лечения цидофовиром должно пройти не менее 7 дней (период вымывания), чтобы ранее применявшийся препарат полностью вывелся из организма. Пробенецид увеличивает период полувыведения ацетаминофена, ацикловира, аминокислоты, барбитуратов, бета-лактамов, антибиотиков, бензодиазепинов, буметадина, клофибрата, метотрексата, фамотидина, фуросемида, НПВС, теофиллина и зидовудина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Использовать только в случаях, когда ожидаемая польза для матери оправдывает риск для плода.

ЦИПРОФЛОКСАЦИН (Ciprofloxacin) — см. «Фторхинолоны» (стр. 256, таблица 5.24)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Ципро* (Bayer) или генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Таблетки: 250 мг, 500 мг — 6,42 долл., 750 мг — 6,73 долл.; 500 мг XR (пролонгированного действия) — 10,90 долл.; 1000 мг XR (пролонгированного действия) — 12,40 долл. Флаконы для в/в применения: 400 мг — 15,00 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: фторхинолон

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Инфекции дыхательных путей:** 500–750 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7–14 дней; инфекция, вызванная *P. aeruginosa*: 750 мг внутрь 2 раза в сутки или 400 мг в/в каждые 8 часов.
- **Гонорея:** 500 мг однократно (в некоторых географических зонах распространены штаммы гонококков, устойчивые к фторхинолонам).
 - *M. avium*: 500–750 мг внутрь 2 раза в сутки (в качестве альтернативы или в качестве третьего или четвертого препарата при тяжелом заболевании).
- **Туберкулез:** 500–750 мг внутрь 2 раза в сутки (для лечения полирезистентной формы туберкулеза или для лечения туберкулеза у пациентов с заболеваниями печени).
- **Сальмонеллез:** 500–750 мг внутрь или 400 мг в/в 2 раза в сутки в течение 7–14 дней при заболеваниях легкой и умеренной степени тяжести и в течение 4–6 недель пациентам с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ и (или) бактериемией (предпочтительно).
- **Инфекции мочевыводящих путей:** 250–500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3–7 дней (препарат первой линии).
- **Диарея путешественников:** 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 дней (препарат первой линии)

ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ. Активен в отношении большинства штаммов *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *Legionella*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *M. avium*, большинства патогенных кишечных бактерий, за исключением *C. jejuni* и *C. difficile*. Уступает по активности против *S. pneumoniae* левофлоксацину и моксифлоксацину. Отмечается рост распространенности штаммов с выраженной резистентностью к ципрофлоксацину у *S. aureus* (в основном MRSA) (*Clin Infect Dis* 2000; 32:S114), *P. aeruginosa* (*Clin Infect Dis* 2000; 32:S146) и *C. jejuni* (*Clin Infect Dis* 2001; 32:1201). Вызывает озабоченность распространение резистентных к фторхинолонам штаммов *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella* spp., *C. jejuni*, *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 60–70%.
- $T_{1/2}$: 3,3 часа.
- **Выведение:** метаболизируется почками и выделяется (исходное вещество и метаболиты) с мочой.

- **Уменьшение дозы при почечной недостаточности:** клиренс креатинина >50 мл/мин — 250–750 мг каждые 12 часов; клиренс креатинина 10–50 мл/мин — 250–500 мг каждые 12 часов; клиренс креатинина <10 мл/мин — 500 мг каждые 24 часа.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Обычно хорошо переносится; наиболее частые побочные эффекты перечислены ниже.

- **Фторхинолоны** в настоящее время являются ведущей причиной **коликта, вызванного *C. difficile*** (*Ann Intern Med* 2006; 145:758; *New Engl J Med* 2005; 353:2433). По-видимому, это заболевание способны провоцировать все препараты данного класса.
- **Расстройства ЖКТ:** тошнота — 1,2%; диарея — 1,2%.
- **Токсичное действие на ЦНС:** недомогание, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, возбуждение, психоз (редко), судорожные припадки (редко), галлюцинации (редко).
- **Разрыв сухожилий:** сообщалось о 100 случаях разрыва сухожилий на фоне приема фторхинолонов, из которых 25% случаев произошло на фоне приема ципрофлоксацина (*Clin Infect Dis* 2003; 36:1404). При анализе данных о проведенных 46 776 курсах лечения частота этого побочного эффекта составила 0,1%, при этом дополнительными факторами риска служили пожилой возраст и прием кортикостероидов (*Brit Med J* 2002; 324:1306).
- **Torsades de pointes** (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия типа «пируэт»): частота на 10 миллионов курсов лечения составляет: моксифлоксацин — 0; ципрофлоксацин — 0,3; левофлоксацин — 5,4 (*Pharmacother* 2001; 21:1468).
- **Кандидозный вагинит.**

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ. Фторхинолоны противопоказаны лицам <18 лет вследствие риска артропатии, которая развивалась в экспериментах у собак породы бигль, однако справедливость этих результатов в отношении людей оспаривается (*Curr Opin Pediatr* 2006; 18:64). На фоне приема некоторых фторхинолонов могут наблюдаться ложноположительные результаты скрининговых тестов на содержание опиатов в моче (*JAMA* 2001; 286:3115).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: повышение уровней теофиллина, метотрексата и кофеина; уменьшение всасывания в присутствии катионов (Al, Mg, Ca), содержащихся в антацидных препаратах, сульфате, молочных и кисломолочных продуктах, а также содержащих буферные вещества формах диданозина; ахлоргидрия желудочного сока на всасывание препарата не влияет. Принимать препарат следует за 2 часа до приема содержащих катионы препаратов и пищевых продуктов

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Артропатия у молодых животных с разрушением суставных хрящей; клиническая значимость этих данных неясна, однако применение фторхинолонов во время беременности или у детей моложе 18 лет не одобрено FDA. Обзор более 200 случаев приема фторхинолонов в первом триместре беременности не выявил риска развития аномалий плода. Применение может быть оправдано при тяжелой МАК-инфекции или при полирезистентной форме туберкулеза.

КЛАРИТРОМИЦИН (Clarithromycin)

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

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Таблетки: 250 мг — 5,49 долл., 500 мг — 5,49 долл., 500 мг пролонгированного действия — 5,87 долл. (для приема 1 раз в сутки). Суспензия: 250 мг/5 мл по цене 77,13 долл. за 100 мл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-659-9050

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: макролиды

Таблица 5.10. Показания к применению и режимы приема кларитромицина

Показания	Режим приема препарата*
Фарингит, синусит, отит, пневмонит, инфекции кожи и мягких тканей [†]	250–500 мг внутрь 2 раза в сутки или 1 г (2 таблетки пролонгированного действия) 1 раз в сутки
Профилактика МАК-инфекции [†]	500 мг внутрь 2 раза в сутки (MMWR 1995; 44[RR-8]:1)
Лечение МАК-инфекции [†] (плюс этамбутол ± моксифлоксацин или рифабутин)	500 мг внутрь 2 раза в сутки
Бартонеллез	500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение ≥3 месяцев

* При применении препарата в дозах ≥2 г/сут наблюдалось увеличение показателей смертности больных (*Clin Infect Dis* 1999; 29:125).

[†] Применение препарата при данных показаниях одобрено FDA.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Кларитромицин — высокоэффективный препарат для лечения и профилактики МАК-инфекции (*N Engl J Med* 1996; 335:385; *Clin Infect Dis* 1998; 27:1278). Кларитромицин превосходит азитромицин при лечении бактериемии при МАК-инфекции; средняя продолжительность бактериемии на фоне лечения составляет 4,4 недели против >16 недель (*Clin Infect Dis* 1998; 27:1278). Тем не менее, данное заключение является спорным, поскольку может зависеть от величин доз применяемых препаратов (*Clin Infect Dis* 2000; 31:1254). Доказательства превосходства кларитромицина над азитромицином для профилактики МАК-инфекции отсутствуют. Одновременно с рифабутином кларитромицин следует назначать с осторожностью в связи с уменьшением уровней кларитромицина (*N Engl J Med* 1996; 335:428). Это, возможно, объясняет отсутствие увеличения эффективности при применении рифабутина с кларитромицином по сравнению с применением только кларитромицина для профилактики МАК-инфекции (*J Infect Dis* 2000; 181:1289).

ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ. *S. pneumoniae* (20–30% штаммов *S. pneumoniae* и 40% резистентных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в большинстве регионов США, резистентны к кларитромицину), чувствительные к эритромицину штаммы *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella*, *M. avium*, *T. gondii*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*. Активность в отношении *H. influenzae* часто оспаривается, хотя в условиях *in vitro* метаболиты проявляют большую активность по сравнению с исходным веществом, и применение кларитромицина для лечения пневмонии, вызванной *H. influenzae*, одобрено FDA. Существуют опасения в связи с увеличением распространенности резистентных к макролидам штаммов *S. pneumoniae* (*J*

Infect Dis 2000; 182:1417; *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2147; *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:265), хотя клинические исследования показывают, что противобактериальная активность препарата *in vivo* значительно выше, чем в экспериментах *in vitro*. Тем не менее, сообщалось о повышенной частоте вспышек пневмококковой бактериемии (*Clin Infect Dis* 2002; 35:556).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 50–55%.
- **T_{1/2}:** 4–7 часов.
- **Выведение:** быстро метаболизируется в печени при первом прохождении до 14-гидроксикларитромицина; выводится почками.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** при клиренсе креатинина <30 мл/мин назначают половину обычной дозы или увеличивают интервал между приемами препарата в 2 раза.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройство ЖКТ — 4% (по сравнению с 17% при применении эритромицина); увеличение активности трансаминаз — 1%; головная боль — 2%; псевдомембранозный колит — редко.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Кларитромицин является одновременно субстратом и ингибитором изофермента системы цитохрома CYP3A4. Он повышает уровни рифабутина на 56%, а рифабутин снижает уровни кларитромицина на 50%. При одновременном применении может потребоваться снизить дозу **рифабутина** и повысить дозу кларитромицина или заменить кларитромицин на азитромицин. Кларитромицин не следует комбинировать с **рифампицином**, **триметрексатом**, **производными алкалоидов спорыньи**, **карбамазепином** (*Тегретолом*), **цизапридом** (*Пропульсидом*), **пимозидом** (*Оралом*). Повышение уровней **пимозида** и **цизаприда** может привести к развитию угрожающих жизни нарушений сердечного ритма. Одновременное применение кларитромицина с **атазанавиром** сопряжено с риском удлинения скорректированного интервала QT. (По этой причине следует либо назначать кларитромицин в половинной дозе, либо заменить кларитромицин на азитромицин, который не вступает в клинически значимые взаимодействия с этими лекарственными средствами.) Кларитромицин может повышать уровень субстратов изофермента CYP3A4 в сыворотке крови. См. в таблице 5.11 описание лекарственных взаимодействий и указания по коррекции доз при одновременном применении кларитромицина с ННИОТ и ИП.

Таблица 5.11. Взаимодействие кларитромицина с ИП и ННИОТ

Препарат	Кларитромицин	ИП/ННИОТ	Режим дозирования
Индинавир (IDV)	↑ на 53%	↑ на 29%	Стандартные дозы
Ритонавир (RTV)	↑ на 77%	↓ 14-гидроксикларитромицина	Уменьшить дозу кларитромицина на 50%, если клиренс креатинина 30–60 мл/мин, и на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин
Саквинавир (SQV)	↑ на 45%	↑ на 177%	Стандартные дозы; уменьшить дозу кларитромицина на 50% при одновременном приеме с SQV/r при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин
Нелфинавир (NFV)	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	↑ на 77%	—	Уменьшить дозу кларитромицина на 50%, если клиренс креатинина 30–60 мл/мин, и на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин
Невирарпин (NVP)	↓ на 30%	↑ на 26%	Стандартный; контролировать эффективность терапии или назначить азитромицин
Эфавиренз (EFV)	↓ на 39%	↑ 14-гидроксикларитромицина на 34%	По возможности не назначать одновременно; желательно назначить азитромицин
Делавирдин (DLV)	↑ на 100%	↑ на 44%	Уменьшить дозу при почечной недостаточности
Атазанавир (ATV)	↑ на 94%	ATV ↑ на 28%	Назначить кларитромицин в половинной дозе и наблюдать за изменениями на ЭКГ (удлинение интервала QTc) или назначить азитромицин
Дарунавир (DRV)	↑ на 57%	Не изменяется	Уменьшить дозу кларитромицина на 50%, если клиренс креатинина 30–60 мл/мин, и на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин
Типранавир (TPV)	↑ на 19%	↑ на 66%	Уменьшить дозу кларитромицина на 50%, если клиренс креатинина 30–60 мл/мин, и на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин
Фосампренавир (FPV)	Не изменяется	Может ↑	APV ↑ на 18%; стандартные дозы

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Выявлен тератогенный эффект в экспериментах на животных; полноценные исследования с участием беременных женщин не проводились.

КЛИНДАМИЦИН (Clindamycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Клеоцин* (Pharmacia) или генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- Клиндамицина гидрохлорид в капсулах: **75 мг, 150 мг, 300 мг — 3,72 долл.**
- Клиндамицина фосфат с концентрацией **150 мг/мл во флаконах по 2, 4 и 6 мл:** флаконы, содержащие 600 мг клиндамицина по 9,16 долл. за флакон, 900 мг — 12,04 долл. за флакон.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Пневмоцистная пневмония:** клиндамицин 600–900 мг каждые 6–8 ч в/в или 300–450 мг каждые 6–8 ч внутрь + примахин 15–30 мг (из расчета на основание).
- **Токсоплазмоз:** клиндамицин 600 мг в/в или внутрь каждые 6 ч + пириметамин 200 мг (нагрузочная доза), затем 50–75 мг в сутки внутрь + лейковорин 10–20 мг в сутки.
- **Другие инфекции:** 600 мг в/в каждые 8 ч или 300–450 мг внутрь каждые 6–8 ч.

ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ: к клиндамицину чувствительны большинство грамположительных кокков, за исключением энтерококков и некоторых внебольничных штаммов MRSA. Большинство анаэробных бактерий чувствительны к клиндамицину, однако в руководстве IDSA по лечению абдоминального сепсиса клиндамицин не входит в число рекомендованных препаратов для лечения этого заболевания, поскольку возросла распространенность резистентных к нему штаммов *B. fragilis* (20–30%).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 90%.
- $T_{1/2}$: 2–3 часа.
- **Проникновение в ЦНС:** низкое.
- **Выведение:** 10% выводится с мочой в виде метаболитов.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** нет необходимости.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Со стороны ЖКТ: диарея у 10–30% пациентов. Примерно у 6% пациентов развивается вызванная *C. difficile* диарея, которая может быть крайне тяжелой (*Ann Intern Med* 2006; 145:758); у большинства пациентов диарея прекращается после отмены спровоцировавшего его антибактериального препарата ± назначения метронидазола (250 мг 4 раза в сутки или 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней). Другие симптомы расстройства ЖКТ включают тошноту, рвоту, анорексию. Возможно появление сыпи, чаще генерализованной кореподобной; менее характерно появление уртикарной сыпи, зуда, синдрома Стивенса–Джонсона.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Лоперамид (*Имодиум*) или дифеноксилата гидрохлорид с атропина сульфатом (*Ломотил*) увеличивают риск возникновения вызванной *C. difficile* диареи (колита).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В.

КЛОТРИМАЗОЛ (Clotrimazole)

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

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ:

- Пастилки 10 мг по 1,68 долл.
- Крем для местного применения (1%) 15 г — 5,29 долл.; 30 г — 8,29 долл.
- Раствор/лосьон для местного применения (1%) 10 мл — 7,40 долл.; 30 мл — 15,52 долл.
- Вагинальный крем (1%) туба 45 г — 12,00 долл.
- Вагинальные таблетки 200 мг (3 таб.) — 9,00 долл.
- Вагинальные таблетки 500 мг — 13,88 долл. (разовая доза).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: производное имидазола (близок к миконазолу).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Кандидозный стоматит:** пастилки 10 мг 5 раз в сутки; необходимо растворить во рту. Пастилки клотримазола чуть менее эффективны при лечении кандидозного стоматита, чем флуконазол, но часто им отдается предпочтение, чтобы избежать возникновения резистентности к азолам (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47). Основное неудобство состоит в том, что препарат нужно принимать 5 раз в сутки, хотя более низкие дозы часто не менее эффективны.
- **Дерматофития и кандидоз кожи:** аппликации 1% крема, лосьона или раствора на пораженную область 2 раза в сутки в течение 2–8 недель; если нет улучшения, необходимо пересмотреть диагноз.
- **Кандидозный вагинит:** вагинальная таблетка 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней (схема выбора); альтернативные схемы: вагинальная таблетка 100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней; вагинальная таблетка 500 мг однократно. Вагинальный крем: один аппликатор (около 5 г) вводить во влагалище на ночь 1 раз в сутки в течение 7–14 дней.

АКТИВНОСТЬ: активен в отношении *Candida* spp. и дерматофитов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** леденцы (пастилки) растворяются во рту в течение 15–30 минут; если рассасывать их каждые 3 часа, то достигается стабильная концентрация препарата в слюне, превышающая МПК для большинства штаммов *Candida*. При введении вагинальной таблетки 500 мг терапевтический уровень препарата во влагалище сохраняется 48–72 часа. При применении любых местных лекарственных форм не-

большое количество препарата всасывается, поступая в системный кровоток.

- **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** местные кожные реакции (редко) — эритема, образование пузырей, зуд, боль, шелушение, уртикарная сыпь; местная реакция во влагалище (редко) — сыпь, зуд, диспареуния, дизурия, жжение, эритема; при рассасывании леденцов — повышение активности АСТ (до 15% больных — необходимо регулярно определять показатели функции печени); тошнота и рвота (5%).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Не применять в первом триместре.

КОМБИВИР (Combivir) — см. Ламивудин (стр. 291) и Зидовудин (стр. 392)

КРИКСИВАН (Crixivan) — см. Индинавир (стр. 226)

ЦИТОВЕН (Cytovene) — см. Ганцикловир (стр. 217)

ДАЛМАН (Dalmane) — см. Бензодиазепины (стр. 160)

ДАПСОН (Dapsone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 25 мг — 0,19 долл., 100 мг — 0,20 долл.

- **Сравнение стоимости различных схем профилактики пневмоцистной пневмонии:**
 - Дапсон (100 мг/ в сутки) = 6,00 долл. в месяц
 - ТМП-СМК (160/800 мг в сутки) = 5,40 долл. в месяц
 - Аэрозоль пентамидина = 98,75 долл. в месяц (плюс стоимость введения)
 - Атоваквон (1500 мг в сутки) = 1162 долл. в месяц

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический сульфон, механизм действия такой же, как и у сульфаниламидов — ингибирование синтеза фолиевой кислоты путем угнетения дигидроптероатсинтетазы.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ. При анализе 40 публикаций о результатах исследований было установлено, что дапсон (100 мг/сут) незначительно уступает по эффективности ТМП-СМК в отношении профилактики пневмоцистной пневмонии, но столь же эффективен, как аэрозоль пентамидина, и его применение выгодно с экономической точки зрения (*Clin Infect Dis* 1998; 27:191). Для лечения легких и среднетяжелых форм пневмоцистной пневмонии комбинация дапсона и триметоприма столь же эффективна, как и ТМП-СМК (*Ann Intern Med* 1996; 124:792).

Таблица 5.12. Показания к применению и режимы дозирования дапсона

Показания	Дозы, режим приема
Профилактика пневмоцистной пневмонии	100 мг внутрь 1 раз в сутки
Лечение пневмоцистной пневмонии (легкой и умеренной степени тяжести)	100 мг внутрь 1 раз в сутки (в комбинации с триметопримом — 5 мг/кг внутрь 3 раза в сутки) в течение 3 недель
Профилактика пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза	50 мг внутрь 1 раз в сутки (в комбинации с пириметамином 50 мг 1 раз в неделю и фолиевой кислотой 25 мг 1 раз в неделю) <i>или</i> 200 мг 1 раз в неделю (в комбинации с пириметамином 75 мг и лейковорином 25 мг 1 раз в неделю)

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** препарат почти полностью всасывается, если только у пациента нет ахлоргидрии желудочного сока (препарат нерастворим в нейтральной среде).
- **T_{1/2}:** 10–56 часов, в среднем — 28 часов.
- **Выведение:** накопление препарата в печени и кишечно-печеночная циркуляция поддерживают достаточный уровень препарата в тканях в течение трех недель после прекращения лечения.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- **Наиболее частые у больных СПИДом:** сыпь, зуд, гепатит, гемолитическая анемия и (или) нейтропения у 20–40% больных, получающих дапсон с целью профилактики пневмоцистной пневмонии в дозе 100 мг в сутки.
- **Наиболее серьезные побочные эффекты:** дозозависимая гемолитическая анемия, может быть с дефицитом Г-6-ФД, и метгемоглобинемия; редко — агранулоцитоз (0,2–0,4%) и апластическая анемия. Перед назначением дапсона рекомендуется обследовать пациентов на наличие дефицита Г-6-ФД, особенно если пациент принадлежит к группе высокого риска, в частности, мужчин-афроамериканцев и мужчин-уроженцев стран Средиземноморья. Африканский вариант недостаточности Г-6-ФД не является противопоказанием к применению дапсона, но требует тщательного контроля состояния пациента во время терапии; при средиземноморском варианте дефицита Г-6-ФД дапсон противопоказан. Гемолиз и образование телец Гейнца наблюдаются у пациентов с дефицитом Г-6-ФД, дефицитом метгемоглобинредуктазы, а также при наличии гемоглобина М. Бессимптомная метгемоглобинемия, не связанная с дефицитом Г-6-ФД, развивается у многих (вплоть до 2/3) пациентов, получающих дапсон в дозе 100 мг/сут в комбинации с триметопримом (*N Engl J Med* 1990; 373:776). Острая метгемоглобинемия встречается редко, обычно проявляется одышкой, повышенной утомляемостью, цианозом, при этом состоянии наблюдаются обманчиво высокие результаты пульсоксиметрии и коричневый (шоколадный) цвет крови (*J*

Acquir Immune Defic Syndr 1996; 12:477). Степень метгемоглобинемии зависит от дозы и продолжительности лечения; триметоприм повышает уровень дапсона, способствуя развитию метгемоглобинемии. Доля метгемоглобина обычно не превышает 25%, что удовлетворительно переносится большинством пациентов, за исключением лиц с заболеваниями легких. Пациенты с дефицитом глутатиона или Г-6-ФД относятся к группе риска. При стандартном лабораторном обследовании выявляются повышенный уровень непрямого билирубина, гаптоглобин <25 мг/дл, повышение активности ЛДГ, а в мазке периферической крови — сфероцитоз и фрагменты эритроцитов. Лабораторные симптомы дефицита Г-6-ФД описаны на стр. 54. Лечение включает повышение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, переливание крови или ее продуктов при анемии и отмену препарата. Как правило, при уровне метгемоглобина <30% этого бывает достаточно. Для снижения концентрации дапсона назначают активированный уголь (20 мг 4 раза в сутки). В тяжелых случаях при отсутствии дефицита Г-6-ФД применяется метиленовый синий (1–2 мг/кг, вводить в/в медленно). В менее критических ситуациях метиленовый синий можно принимать внутрь (3–5 мг/кг каждые 4–6 часов); метиленовый синий нельзя назначать при дефиците Г-6-ФД, поскольку восстановление метиленового синего происходит с участием Г-6-ФД; гемодиализ также ускоряет выведение дапсона.

- **Расстройства ЖКТ:** наблюдаются часто. Можно уменьшить их интенсивность, принимая препарат во время еды.
- **Редкие побочные эффекты:** головная боль, головокружение, периферическая нейропатия. Редкий побочный эффект — «сульфоновый синдром», развивается через 1–4 недели приема препарата и проявляется лихорадкой, недомоганием, эксфолиативным дерматитом, некрозом печени, лимфаденопатией и анемией с метгемоглобинемией (*Arch Dermatol* 1981; 117:38).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Всасывание дапсона снижается при одновременном применении содержащих буферные вещества форм диданозина, H₂-блокаторов, антацидов, омепразола и других ингибиторов протонного насоса. Рифампицин снижает уровни дапсона в 7–10 раз; необходимо использовать другой препарат. При одновременном приеме с триметопримом повышаются уровни обоих препаратов, при этом повышается риск развития метгемоглобинемии (необходим контроль уровня метгемоглобина). Кумадин усиливает гипопротромбинемию; пириметамин усиливает токсическое действие на костный мозг (регулярно выполнять клинический анализ крови); пробенецид увеличивает уровень дапсона; примахин — гемолиз в связи с дефицитом Г-6-ФД.

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

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Исследования на животных не проводились; ограниченные данные применения у беременных женщин с болезнью Хансена свидетельствуют об отсутствии токсичности. Сообщалось о развитии гемолитической анемии у детей вследствие попадания препарата в грудное молоко (*Clin Infect Dis* 1995; 21[suppl 1]:S24).

ДАРАПРИМ (Daraprim) — см. Пириметамин (стр. 341)

ДАРУНАВИР (Darunavir, DRV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Презиста (Tibotec)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ; ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА: 866-836-0114 (звонок бесплатный внутри США)

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки 300 мг по 6,25 долл. за таблетку.
- **Режим дозирования:** 600 мг (2 таб.) + 100 мг ритонавира 2 раза в сутки

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать во время еды.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: нет необходимости в коррекции дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: нет данных; применять с осторожностью.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре 15–30°C (59–86°F)

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ. Медиана величин концентраций, вызывающих 50% подавление вирусной репликации (EC₅₀) клинических и лабораторных штаммов, лежит в диапазоне 1,2–8,5 нмоль/л; препарат активен в отношении подтипов ВИЧ группы M (A–G), O и ВИЧ-2.

ПРЕИМУЩЕСТВА: мощное противовирусное действие против ВИЧ; превосходное противовирусное действие против штаммов ВИЧ, резистентных к другим ИП.

НЕДОСТАТКИ: необходимость приема препарата во время еды, необходимость усиления ритонавиром, прием 2 раза в сутки.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- **POWER-1 и POWER-2** — клинические исследования фазы IIb, в ходе которых сравнивались схемы АРТ, включающие DRV/r + индивидуально подобранную базовую комбинацию (≥ 2 НИОТ ± энфувиртид), и схемы, включающие ИП (препарат сравнения) + индивидуально подобранную базовую комбинацию. Критериями включения в исследование были вирусная нагрузка ВИЧ более 1000 копий/мл, терапия ИП-содержащими схемами ВААРТ в анамнезе, наличие у выделенных штаммов ВИЧ хотя бы одной основной мутации резистентности к ИП (30N, 46I/L, 48V, 150L/V, 82A/F/S/T, 184V, 90M). В качестве препарата сравнения класса ИП пациенты получали LPV/r (36%), FPV (34%), SQV (35%) и ATV (17%); 47% получали ENF.

Таблица 5.13. Результаты клинических исследований POWER-1 и POWER-2 через 48 недель

		DRV/r N = 131	ИП сравнения N = 124
Исходно:	Вирусная нагрузка ВИЧ, log ₁₀ копий/мл (среднее значение)	4,6	4,5
	Кол-во CD4, мкл ⁻¹ (среднее значение)	153	163
	>3 основных мутаций резистентности к ИП	54%	62%
Результаты (через 48 недель):	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	45%*	11%
	Повышение кол-ва лимфоцитов CD4	+92 мкл ⁻¹	+17 мкл ⁻¹
	Прекращение терапии из-за развития побочных эффектов	7%	5%

* Значение *p* для разности величин показателей составляет ≤0,005.

Lazzarin A., XVI Международная конференция по СПИДу, Торонто, 2006 г., тезисы TUAB-0104

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Ни одна одиночная мутация резистентности к ИП не приводила к полной потере эффективности дарунавира. Уровень резистентности лучше всего определялся либо по количеству накопленных мутаций резистентности («Шкала дарунавира»), либо с помощью фенотипирования на резистентность. Снижение противовирусной активности препарата *in vitro* и *in vivo* наблюдалось при перечисленных ниже комбинациях мутаций резистентности к ИП.

В клиническом исследовании POWER сниженный вирусологический ответ наблюдался у пациентов, у штаммов ВИЧ которых перед началом приема дарунавира обнаруживались следующие мутации: 11I, 32I, 33F, 47V, 50V, 54L/M, 73S, 76V, 84V, 89V (DeMeyer S, Европейский симпозиум по лекарственной устойчивости ВИЧ, Монте-Карло, март 2006 года; http://www.tibotec.com/content/congresses/www.tibotec.com/De_Meyer_TMC_114.pdf).

В исследованиях POWER-1 и POWER-2 сравнение процентных долей пациентов с вирусологическим ответом на терапию через 48 недель от начала приема дарунавира в зависимости от количества мутаций резистентности к ИП показало, что среди пациентов с тремя и более мутациями резистентности частота вирусологического ответа на терапию дарунавиром была существенно снижена (см. таблицу 5.14а) (XLIV IDSA, 2006, тезисы 688). Наблюдалась сильная корреляция между вирусологическим ответом и результатами исходного фенотипического исследования на резистентность вируса к дарунавирu (см. таблицу 5-14b).

Таблица 5.14а. Зависимость между исходным количеством мутаций резистентности к дарунавиру и частотой вирусологического ответа (клинические исследования POWER)

Количество мутаций	Кол-во пациентов	Вирусная нагрузка <50 копий/мл
0	76	62%
1	115	57%
2	134	46%
3	65	25%
4	58	16%

Таблица 5.14б. Зависимость между результатами исходного фенотипического исследования ВИЧ на резистентность к дарунавиру и частотой вирусологического ответа (клинические исследования POWER)

Отношение IC ₅₀ исследуемого штамма ВИЧ к IC ₅₀ дикого штамма ВИЧ	Кол-во пациентов	Вирусная нагрузка <50 копий/мл через 24 недели
0–2	136	60%
2–7	85	47%
7–30	63	24%
>30	56	18%

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 37% без усиления ритонавиром, 82% с усилением ритонавиром. Ритонавир увеличивает системную экспозицию DRV в 14 раз. Прием с пищей увеличивает C_{max} и AUC дарунавира на 30%. Дарунавир следует всегда назначать в комбинации с ритонавиром и настоятельно рекомендовать принимать во время еды.
- **T_{1/2}:** 15 часов при одновременном приеме с ритонавиром.
- **Выведение:** интенсивно метаболизируется системой цитохром P-450 3А оксидазы (CYP3A); 80% выводится с калом, 15% — с мочой.
- **Почечная недостаточность:** фармакокинетика препарата при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин не изменяется; данные о фармакокинетике препарата при более выраженной почечной недостаточности отсутствуют.
- **Печеночная недостаточность:** у пациентов с вирусным гепатитом В или С фармакокинетика препарата не изменяется; данных о фармакокинетике препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Сыпь:** у 7% получавших препарат пациентов; обычно сыпь макулопапулезная легкой степени тяжести, но также наблюдались случаи синдрома Стивенса–Джонсона и многоформной эритемы. Частота прекращения приема препарата из-за сыпи — 0,3%. Препарат представляет собой производное сульфаниламида.
- **Липодистрофия** (побочный эффект, характерный для всех ИП): непереносимость глюкозы, перераспределение жировых отложений и липодистрофия. Гипергликемия (уровень глюкозы в крови >161 мг/дл) у 2–6% пациентов, повышение уровня триглицеридов у 25% пациентов.
- **Повышение активности трансаминаз:** >2,5 ВГН у 10% пациентов.
- **Расстройство ЖКТ:** диарея, рвота и (или) боль в животе у 2–3% пациентов.
- **Головная боль:** у 1–4% пациентов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Препараты, применение которых одновременно с дарунавиром противопоказано:** астемизол, цизаприд, производные алкалоидов спорыньи, мидазолам, пимозид, терфенадин, триазолам, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, препараты зверобоя, симvastатин, ловастатин
- **Прочие предостережения**

Антиаритмические препараты (бепридил, лидокаин, хинидин, амиодарон): повышение концентраций; отслеживать уровни препаратов в крови. **Противогрибковые препараты** (кетоконазол и итраконазол): повышение концентраций как препаратов группы азолов, так и дарунавира. Суточная доза препаратов группы азолов не должна превышать 200 мг. Ритонавир в суточной дозе 200 мг уменьшает AUC вориконазола на 40%; применять с осторожностью или не назначать одновременно. **Рифабутин:** назначать рифабутин в дозе 150 мг через день. **Блокаторы кальциевых каналов** (фелодипин, нифедипин, никардипин): концентрации повышаются; отслеживать уровни препаратов в крови и побочные эффекты. **Стероидные гормоны** (дексаметазон, флутиказон): дексаметазон может снижать уровни дарунавира; спрей флутиказона повышает уровни дарунавира. Желательно применять альтернативные препараты, особенно если предполагается длительное лечение. **Статины** (аторвастатин и правастатин): повышение концентраций статинов. AUC правастатина увеличивается в среднем на 81%, однако у некоторых пациентов наблюдалось пятикратное увеличение AUC правастатина. Назначать правастатин в наименьшей дозе и отслеживать его концентрации в крови. **Иммунодепрессанты** (циклоsporин, такролимус, сиролимус): повышение концентраций; отслеживать уровни иммунодепрессантов. **Метадон:** DRV/r может снижать концентрации метадона; отслеживать проявления синдрома отмены. **Оральные контрацептивы:** уровни эстрадиола существенно снижаются; рекомендуется перейти на другой метод контрацепции или использовать дополнительный метод предохранения от беременности. **Ингибиторы ФДЭ-5** (силденафил, варденафил, тадалафил): принимать не более 25 мг силденафила с интервалом не менее 48 часов, не более 2,5 мг варденафила с интервалом не менее 72 часов или не более 10 мг тадала-

фила с интервалом не менее 72 часов. **СИОЗС** (сертралин, пароксетин): уровни СИОЗС снижаются; отслеживать лечебное действие антидепрессантов. **Кларитромицин**: уровни кларитромицина повышаются. Уменьшить дозу вдвое при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин и на 75%, если клиренс креатинина <30 мл/мин. **Варфарин**: концентрации варфарина снижаются. Отслеживать показатель МНО. **Тразодон**: концентрации тразодона, а также частота и тяжесть его побочных эффектов (тошнота, головокружение, артериальная гипотензия) увеличиваются. Назначать в более низких дозах; стандартные дозы применять с осторожностью.

Таблица 5.15. Коррекция режимов дозирования препаратов при одновременном применении дарунавира с другими антиретровирусными препаратами

Препарат	Изменения фармакокинетики назначаемого одновременно препарата	Изменения фармакокинетики DRV	Режимы дозирования
ddl	—	—	ddl следует принимать натощак, поэтому принимать эти препараты следует в разное время
TDF	↑	—	Коррекция дозы не требуется
EFV	↑ AUC на 21%	↓ AUC на 13%	Оба препарата назначать в стандартных дозах; отслеживать концентрации препаратов
NVP	↑ AUC на 27%	—	Оба препарата назначать в стандартных дозах
ATV/r	—	—	DRV в стандартной дозе; ATV в дозе 300 мг/сут
IDV/r	↑	↑	Режимы дозирования не определены
LPV/r	↑ на 37%	↓ AUC на 50%	Режимы дозирования не определены; не назначать одновременно
SQV/r	—	↓ AUC на 25%	Режимы дозирования не определены; не назначать одновременно
FPV, NFV, TPV	?	?	Одновременное применение не изучалось
RTV	?	↑ в 14 раз	Стандартный режим дозирования: DRV/r, 600/100 мг 2 раза в сутки

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. Исследований применения препарата у беременных не проводилось, поэтому особенности фармакокинетики и фармакодинамики препарата во время беременности неизвестны. Назначать во время беременности только в случае, если ожидаемая польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

ДАУНОРУБИЦИНА ЦИТРАТ, ИНКАПСУЛИРОВАННЫЙ В ЛИПОСОМЫ, ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (Daunorubicin citrate liposome injection)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Даунозом* (Gilead Sciences)

ПРИМЕЧАНИЕ. Липосомальный доксорубин (*Доксил*), в дозе 20–30 мг/м² каждые 2 недели, не уступает по эффективности.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы, содержащие эквивалент 50 мг даунорубина — 442,19 долл. за флакон.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: даунорубин, инкапсулированный в липидных пузырьках или липосомах

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ (рекомендованные FDA). Цитотоксический препарат первой линии для лечения распространенной саркомы Капоши (СК) у больных ВИЧ-инфекцией. Пегилированный липосомальный доксорубин в сочетании с ВААРТ часто рассматривается как предпочтительный метод лечения саркомы Капоши умеренной и тяжелой степени (*AIDS* 2004; 20:1737). При проведении клинических исследований даунорубин обычно применялся у пациентов с симптоматической висцеральной формой СК, обширным поражением кожных покровов (>25 элементов), у пациентов с общими симптомами («В»-симптомами), лимфедемой. Препарат вводят 1 раз в 2 недели в дозе 40 мг/м² в/в в течение часа. Перед каждым введением следует выполнять клинический анализ крови; терапию прекращают, если общее количество лейкоцитов <750 мл⁻¹. Лечение продолжают до тех пор, пока есть признаки прогрессирования СК: появление новых очагов во внутренних органах или прогрессирование имеющихся висцеральных поражений, появление >10 новых кожных элементов или увеличение числа элементов на 25% по сравнению с исходным состоянием. Коррекция дозы препарата при печеночной недостаточности: при уровне билирубина 1,2–3 мг/дл вводят 3/4 стандартной дозы; при уровне билирубина >3 мг/дл препарат назначают в половинной дозе.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: (см. стр. 513). В контролируемых исследованиях при сравнении липосомального доксорубина (*Доксила*) или липосомального даунорубина со стандартными схемами химиотерапии была показана большая эффективность и меньшая токсичность *Доксила* и *Даунозома*, эффективность которых считается одинаковой (*J Clin Oncol* 1996; 14:2353; *J Clin Oncol* 1998; 16:2445; *J Clin Oncol* 1998; 16:683).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Механизм избирательного поражения опухолевых клеток не изучен. Липосомы проникают в опухоль, где происходит постепенное высвобождение даунорубина.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Гранулоцитопения** и мукозит — наиболее распространенные токсические побочные эффекты; по этой причине на фоне лечения даунорубицином требуется регулярно контролировать показатели клинического анализа крови (*Clin Cancer Res* 2001; 7:3040).
- **Кардиотоксическое действие** — наиболее тяжелый побочный эффект. Проявляется преимущественно у пациентов, ранее получавших антрациклины, или у лиц, страдающих сердечными заболеваниями. Признаками кардиомиопатии служат снижение фракции выброса левого желудочка и типичные симптомы застойной сердечной недостаточности. Перед каждой инфузией препарата необходимо оценивать функцию сердца (анамнез и общий врачебный осмотр); фракцию выброса левого желудочка определяют после введения общей дозы 320 мг/м², затем 480 мг/м², и в дальнейшем после введения каждых 160 мг/м².
- **Триада** — *боль в спине, приливы крови и чувство сдавления в груди* — у 14% пациентов; обычно эти симптомы появляются в первые 5 мин после начала инфузии препарата, исчезают после прекращения инфузии и не появляются вновь при возобновлении инфузии с более низкой скоростью.
- **Прочие побочные эффекты:** алоpecia (облысение), синдром «кисть-стопа» (дерматит кистей и стоп с шелушащимися болезненными очагами), эритродизестезия.
 - Вводить препарат необходимо осторожно; попадание препарата в окружающие сосуд ткани приведет к некрозу.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Аддитивный эффект в отношении угнетения функции костного мозга при одновременном применении с зидовудином, ганцикловиром и пириметамином; следить за изменениями показателей клинического анализа крови.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Исследования на крысах показали наличие выраженного токсического действия на организм матери и плода; введение препарата приводило к внутриутробной смерти эмбрионов и возникновению пороков развития.

ddl — см. Диданозин (стр. 215)

ДЕЛАВИРДИН (Delavirdine, DLV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Ресквинтор* (Pfizer)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

ФОРМЫ ВЫПУСКА И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Формы выпуска:** таблетки 100 и 200 мг.
- **Режимы дозирования:** таблетки по 100 мг — 400 мг 3 раза в сутки, растворять в не менее чем 100 мл воды, чтобы получить суспензию. Таблетки по 200 мг — 400 мг 3 раза в сутки, растворять не нужно.

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать независимо от приема пищи.

АНТАЦИДЫ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДИДАНОЗИНА, СОДЕРЖАЩИЕ БУФЕРНЫЕ ВЕЩЕСТВА: между приемами должно проходить не менее 1 часа.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации отсутствуют; применять с осторожностью.

ПРЕИМУЩЕСТВА: практически отсутствуют. Некоторые нечасто встречающиеся мутации резистентности к ННИОТ повышают чувствительность вируса к делавирдину; клиническая значимость этого не установлена. Делавирдин повышает уровни некоторых ИП.

НЕДОСТАТКИ: ограниченные данные об эффективности; необходимость приема 3 раза в сутки; ограниченный опыт применения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Клиническое исследование 0071** продемонстрировало одинаковую эффективность делавирдина в комбинации с диданозином и монотерапии диданозином по восстановлению количества лимфоцитов CD4 и снижению вирусной нагрузки. В **исследовании ACTG 261** была показана одинаковая вирусологическая эффективность следующих трех режимов лечения: DLV/AZT, DLV/ddI и AZT/ddI. При анализе лечебного эффекта (as-treated) **протокола 0021-2** было установлено, что через 52 недели у 70% пациентов, получавших DLV/AZT/3TC, наблюдалось снижение вирусной нагрузки до уровня <400 копий/мл с одновременным повышением количества лимфоцитов CD4 на 49–135 мкл⁻¹. По противовирусной активности эта схема в значительно степени превосходила комбинации AZT/3TC и DLV/AZT. По результатам исследования по **протоколу 0073**, при применении комбинации DLV (600 мг 2 раза в сутки) + NFV (1250 мг 2 раза в сутки) + ddI ± d4T хороший вирусологический ответ сохранялся по прошествии 40 недель терапии. Клиническое исследование по **протоколу 0081** представляло собой пилотное исследование комбинации DLV/AZT/3TC/SQV, в котором сравнивалась эффективность различных доз делавирдина (600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки) и сакинавира (1400 мг 2 раза в сутки или 1000–1200 мг 3 раза в сутки). Наилучшие фармакокинетические и вирусологические показатели были у комбинации делавирдина 600 мг 2 раза в сутки и сакинавира 1400 мг 2 раза в сутки; через 24 недели уровень вирусной нагрузки снизился до <400 копий/мл у 83% из 24 пациентов, получавших эту комбинацию (VIII CROI, Чикаго, февраль 2001, тезисы 331).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 85%; принимать независимо от приема пищи. При приеме во время еды всасывание препарата снижается на 20%. Абсорбция снижается при приеме антацидов, содержащих буферные вещества форм диданозина, желудочной ахлоргидрии. Между приемом делавирдина и приемом препаратов, содержащих буферные вещества, и антацидов должно проходить не менее часа.
- **Распределение:** отношение концентраций в СМЖ и плазме = 0,02.
- **T_{1/2}:** 5,8 часа.

- **Выведение:** метаболизируется преимущественно в печени при участии системы цитохрома P450 (изофермент CYP3A4). Делавирдин ингибирует изофермент CYP3A4, а это означает, что он ингибирует собственный метаболизм, а также метаболизм индинавира, нелфинавира, ритонавира и саквинавира. Выводится с мочой (50%) и калом (44%). При почечной недостаточности применяются стандартные дозы.
- **Коррекция доз при печеночной и почечной недостаточности** не требуется, за исключением эмпирического снижения дозы при заболевании печени тяжелой степени.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Сыпь возникает примерно у 18% пациентов; в 4% случаев требуется отмена препарата. Сыпь, как правило, диффузная, макулопапулезная, красного цвета, локализуется преимущественно на верхней половине туловища и проксимальных отделах верхних конечностей. Сообщалось о развитии многоформной эритемы и синдроме Стивенса–Джонсона. Высыпания продолжаются в среднем 2 недели, и, как правило, не требуют снижения дозы или отмены препарата (после перерыва в лечении). Если сыпь сопровождается лихорадкой, поражением слизистых оболочек, развитием отеков или артралгиями, прием препарата необходимо немедленно прекратить. Повышение активности печеночных трансаминаз возникает реже и менее выражено по сравнению с терапией невирапином. Прочие побочные реакции — головная боль.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Ингибирует ферменты цитохрома P450. Нельзя применять одновременно с терфенадином (*Селда-ном*), рифампицином, рифабутином, симвастатином, ловастатином, производными алкалоидов спорыньи, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, алпразоламом, триазоламом, H₂-блокаторами, ингибиторами протонного насоса. Другие препараты, период полувыведения которых повышается или может повышаться при одновременном применении с делавирдином: кларитромицин, хинидин, амиодарон, бепридил, лидокаин, пропafenон, сиролимус, такролимус, циклоспорин, флекаинид, аторвастатин, варфарин, силденафил и другие препараты для лечения эректильной дисфункции; силденафил следует принимать в дозе, не превышающей 25 мг, с интервалом не менее 48 часов; варденафил следует принимать в дозе, не превышающей 2,5 мг, с интервалом не менее 24 часов. Уровень этинилэстрадиола снижается на 20%; необходимо рекомендовать перейти на другой метод контрацепции или использовать дополнительный метод предохранения от беременности. Уровни кетоконазола повышаются на 50%. При одновременном приеме с метадонном корректировать дозу делавирдина не требуется. Препараты, снижающие уровень делавирдина: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин. Всасывание делавирдина снижается при одновременном применении антацидов, содержащих буферные вещества форм диданозина (соблюдать не менее чем часовой интервал между приемами), H₂-блокаторов и ингибиторов протонного насоса.

Таблица 5.16. Комбинации делавирдина с ИП

Препарат	AUC	Режимы дозирования
Индинавир (IDV)	AUC IDV ↑ на >40% AUC DLV не изменяется	Индинавир, 600 мг каждые 8 часов Делавирдин, 400 мг 3 раза в сутки; данные ограничены
Ритонавир (RTV)	AUC RTV ↑ на 70% AUC DLV не изменяется	Нет данных; не рекомендуется
Саквинавир (SQV)	AUC SQV ↑ в 5 раз AUC DLV не изменяется	Исследования проводились только с <i>Фортоазой</i> . Не рекомендуется
Нелфинавир (NFV)	AUC NFV ↑ в 2 раза AUC DLV ↓ на 50%	Нелфинавир, 1250 мг 2 раза в сутки Делавирдин, 600 мг 2 раза в сутки (данные ограничены); не рекомендуется
Ампренавир (APV)	AUC APV ↑ на 125% AUC DLV ↓ на 60%	Не рекомендуется
Лопинавир/ Ритонавир (LPV/r)	AUC LPV ↑ на 8–134% AUC DLV не изменяется	Данные ограничены
Атазанавир (ATV)	Нет данных	Нет данных; не рекомендуется
Фосампренавир (FPV)	Нет данных	Нет данных; не рекомендуется
Типранавир (TPV)	Нет данных	Нет данных; не рекомендуется
Дарунавир (DRV)	Нет данных	Нет данных; не рекомендуется

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В исследованиях тератогенности на грызунах вызывал дефекты межжелудочковой перегородки; в исследованиях способности проникновения препарата через плаценту было выявлено, что соотношение концентраций в пуповинной крови и крови матери составляет 0,15. Делавирдин не рекомендуется применять во время беременности вследствие выявленного тератогенного эффекта в экспериментах на животных и отсутствия опыта применения у беременных женщин.

d4T — см. Ставудин (стр. 359)

ДЕЗИРЕЛ (Desyreel) — см. Тразодон (стр. 382)

ДИДАНОЗИН (Didanosine, ddl)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Видекс* и *Видекс ЕС* (Bristol-Myers Squibb) или генерическое

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

■ **Формы выпуска**

- Капсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (*Видекс ЕС**): 125, 200, 250 и 400 мг
- Порошки, содержащие буферные вещества: 100, 167 и 250 мг

■ Режимы дозирования

- Капсулы: для пациентов с массой тела <60 кг: 250 мг 1 раз в сутки; в комбинации с тенофовиром 200 мг 1 раз в сутки. Для пациентов с массой тела >60 кг: 400 мг 1 раз в сутки; с тенофовиром 250 мг 1 раз в сутки. См. «Предостережение». Порошок: принимать так же, как и капсулы.

* *Видеок ЕС*: выпускаются непатентованные препараты (генерики); этой форме, которая не уступает по эффективности формам с буферными веществами, часто отдается предпочтение вследствие лучшей переносимости, возможности приема 1 раз в сутки, отсутствия связанных с буферными веществами лекарственных взаимодействий (в том числе с атазанавиром и индинавиром) и побочных эффектов (диареи) (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:150).

Предостережение. ddI/TDF: тенофовир повышает внутриклеточные уровни диданозина, повышая риск развития токсических эффектов и недостаточного восстановления иммунной системы (т.е. отсутствия значимого прироста лимфоцитов CD4) (*AIDS* 2005; 19:1987). Этого можно избежать, если правильно скорректировать дозу диданозина, однако применение даже модифицированной дозы диданозина сопровождалось неприемлемо высокой частотой вирусологической неудачи, особенно в составе схем, содержащих ННИОТ (см. «Лекарственные взаимодействия») (*AIDS* 2005; 19:213; *Clin Infect Dis* 2005; 41:901). По этой причине клинические стандарты DHHS 2006 года и клинические стандарты IAS-USA 2006 года (*JAMA* 2006; 296:827) предписывают отказаться от применения комбинации ddI + TDF + ННИОТ. Европейское агентство по оценке лекарственных средств (European Agency for Evaluation of Medicinal Products) рекомендовало вообще отказаться от использования комбинации TDF/ddI (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/509403en.pdf>).

■ **СОЦ:** 359 долл. в месяц

ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПРИЕМА ПИЩИ. При приеме диданозина в капсулах, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, и в лекарственных формах, содержащих буферные вещества, во время еды, уровни препарата снижаются на 27% и 47% соответственно; необходимо принимать препарат более чем за 30 минут до или более чем через 2 часа после еды.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

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

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы.

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

ПРЕИМУЩЕСТВА: прием препарата один раз в сутки; обширный опыт применения; не оказывает селективного действия в отношении МРАТ; активен в отношении некоторых штаммов ВИЧ, резистентных к зидовудину и ставудину.

НЕДОСТАТКИ: необходимость принимать натошак; спектр побочных эффектов включает панкреатит, нейропатию и другие проявления нарушения функции митохондрий; ограничения на применение в комбинациях с тенофовиrom и ставудином; противопоказано применение с рибавирином. Ограниченный опыт применения в комбинациях, не включающих зидовудин и ставудин. Возможна перекрестная резистентность с тенофовиrom и абакавиrom.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Наиболее важные мутации резистентности — L74V и K65R. Мутация L74V вызывает перекрестную резистентность к абакавиру, K65R — перекрестную резистентность к абакавиру и тенофовиру. Чувствительность к диданозину снижается при накоплении нескольких МРАТ. Резистентность возникает при наличии трех и более мутаций из числа следующих: 41L, 67N, 210W, 215Y/F, 219Q/E. Мутация M184 вызывает клинически значимую резистентность только в комбинации с другими мутациями.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Эффективность диданозина в комбинациях с ламивудином, ставудином, эмтрицитабином и зидовудином изучалась во многих исследованиях.

- В клиническом исследовании **ACTG 384** проводилось сравнение комбинаций AZT/3TC и ddI/d4T, каждая комбинация назначалась в сочетании с нелфинавиром или эфавирензом (*N Engl J Med* 2003; 349:2293). При сравнении динамики вирусологических показателей 980 испытуемых (медиана продолжительности периода наблюдения составила 2,3 года) было выявлено явное превосходство схемы EFV/AZT/3TC по сравнению со схемами EFV/ddI/d4T, NFV/AZT/3TC и NFV/ddI/d4T. Токсические эффекты, ограничивающие применение схем АРТ, особенно периферическая нейропатия, были более выражены у пациентов, получавших ddI/d4T. Был сделан вывод, что диданозин не следует назначать в комбинации со ставудином, поскольку это и другие исследования выявили значимое повышение риска развития периферической нейропатии, лактацидоза и панкреатита у пациентов, получающих ddI/d4T (письмо-обращение компании Bristol-Myers Squibb к медицинским работникам от 5 января 2001 г.).
- В ходе клинического исследования **Jaguar** добавление диданозина к вирусологически неэффективной схеме АРТ (интенсификация диданозином) привело к медианному снижению вирусной нагрузки на 0,5 log₁₀ копий/мл через 4 недели (*J Infect Dis* 2005; 191:840). Степень снижения вирусной нагрузки коррелировала с количеством МРАТ: 0–1 МРАТ — снижение на 0,8–1,0 log₁₀ копий/мл; 2 МРАТ — снижение на 0,7 log₁₀ копий/мл; ≥3 МРАТ — отсутствие значимого вирусологического ответа. Наличие мутации L74V также служило прогностическим фактором отсутствия вирусологического ответа на лечение. В данном исследовании клинические пороговые коэффициенты резистентности определялись методом *PhenoSense*. У пациентов, у которых коэффициент резистентности (отношение IC₅₀ для исследуемого штамма ВИЧ к IC₅₀ дикого штамма ВИЧ) был ≤1,3, ответ на терапию после добавления к схеме диданозина был самым лучшим; при коэффициентах резистентности в диапазоне 1,3–2,2 ответ на терапию был средним; и у пациентов, у которых коэффициент резистентности был ≥2,2, ответ на терапию был минимальным (*J Infect Dis* 2005; 191:840).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** таблетки — 40%; порошки — 30%; прием пищи снижает биодоступность на 47% при приеме лекарственных форм, содержащих буферные вещества, и на 27% при приеме капсул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Все лекарственные формы следует принимать натощак.
- $T_{1/2}$: 1,5 часа.
- $T_{1/2}$: из клетки: 25–40 часов.
- **Проникновение в ЦНС:** концентрация в СМЖ составляет 20% от концентрации в плазме (соотношение концентраций в СМЖ и плазме крови = 0,16–0,19).
- **Выведение:** выводится почками; 50% препарата выделяется с мочой в неизменном виде. Почечная недостаточность — см. таблицу на стр. 216.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ. FDA предупреждает, что одновременное применение **диданозина с рибавирином** в 23 случаях привело к развитию панкреатита или лактацидоза; поэтому эту комбинацию следует назначать с осторожностью. **Тенофовир** повышает уровни диданозина; рекомендуется снизить дозу диданозина до 250 мг/сут (при массе тела >60 кг) или до 200 мг/сут (при массе тела <60 кг). Комбинация **ставудина и диданозина** противопоказана при беременности; по возможности, эту комбинацию вообще не следует назначать.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Панкреатит (предостережение FDA в черной рамке):** сообщалось о возникновении панкреатитов в 1–9% случаев (7–9% до начала применения ВААРТ и <1% в эпоху ВААРТ), 6% из которых закончились летальным исходом (*J Infect Dis* 1997; 175:255). Частота развития панкреатита зависит от дозы препарата. При появлении клинических симптомов панкреатита прием препарата необходимо прекратить. Факторы риска развития панкреатита, связанного с приемом диданозина, включают почечную недостаточность, злоупотребление алкоголем, патологическое ожирение, панкреатит в анамнезе, гипертриглицеридемию, желчекаменную болезнь, эндоскопическую ретроградную холецисто-панкреатографию (ЭРХПГ), а также одновременный прием ставудина, гидроксимочевины, аллопуринола или пентамидина.
- **Периферическая нейропатия:** клинические проявления — боли, нарушения чувствительности и (или) парестезии в конечностях. Развивается в 5–12% случаев; частота значительно повышается при одновременном применении диданозина со ставудином, гидроксимочевинной или обоими препаратами (*AIDS* 2000; 14:273). Обычно периферическая нейропатия развивается через 2–6 месяцев приема диданозина и может перейти в постоянную форму, инвалидизирующую больного, если, несмотря на симптомы, продолжать прием диданозина.
- **Расстройства ЖКТ:** часто возникают при назначении таблеток и порошков, содержащих буферные вещества. По этой причине более предпочтительно назначать кишечнорастворимые лекарственные формы диданозина, поскольку они реже вызывают побочные реакции со стороны ЖКТ. Альтернативой раствору диданозина, содержащего буферные вещества, служит порошок для применения у детей, который растворяется в 200 мл воды и смешивается с 200 мл суспензии *Миланта DS* или суспензии *Маалокс плюс* (повышенной активности), со-

державших вещество, снижающее газообразование в кишечнике (симетикон), с ароматом по выбору пациента. Конечная концентрация составляет 10 мг/мл, стандартная доза 25 мл.

- **Лекарственный гепатит** с повышением активности трансаминаз.
- **Прочие:** сыпь, угнетение кроветворения, гиперурикемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипомagneмизм, невриты зрительного нерва и изменения сетчатки.
- **Побочные реакции, свойственные всему классу препаратов:** лактацидоз и тяжелая гепатомегалия с жировой дистрофией печени, обусловленные токсическим действием препарата на митохондрии. Это осложнение может быть заподозрено у больных с повышенной утомляемостью, болями в животе, тошнотой, рвотой и одышкой. Лабораторное обследование выявляет повышение уровня сывороточного лактата (>2 ммоль/л), повышение активности КФК, АЛТ и (или) ЛДГ и снижение уровня бикарбонатов. На компьютерных томограммах и (или) в биоптате печени могут обнаруживаться изменения, характерные для жировой дистрофии печени. Это угрожающее жизни состояние, и применение НИОТ должно быть прекращено, если уровень сывороточного лактата превышает 2 ммоль/л при наличии типичных симптомов; в большинстве случаев уровень лактата превышает 5 ммоль/л. Наиболее часто данное состояние развивается на фоне приема комбинации диданозина и ставудина. Эту комбинацию препаратов применять не следует, особенно во время беременности (**предостережение FDA в черной рамке**), в связи с информацией о как минимум двух летальных исходах. Диданозин, предположительно, может вызывать липоатрофию, которая, скорее всего, является следствием токсического действия препарата на митохондрии.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Тенофовир:** при одновременном применении тенофовира и диданозина АУС диданозина увеличивается на 48–64% (*Curr Med Chem* 2006; 13:2789). Это взаимодействие наблюдается независимо от того, принимают препарат с пищей или натощак, в одно и то же время суток или с интервалом, а также от лекарственной формы диданозина — содержащей буферные вещества или в кишечнорастворимой оболочке. Это приводит к повышению риска развития побочных эффектов диданозина, в том числе лактацидоза и панкреатита. Рекомендуется корректировать дозу диданозина, чтобы предотвратить развитие токсических эффектов, однако среди пациентов, получавших диданозин в сниженной дозе, наблюдалась подозрительно высокая частота случаев неэффективности, особенно при применении схем терапии, содержащих НИОТ. Кроме того, вызывает беспокойство высокий риск закрепления мутации K65R и, вследствие этого, высокой частоты вирусологической неэффективности (*AIDS* 2005; 19:1695; *AIDS* 2005; 19:1183; *Antiviral Ther* 2005; 10:171). Также вызывает озабоченность несколько сообщений об отсутствии значимого прироста количества лимфоцитов CD4 при применении такой комбинации, когда не удавалось подобрать адекватную дозу препарата (*AIDS* 2005; 19:569; *AIDS* 2005; 19:1107; *AIDS* 2005; 19:695).
- **Лекарственные формы, содержащие буферные вещества:** препараты, для всасывания которых необходим нормальный уровень кислотности желудочного сока, например, индинавир, типранавир, делавирдин, атазанавир, нелфинавир, кетоконазол, тетрациклины и фтор-

хинолоны, следует принимать за 1–2 часа до или после приема лекарственных форм диданозина, содержащих буферные вещества. (Это ограничение не распространяется на фосампренавир, саквинавир, эфавиренз и невирапин, а также не относится к кишечнорастворимым лекарственным формам диданозина).

- **Препараты, вызывающие периферическую нейропатию**, одновременно с диданозином лучше не назначать или назначать с особой осторожностью. К таким препаратам относятся этамбутол, изониазид, винкристин, препараты золота, дисульфирам, цисплатин. Применение комбинации диданозина и ставудина противопоказано по причине ожидаемого высокого риска развития периферической нейропатии и панкреатита.
- **Атазанавир**: при одновременном применении с лекарственными формами диданозина, содержащими буферные вещества, AUC атазанавира уменьшается на 87%. При одновременном приеме атазанавира и ddI в кишечнорастворимой форме во время еды системная экспозиция диданозина уменьшается. Атазанавир и диданозин (в любой лекарственной форме) необходимо принимать в разное время. При приеме диданозина в лекарственной форме, содержащей буферные вещества, атазанавир следует принимать за 2 часа до или через 1 час после приема диданозина.
- **Типранавир**: между приемами типранавира и диданозина следует соблюдать двухчасовой интервал.
- **Метадон** снижает AUC диданозина на 41% (только при приеме лекарственных форм, содержащих буферные вещества); диданозин не влияет на концентрацию метадона (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:241). Следует перейти на прием капсул диданозина в кишечнорастворимой оболочке, чтобы устранить лекарственные взаимодействия с метадоном.
- **Аллопуринол** повышает концентрацию диданозина. Не рекомендуется применять одновременно.
- **Ганцикловир** при пероральном применении повышает AUC диданозина на 100%, если он принимается вместе с диданозином или через два часа после приема диданозина. Необходимо отслеживать возможные токсические эффекты диданозина и, возможно, уменьшить дозу диданозина.
- **Рибавирин** повышает внутриклеточный уровень диданозина трифосфата и может вызвать тяжелые побочные эффекты; не назначать эти препараты одновременно (*Antiviral Ther* 2004; 9:133).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. В исследованиях тератогенности и канцерогенности у грызунов не было выявлено никаких побочных реакций в течение всей жизни; исследования проникновения препарата через плаценту у людей выявили, что соотношение концентраций в пуповинной крови и крови матери составляет 0,5; контролируемые исследования с участием беременных женщин не проводились. Фармакокинетика препарата во время беременности не изменяется (*J Infect Dis* 1999; 180:1536). Применение диданозина во время беременности, по-видимому, безопасно; DHHS (клинические стандарты от 7 июля 2006 года, стр. 41) рекомендует назначать диданозин в качестве альтернативы AZT/ЗТС. Комбинацию диданозина и ставудина не следует назначать во время беременности в связи с высоким риском развития лактацидоза с жировой дистрофией печени (*Sex Transm Infect* 2002; 78:58).

ДИФЛЮКАН (Diflucan) — см. Флуконазол (стр. 251)

ДОКСИЦИКЛИН (Doxycycline)

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

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 50 мг, таблетки 100 мг — 1,23 долл., 100 мг для в/в введения — 14,80 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: тетрациклин

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: 100 мг внутрь 2 раза в сутки.

- ***S. trachomatis*:** 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней.
- **Бациллярный ангиоматоз:** 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение не менее 3 месяцев; при рецидивирующем течении — пожизненная терапия.
- **Сифилис (первичный, вторичный, ранний латентный) у пациентов, которым противопоказан пенициллин:** 100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней + тщательное наблюдение.
- **Инфекции дыхательных путей (синусит, пневмония, отит):** 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 93%. Связывается с поливалентными катионами (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Al^{3+} и т. д.), поэтому не следует принимать одновременно с молоком, минеральными добавками, слабительными средствами, а также антацидами, содержащими соли металлов.
- **$T_{1/2}$:** 18 часов.
- **Выведение:** выводится с калом в виде неактивного хелатного соединения, независимо от функции почек и печени.
- **Коррекция доз в связи с почечной или печеночной недостаточностью** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ: расстройства ЖКТ (10% случаев; дозозависимый побочный эффект; уменьшается при приеме во время еды), диарея; препарат откладывается в развивающихся зубах — противопоказан со второго триместра беременности до родов и детям младше 8 лет (Комитет по лекарственным средствам, Американская академия педиатрии [Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics]); фоточувствительность (солнечный ожог при небольшой дозе воздействия солнечных лучей); кандидозный вагинит; «черный язык»; сыпь; раздражение пищевода.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: комплексообразование с катионами приводит к уменьшению всасывания в ЖКТ; карбамазепин (*Теგრетол*), циметидин, фенитоин, барбитураты уменьшают период полувыведения доксициклина; может нарушать действие оральных контрацептивов; усиливает действие гипогликемических средств, дигоксина и препаратов лития.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Применение у беременных и младенцев может вызывать запаздывание развития скелета и роста костей; тетрациклины, накапливающиеся в дентине и эмали развивающихся зубов, вызывают гипоплазию и желто-коричневое окрашивание эмали. Не следует назначать тетрациклины беременным и детям до 8 лет, если ожидаемая польза не оправдывает указанный риск.

ДРОНАБИНОЛ (Dronabinol)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Маринол (Unimed Pharmaceuticals)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: желатиновые капсулы: 2,5 мг по 6,00 долл., 5 мг по 12,50 долл., 10 мг по 22,95 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: психоактивный компонент марихуаны

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: анорексия, связанная с потерей веса (в больших дозах применяют также в качестве противорвотного средства у онкологических больных). В двух контролируемых клинических исследованиях длительная терапия дронабинолом приводила к значительному улучшению аппетита, однако при этом прибавка веса была незначительной (*J Pain Sympt Manage* 1995; 10:89; *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13:305) и преимущественно за счет жировой ткани (*J Pain Symptom Manage* 1997; 14:7; *AIDS* 1992; 6:127). Ввиду результатов этих исследований, федеральные стандарты по лечебному питанию ВИЧ-инфицированных (США) содержат рекомендацию не применять дронабинол для лечения истощения при ВИЧ-инфекции (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S69).

- 2,5 мг 2 раза в сутки (перед обедом и перед ужином).
- Симптомы со стороны ЦНС (дозозависимые; эйфория, спутанность сознания, головокружение, сонливость) обычно проходят на 1–3 день приема препарата. Если эти симптомы сильно выражены или сохраняются дольше, необходимо уменьшить дозу до 2,5 мг в сутки (прием перед ужином) и (или) принимать препарат перед сном.
- В случае приемлемой переносимости препарата и необходимости усиления терапевтического эффекта дозу увеличивают до 5 мг 2 раза в сутки.
- Иногда необходим прием препарата в дозе 10 мг 2 раза в сутки, особенно для купирования тошноты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 90–95%.
- $T_{1/2}$: 25–36 часов.
- **Выведение:** подвергается метаболизму в печени «при первом прохождении» и выводится с желчью; 10–15% выводится с мочой.
- **Биологическое действие после приема дозы препарата**
 - Начало действия через 0,5–1 час, пик — через 24 часа.
 - Продолжительность психоактивного эффекта — 4–6 часов; влияние на аппетит: ≥ 24 часов.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ (дозозависимые)

- У 3–10% пациентов: со стороны ЦНС — подъем настроения (эйфория), сонливость, головокружение, паранойя; расстройства ЖКТ, тревога, эмоциональная лабильность, спутанность сознания.
- Низкие дозы (10–20 мг/сут) переносятся хорошо; доза 30 мг/сут переносится плохо. Препарат оказывает минимальное влияние на когнитивную функцию (*Psychopharmacology* 2005; 181:170).
- Прочие: деперсонализация, спутанность сознания, нарушения зрения, центральные симпатомиметические эффекты, гипотензия, ощущение сердцебиения, вазодилатация, тахикардия и астенция.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: симпатомиметические препараты (амфетамины, кокаин) усиливают артериальную гипертензию и тахикардию; антихолинергические средства (атропин, скополамин), амитриптилин, амоксапин и другие трициклические антидепрессанты усиливают тахикардию, сонливость. Препарат не влияет на концентрации ИП (*Ann Intern Med* 2003; 139:258)

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ: дронабинол является психоактивным веществом, содержащимся в *Cannabis sativa* (марихуане).

- **Категория II (CII):** возможно злоупотребление (см. стр. 159). Назначают с осторожностью пациентам с психическими заболеваниями (манией, депрессией, шизофренией), с нарушениями функции сердца (артериальной гипотензией) и пожилым пациентам. Особую осторожность следует соблюдать при лечении дронабинолом пациентов, одновременно получающих седативные и (или) снотворные препараты, а также пациентов, злоупотреблявших или злоупотребляющих в настоящее время психоактивными веществами.
- **Пациентов следует предупреждать о том, что:**
 - При одновременном приеме с алкоголем, бензодиазепинами, барбитуратами происходит угнетение ЦНС.
 - Нельзя управлять автомобилем и другой техникой, пока не будет уверенности в безопасности и переносимости препарата.
 - На фоне приема препарата возможны изменения настроения и поведения.
 - Прием во время еды увеличивает AUC препарата на 28%. Не рекомендуется принимать пищу, содержащую более 40–60 граммов жира, особенно в первые 2–4 недели приема, когда наблюдается наиболее выраженное влияние препарата на ЦНС.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ЭФАВИРЕНЗ (Efavirenz, EFV)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Сустива* (Bristol-Myers Squibb), *Стокрин* (Merck)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** капсулы по 50, 100 и 200 мг; таблетки 600 мг. Комбинированный препарат: *Атрипла* (EFV/TDF/FTC, 600/300/200 мг).
- **Режимы дозирования:** 600 мг 1 раз в сутки, рекомендуется принимать натощак (особенно в первые 2–3 недели приема). *Атрипла*: 1 таблетка в сутки, рекомендуется принимать натощак.
- **СОЦ:** 519,40 долл. в месяц; *Сустива* — 519,40 долл. в месяц; *Атрипла* — 1438,60 долл. в месяц.

ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПРИЕМА ПИЩИ. Принимать натощак или с маложирной пищей. Прием одновременно с пищей увеличивает AUC на 20%, а максимальную концентрацию на 40–50%, что может увеличить вероятность развития и интенсивность побочных эффектов. Рекомендуется принимать препарат натощак; эту рекомендацию наиболее важно соблюдать в первые недели терапии, когда побочные эффекты со стороны ЦНС наиболее выражены.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации отсутствуют; применять с осторожностью.

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Схемы ВААРТ с эфавирензом являются схемами выбора для ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов, у которых исключена возможность наступления беременности (см. стр. 133). Стандартная доза составляет 600 мг/сут; обычно комбинируется с двумя НИОТ; препарат принимают вечером для уменьшения побочных эффектов со стороны ЦНС, которые часто развиваются в первые 2–3 недели приема препарата. Пациентов следует предупреждать о побочных эффектах со стороны ЦНС, а также о том, что на фоне приема препарата может появиться сыпь. Рекомендации по отмене содержащих эфавиренз схем ВААРТ приведены на стр. 104.

- **Время приема:** эфавиренз обычно принимают вечером, чтобы основные побочные эффекты со стороны ЦНС развивались во время сна и проходили незамеченными для пациента. Однако некоторым пациентам лучше принимать эфавиренз утром, если вечерний прием препарата приводит к расстройствам сна. Прием эфавиренза утром не влияет на безопасность и эффективность препарата (III конференция IAS, Рио-де-Жанейро, 2005 г., тезисы WePe 12.3 C03).

ПРЕИМУЩЕСТВА: схемы ВААРТ с эфавирензом были более эффективны или сопоставимы по эффективности при сравнении со всеми схемами

АРТ для начальной терапии в ходе различных клинических исследований; противовирусная активность схем с эфавирензом сохранялась в течение пятилетнего периода наблюдения за пациентами; прием препарата один раз в сутки; длительный период выведения позволяет несколько снизить жесткость требований к соблюдению режима терапии; небольшое количество таблеток для приема в сутки; минимальная зависимость от приема и состава пищи; наличие включающего эфавиренз комбинированного препарата для «тройной терапии», который следует принимать по одной таблетке в сутки.

НЕДОСТАТКИ: высокая частота побочных эффектов со стороны ЦНС в течение первых 2–3 недель приема препарата; для возникновения резистентности высокого уровня ко всем ННИОТ достаточно одной точечной мутации; наличие резистентности к ННИОТ не влияет на жизнеспособность вируса; возможно тератогенное действие на плод при применении в первом триместре беременности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 5.17. Сравнительные исследования схем ВААРТ с эфавирензом у пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	N	Продолж. (неделя)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–400 копий/мл
DuPont006 (<i>N Engl J Med</i> 1999; 341:1865)	EFV/AZT/3TC	154	48	64%*	70%
	IDV/AZT/3TC	148		43%	48%
	IDV/EFV	148		47%	53%
ACTG 384 (<i>N Engl J Med</i> 2003; 349:2293)	EFV/3TC/AZT	155	48		88%*
	EFV/ddI/d4T	155			63%
	NFV/3TC/AZT	155			67%
	NFV/ddI/d4T	155			68%
	NFV/EFV/3TC/AZT	182			84%
	NFV/EFV/ddI/d4T	178			81%
Gilead 903 (<i>JAMA</i> 2004; 292:191)	EFV/TDF/3TC	299	48	78%	82%
	EFV/d4T/3TC	301		74%	78%
CLASS (XIV Междуна- родная конференция по СПИДу, июль 2004 г., тезисы TuOrB1189)	APV/r /3TC/ABC	96	48	59%	75%
	d4T/3TC/ABC	98		60%	81%
	EFV/3TC/ABC	97		72%	80%
2NN (<i>Lancet</i> 2004; 363:180)	EFV/3TC/d4T	400	48	70%	—
	NVP/3TC/d4T	387		65%	—

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

Таблица 5.17. Сравнительные исследования схем ВААПТ с эфавирензом у пациентов, ранее не получавших АРТ (продолжение)

Исследование	Схема	N	Продолж. (неделя)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–400 копий/мл
Gilead FTC 301A (JAMA 2004; 292:180)	EFV/FTC/ddI	286	60	78%*	81%
	EFV/d4T/ddI	285		59%	68%
INITIO (XII CROI февраль 2005 г., тезисы 165 LB)	EFV/ddI/d4T	288	192	74%*	—
	NFV/ddI/d4T	805		62%	—
	EFV/NFV/ddI/d4T	280		62%	—
ACTG 5095 (N Engl J Med 2004; 350:1850)	EFV/3TC/AZT ± ABC	765	32	83%*	89%
	AZT/3TC/ABC	382		61%	74%
BMS 034 (J Acquir Immun Defic Syndr 2004; 36:1011)	ATV/AZT/3TC	286	98	32%**	70%
	EFV/AZT/3TC	280		37%	64%
GS 934 (N Engl J Med 2006; 354:251)	TDF/FTC/EFV	255	48	77%*	81%*
	AZT/3TC/EFV	254		68%	70%
ESS 30009 (J Infect Dis 2005; 192:1921)	ABC/3TC/TDF	102	12 [†]		†
	ABC/3TC/EFV	169	48	71%	75%
CNA 30024 (Clin Infect Dis 2004; 39:1038)	EFV/AZT/3TC	325	48	69%	71%
	EFV/ABC/3TC	324		70%	74%
EFV 30021 (Clin Infect Dis 2004; 39:411)	EFV + AZT/3TC 2 p/сут	378	48	63%	65%
	EFV + AZT/3TC 1 p/сут	276		61%	67%
CNA 30021 (J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 38:417)	EFV/ABC + 3TC 2 p/сут	386	48	68%	—
	EFV/ABC +3TC 1 p/сут	384		66%	—
ACTG 5142 (XVI IAC, 2006, тезисы THLB 0204)	LPV/r/3TC/(d4T или AZT)	250	96	77%	86%
	EFV/3TC/(d4T или AZT)	253		89%*	93%
	LPV/r (533/133 мг 2 p/сут) /EFV	253		83%	92%

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

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

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

- **Продолжительность антиретровирусного эффекта:** по данным ретроспективного анализа данных 3565 пациентов, получавших различные схемы ВААПТ, было установлено, что схемы с эфавирензом чаще всего обеспечивали продолжительную супрессию репликации ВИЧ (*J Infect Dis* 2005; 192:1387).
- **Сравнение с невирапином.** В ходе клинического исследования 2NN 1147 ранее не получавших лечения пациентов были рандомизированы в четыре группы: EFV, NVP 1 раз в сутки, NVP 2 раза в сутки и

EFV/NVP. Помимо перечисленных препаратов, все участники исследования получали ЗТЦ/d4Т. По результатам ИТТ-анализа доли пациентов с вирусной нагрузкой <50 копий/мл через 48 недель от начала терапии были следующими: EFV — 70%, NVP 2 раза в сутки — 65,4%, NVP 1 раз в сутки — 70% и NVP/EFV — 62,7%. EFV и NVP были сравнимы по эффективности, однако с применением критериев FDA не удалось доказать, что невирапин не менее эффективен, чем эфавиренз (*Lancet* 2004; 363:1253). Статистически значимые различия были зарегистрированы только при сравнении показателей групп, получавших EFV и EFV/NVP. Медиана увеличения количества лимфоцитов CD4 во всех четырех группах составила 150–170 мкл^{-1} . Терапия невирапином стала причиной смерти двух пациентов.

- В клиническом исследовании **ACTG 364** участвовали 195 пациентов, у которых были неэффективны схемы лечения, содержащие только препараты класса НИОТ, и которые не получали ранее ИП и ННИОТ. Участники исследования получали один-два НИОТ в сочетании с NFV, EFV или NFV/EFV. Данные, полученные через 40–48 недель терапии, продемонстрировали снижение вирусной нагрузки до <50 копий/мл у 22%, 44% и 67% пациентов соответственно. Преимущество эфавиренза по сравнению с нелфинавиром было статистически значимым (*N Engl J Med* 2001; 345:398).
- **HIV-NAT 009.** Открытое клиническое исследование EFV (600 мг 1 раз в сутки)/IDV (800 мг 2 раза в сутки)/RTV (100 мг 2 раза в сутки) проводилось с участием 61 пациента, у которого была зарегистрирована вирусологическая неэффективность схемы терапии, содержащей только препараты класса НИОТ (X CROI, Бостон, Массачусетс, 2003 г., тезисы 566). Через 48 недель у 53 пациентов (87%) вирусная нагрузка была <50 копий/мл, медиана снижения вирусной нагрузки была $-2,3 \log_{10}$ копий/мл, а медиана прироста количества лимфоцитов CD4 — 116 мкл^{-1} .
- **Исследования замены схемы терапии**
 - В исследовании **DMP 049** участвовали пациенты, получавшие ИП-содержащие схемы с хорошим вирусологическим эффектом (вирусная нагрузка <50 копий/мл). Участники были рандомизированы на две группы, одна из которых продолжала принимать прежнюю схему с ИП, а участников второй группы перевели на схему, содержащую эфавиренз (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29[suppl 1]: S19). Через 48 недель терапии вирусная нагрузка <50 копий/мл была выявлена у 97% пациентов, получавших эфавиренз, и у 85% пациентов, продолжавших прием ИП.
 - **ALIZE – ANRS 099** — рандомизированное клиническое исследование, в котором изучались последствия перехода с ИП-содержащей схемы BAAPТ на схему EFV/FTC/ddl с приемом препаратов 1 раз в сутки для пациентов с хорошим вирусологическим ответом на терапию. Показатели вирусной нагрузки, измеренные через 12 месяцев, были сравнимы у всех 335 участников данного исследования (и тех, кто перешел на новую схему терапии, и тех, кто продолжал получать старую схему) (*J Infect Dis* 2005; 191:830).
 - В исследовании **A5116** изучались относительные преимущества упрощенной комбинации LPV/r (533/133 мг 2 раза в сутки) + EFV 600 мг 1 раз в сутки по сравнению со схемой EFV + 2 НИОТ. В исследовании участвовали 236 пациентов, у которых ранее был достигнут вирусологический ответ на фоне приема ННИОТ- или ИП-содержащих схем BAAPТ. Схема EFV + 2 НИОТ более эффективно снижала ви-

русную нагрузку и отличалась лучшей переносимостью (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 162).

- **Другие исследования замены схемы терапии.** Были проведены многочисленные исследования, в которых изучалась проблема липодистрофии, возникающей при лечении ИП-содержащими схемами ВААРТ; с помощью этих исследований пытались сравнить последствия перехода на схему ВААРТ с эфавирензом и продолжения приема исходной ИП-содержащей схемы. При анализе данных, полученных в 14 таких исследованиях с участием в общей сложности 910 пациентов (*Topics HIV Med* 2002; 10:47), было обнаружено, что после перехода на схему с эфавирензом только у 6 пациентов терапия была неэффективной. Уровни триглицеридов и холестерина менялись в различной степени; обратное перераспределение жира наблюдалось крайне редко (см. таблицу 4.25, стр. 125). Согласно результатам одного исследования, применение правастатина было более эффективным для лечения гиперлипидемии, чем замена ИП-содержащей схемы на схему с эфавирензом или невирапином (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 859).
- **Схемы без НИОТ.** Наиболее интенсивно изучалась комбинация LPV/r (533/133 мг 2 раза в сутки + EFV (600 мг/сут) в исследовании ACTG по протоколу 5142 (см. таблицу 5.17). По результатам анализа данных всех пациентов, включенных в исследование, в зависимости от исходно назначенного лечения («intent-to-treat» (ITT) анализа), у 83% пациентов, получавших LPV/r/EFV, через 96 недель вирусная нагрузка была менее 50 копий/мл. Рекомендации по коррекции режима дозирования таблетированной формы не были разработаны, поскольку в этих исследованиях применялись капсулы LPV/r (533/133 мг 2 раза в сутки) (*Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:350). Что касается таблетированной формы, то чаще всего рекомендуется назначать 6 таблеток в сутки (600/150 мг 2 раза в сутки), если ВИЧ резистентен к ИП, и стандартную дозу (4 таблетки в сутки), если резистентность к ИП отсутствует. Примерами других содержащих EFV схем АРТ без НИОТ служат EFV/FPV/RTV (600/1400/300 мг/сут) и EFV/FPV/RTV (600/700/100 мг 2 раза в сутки). Эфавиренз сложно комбинировать с атазанавиром, поскольку эфавиренз уменьшает АУС атазанавира на 74% (если ATV не усилён ритонавиром) и не установлен правильный режим дозирования препаратов в этой комбинации. В большинстве случаев применяется EFV (600 мг) + ATV/r (300/100 мг) 1 раз в сутки.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Наиболее часто возникает мутация K103N, обеспечивающая резистентность высокого уровня к эфавирензу, а также к невирапину и делавирдину. Эта мутация не снижает жизнеспособность (в том числе репликативную способность) ВИЧ. Если у ВИЧ обнаруживается резистентность к ННИОТ, терапию эфавирензом следует прекратить. Продолжение приема эфавиренза на фоне недостаточного вирусологического ответа с большой вероятностью приведет к увеличению количества мутаций резистентности к ННИОТ, что, возможно, снизит эффективность этравирина и других ННИОТ, находящихся на стадии разработки. Кроме того, к основным мутациям, снижающим чувствительность ВИЧ к ННИОТ, относятся следующие мутации гена обратной транскриптазы: 181C/I, 188L, 190S/A, 225N. Мутация 181C/I не закрепляется под воздействием EFV, однако эта мутация играет роль в формировании резистентности к EFV низкого уровня. Данные о клинической эффективности эфавиренза при наличии у ВИЧ этой мутации ограничены.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность при приеме внутрь:** не установлена. Жирная пища увеличивает всасывание препарата на 39% при приеме капсул и на 79% при приеме таблеток, поэтому пациентам, у которых повышен риск побочных эффектов со стороны ЦНС, от потребления жирной пищи необходимо отказаться. Концентрации препарата в сыворотке крови варьируют в широких пределах по неясным причинам (*AIDS* 2001; 15:71), и этим частично объясняются значительные различия в уровне вирусологического ответа на терапию (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:979).
- **T_{1/2}:** 36–100 часов (XI CROI, Сан-Франциско, 2004 г., тезисы 131)
- **Распределение:** препарат интенсивно связывается с белками крови (>99%). Концентрация в СМЖ составляет 0,25–1,2% от концентрации в плазме крови, что превышает IC₉₅ для ВИЧ дикого типа (*J Infect Dis* 1999; 180:862). Вирусологическая неэффективность коррелирует с уровнем <1,1 мг/л (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 80).
- **Выведение:** метаболизируется системой цитохрома P450, преимущественно при участии изофермента CYP2B6 и в меньшей степени с участием CYP3A4. Исследования полиморфизмов в кодоне 516 гена, кодирующего CYP2B6, выявили значимые различия, которые коррелировали с длительностью периода полувыведения, величинами концентраций и выраженностью токсического действия на ЦНС (*Clin Infect Dis* 2006; 42:401). В зависимости от этих генетических различий, медиана периода полувыведения EFV колеблется в диапазоне 23–48 часов. Длительность периода сохранения терапевтических концентраций (>46 нг/мл) варьировала от 5,8 до 14 дней, при этом в 5–29% случаев терапевтические концентрации препарата сохранялись в течение более 21 дня. Более длительные периоды полувыведения и более высокие концентрации препарата чаще наблюдаются у афроамериканцев (*Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:130). Такие существенные различия концентраций EFV, выявленные в ходе этих исследований, могут затруднять отмену препарата и коррелируют с частотой и интенсивностью психических отклонений, вызванных побочным действием препарата.
- **Коррекция дозы в связи с почечной или печеночной недостаточностью:** не требуется (*AIDS* 2000; 14:618; *AIDS* 2000; 14:1062). При печеночной недостаточности рекомендуется чаще осматривать пациента и определять показатели функции печени.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

- **Сыпь**, как правило, кореподобная, возникает у 15–27% пациентов и не является основанием для прекращения приема препарата. Более серьезным осложнением, требующим отмены препарата, является поражение кожи с образованием пузырей и отслоением эпидермиса, которое возникает у 1–2% пациентов, а также синдром Стивенса–Джонсона, который развивается у 1 из 2200 получающих эфавиренз. Медиана появления сыпи составляет 11 дней, длительность высыпаний при продолжении приема препарата — 14 дней. Частота, с которой кожная сыпь становится причиной прекращения приема эфавиренза, составляет 1,7%; аналогичный показатель составляет 7% для невирина и 4,3% для делавирдина.

- Побочные реакции со стороны **ЦНС** развиваются почти у 52% пациентов, однако количество случаев с достаточно серьезными побочными реакциями, требующими отмены препарата, составляет лишь 2–5%. Симптомы появляются уже в первый день терапии и обычно проходят через 2–4 недели приема препарата. К ним относятся спутанность сознания, патологическое мышление, ослабление концентрации внимания, деперсонализацию, необычные сны и головокружение. Прочие побочные реакции включают сонливость, бессонницу, амнезию, галлюцинации и эйфорию. Пациенты должны быть предупреждены об этих побочных эффектах до начала терапии; им следует также сообщить о том, что эти симптомы пройдут при продолжении приема препарата и что они редко продолжаются дольше 2–4 недель. В течение нескольких первых недель препарат рекомендуют принимать вечером натощак, поскольку богатая жирами пища значительно (иногда на 80%) увеличивает всасывание препарата. Это уменьшает выраженность побочных реакций, однако не устраняет их полностью из-за длительного периода полувыведения эфавиренза. При приеме алкоголя или других психоактивных веществ на фоне приема эфавиренза возможен аддитивный психотропный эффект. Пациентов следует предупредить о необходимости воздерживаться от управления автомобилем и других потенциально опасных видов деятельности в случае появления перечисленных выше симптомов. Два исследования, в которых интенсивно изучалось влияние эфавиренза на нейрокогнитивную функцию пациентов, не выявили увеличения частоты тяжелых психических отклонений у пациентов, получавших этот препарат (*Ann Intern Med* 2005; 143:714; *Clin Infect Dis* 2006; 42:1790).
- **Психические отклонения:** у пациентов, получавших эфавиренз, развивались тяжелые психические заболевания, в том числе депрессия у 2,4% пациентов (письмо-обращение компании Bristol-Myers Squibb к медицинским работникам, март 2005 г.).
- **Гиперлипидемия.** Исследование D:A:D показало, что при приеме эфавиренза повышаются уровни триглицеридов и общего холестерина; нарушения липидного баланса при приеме эфавиренза были выражены в большей степени, чем при приеме невирапина (*J Infect Dis* 2004; 189:1056). В ходе одного исследования, в котором участвовали 636 пациентов, не было выявлено значимых различий при сравнении показателей липидного баланса в группах, получавших ВААПТ с индинавиром и ВААПТ с эфавирензом (*HIV Clin Trials* 2003; 4:29).
- **Ложноположительный результат анализа мочи на каннабиноиды (марихуану)** получают исключительно при скрининговом обследовании с помощью диагностического набора *CEDIA DAU Multilevel THC* от компании Microgenics.
- **Повышение активности трансаминаз:** у 2–8% пациентов наблюдается повышение активности трансаминаз до значений, в 5 раз превышающих верхнюю границу нормы (*Hepatology* 2002; 35:182; *HIV Clin Trials* 2003; 4:115). Частота этого побочного эффекта возрастает при гепатите С или при одновременном применении гепатотоксических лекарственных средств. Гепатотоксические свойства препарата проявляются реже и менее выражены, чем у невирапина — в одном исследовании с участием 298 пациентов гепатотоксичность 3–4 степени тяжести наблюдалась у 12% пациентов, получавших невирапин, и у 4% пациентов, получавших эфавиренз (*HIV Clin Trials* 2003; 4:115). Механизм гепатотоксичности неизвестен. Эфавиренз рекомендуется отменить, если разви-

вается лекарственный гепатит с клиническими проявлениями (нечасто), если поражение печени расценивается как проявление реакции гиперчувствительности, а также при повышении активности трансаминаз до значений, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 10 раз, при отсутствии других причин такого повышения (степень тяжести побочного эффекта — IV) (*Clin Liver Dis* 2003; 7:475). В некоторых руководствах содержится рекомендация отменять эфавиренз при повышении активности трансаминаз до значений, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 5 раз.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Эфавиренз как индуцирует, так и, в меньшей степени, ингибирует активность изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 в экспериментах *in vitro*. В большинстве фармакокинетических исследований наблюдалась индукция этого изофермента.

НЕЛЬЗЯ ПРИМЕНЯТЬ ОДНОВРЕМЕННО с астемизолом, терфенадином, мидазолом, триазолом, цизапридом, производными алкалоидов спорыньи, препаратами зверобоя и вориконазолом.

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ, ВСТУПАЮЩИЕ В КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЭФАВИРЕНЗОМ. Эфавиренз нельзя применять одновременно с **астемизолом, терфенадином, цизапридом, мидазолом, триазолом, производными алкалоидов спорыньи и препаратами зверобоя.** Эфавиренз может снижать концентрации **фенобарбитала, фенитоина и карбамазепина;** необходимо регулярно определять концентрацию противосудорожных препаратов (терапевтический мониторинг). **Рифампицин** снижает уровень эфавиренза на 25%; при этом уровень самого рифампицина не меняется; использовать стандартные дозы рифампицина и увеличить дозу эфавиренза до 800 мг 1 раз в сутки. **Рифабутин** не влияет на уровень эфавиренза, но эфавиренз снижает уровень рифабутина на 35%; при одновременном применении рекомендуемая доза рифабутина составляет 450–600 мг/сут или 600 мг 3 раза в неделю, эфавиренз назначают в стандартной дозе (*MMWR* 2002; 51[RR-7]:48). Эфавиренз повышает уровень **этинилэстрадиола** на 37%; последствия этого неясны, однако рекомендуется применять дополнительный метод контрацепции. Эфавиренз снижает уровень **метадона** на 52%; следует постепенно повышать дозу метадона, чтобы предотвратить развитие синдрома отмены опиатов. Эфавиренз снижает уровень **бупренорфина**, но тем не менее его применение может быть более оправдано у пациентов с зависимостью от опиатов, чем применение метадона, поскольку признаков синдрома отмены на фоне приема бупренорфина не наблюдалось (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 653). Эфавиренз уменьшает AUC **симвастатина** на 58%, AUC **аторвастатина** на 43%, а AUC **правастатина** на 40%. По этой причине может потребоваться увеличение дозы статина, но без превышения максимальной терапевтической дозы (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:307). Предпочтительно назначать **аторвастатин, правастатин, розувастатин** или **флувастатин.** При одновременном приеме с **варфарином** необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение. При одновременном приеме с **кларитромицином** в 46% случаев появляется сыпь, а уровень кларитромицина в крови снижается на 39%; возможно, предпочтительнее назначить **азитромицин.** Взаимодействие эфавиренза с ИП и рекомендуемые

дозы препаратов при одновременном приеме приведены в таблице 5.18 ниже.

Таблица 5.18. Взаимодействия эфавиренза с ИП и рекомендуемые дозы препаратов при одновременном приеме

ИП	AUC ИП	AUC эфавиренза	Рекомендуемые режимы дозирования
IDV	↓ на 31%	Не измен.	IDV 1000 мг каждые 8 часов + EFV 600 мг перед сном <i>или</i> IDV 800 мг 2 p/сут + RTV 200 мг 2 p/сут + EFV 600 мг 1 p/сут
NFV	↑ на 20%	Не измен.	NFV 1250 мг 2 p/сут + EFV 600 мг перед сном
SQV	↓ на 62%	↓ на 12%	Возможно, SQV/RTV 1000/100 мг 2 p/сут
SQV/RTV	Не измен.	Не измен.	Стандартные дозы; не рекомендуется режим приема 1 раз в сутки
LPV/r	↓ на 40%	Не измен.	LPV/r 600/150 мг (3 таб.) 2 p/сут + EFV 600 мг перед сном
ATV	↓ на 74%	Не измен.	ATV 300 мг 1 p/сут + RTV 100 мг 1 раз в сутки + EFV 600 мг 1 раз в сутки; не рекомендуется применять ATV, не усиленный ритонавиром
FPV	Не измен.	Не измен.	FPV 700 мг 2 p/сут + RTV 100 мг 2 p/сут + EFV 600 мг перед сном <i>или</i> FPV 1400 мг 1 p/сут + RTV 300 мг 1 p/сут + EFV 600 мг 1 раз в сутки
TPV	Не измен.	Не измен.	TPV 500 мг/RTV 200 мг 2 p/сут + EFV 600 мг перед сном
DRV	↓ на 13%	↑ на 21%	Данные ограничены; стандартные дозы обоих препаратов

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. У 3 из 20 беременных обезьян сунопотлус прием препарата привел к возникновению пороков развития у плода (анэнцефалии, анофтальмии и микрофтальмии). Зарегистрировано четыре случая рождения детей с дефектом нервной трубки у матерей, получавших эфавиренз в первом триместре беременности; в том числе трое детей родились с менингомиелоцеле, и у одного ребенка был синдром Денди-Уолкера (письмо-обращение компании Bristol-Myers Squibb к медицинским работникам, март 2005 г.). По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности (по январь 2006 года), пороки развития наблюдались у 6 из 244 детей, матери которых получали эфавиренз в первом триместре беременности. Ни у кого из них не было дефектов нервной трубки. Также пороки развития были обнаружены у одного из 15 детей, родившихся у матерей, получавших эфавиренз во втором и (или) третьем триместрах беременности. Эфавиренз нельзя принимать в первом триместре беременности, об этом необходимо предупреждать всех женщин, у которых может наступить беременность. Безопасность применения препарата во втором или третьем триместре не установлена, однако нет повода для беспокойства, поскольку нервная трубка к этому времени уже закрыта. О случаях приема эфавиренза во время беременности следует сообщать в Регистр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности по тел.: 800-258-4263 (пн–пт, 8:30–17:30 по центральному поясному времени).

ЭМТРИЦИТАБИН (Emtricitabine, FTC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Эмтрива* (Gilead Sciences)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** эмтрицитабин — капсулы по 200 мг; комбинированный препарат, содержащий тенофовир и эмтрицитабин (*Трувада*) — таблетки 300/200 мг; комбинированный препарат, содержащий эфавиренз, тенофовир и эмтрицитабин (*Атрипла*) — таблетки 600/300/200 мг
- **Режимы дозирования:** FTC — 200 мг 1 раз в сутки; TDF/FTC — 1 таблетка 1 раз в сутки; EFV/TDF/FTC — 1 таблетка 1 раз в сутки перед сном натощак.
- **СОЦ:** FTC — 366 долл. в месяц; TDF/FTC — 919,20 долл. в месяц; EFV/TDF/FTC — 1458,60 долл. в месяц.

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: отсутствуют.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. Корректировать дозу эмтрицитабина в зависимости от клиренса креатинина: 30–49 мл/мин — 200 мг 1 раз в 48 часов; 15–29 мл/мин — 200 мг 1 раз в 72 часа; <15 мл/мин или диализ — 200 мг 1 раз в 96 часов. Корректировать дозы препарата *Трувада* по той же схеме при клиренсе креатинина ≥ 30 мл/мин; не назначать при клиренсе креатинина <30 мл/мин. Не назначать препарат *Атрипла* при клиренсе креатинина <50 мл/мин.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: коррекция доз не требуется.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 1-800-226-2056 (пн–пт, 9:00–20:00 по центральному поясному времени).

ПРЕИМУЩЕСТВА: обладает мощной противовирусной активностью, хорошо переносится, прием препарата не зависит от приема и состава пищи, период полувыведения из клетки больше, чем у ламивудина, в составе комбинированных препаратов с TDF (*Трувада*) и с TDF/EFV (*Атрипла*) принимать один раз в сутки. Удлинняет период закрепления МРАТ. Возможно, при приеме комбинации TDF/FTC ниже риск закрепления мутации K65R, чем при приеме комбинации TDF/3ТС, а также, возможно, при приеме комбинации TDF/FTC ниже риск закрепления мутации M184V, чем при приеме комбинации AZT/3ТС. Активен в отношении вируса гепатита В.

НЕДОСТАТКИ. На фоне недостаточного подавления вирусной нагрузки быстро закрепляется мутация 184V (мутация гена обратной транскриптазы), которая приводит к значимому снижению чувствительности вируса к препарату. Преимущество ламивудина состоит в наличии комбинированных препаратов с зидовудином (*Комбивир*), с зидовудином и абакавиром (*Тризивир*), с абакавиром (*Эпзиком*). У некоторых пациентов на фоне приема эмтрицитабина наблюдается гиперпигментация кожи (обычно на ладонях и подошвах), особенно у пациентов с темной кожей.

Примечание: многие специалисты считают, что препараты ламивудин и эмтрицитабин сопоставимы по многим параметрам.

СРАВНЕНИЕ С ЛАМИВУДИНОМ. Сходство эмтрицитабина и ламивудина: активность FTC против ВИЧ сравнима с активностью 3ТС; быстрое закрепление мутации M184V, которая приводит к полной потере эффективности; длительный период полувыведения из клетки; активность в отношении вируса гепатита В (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3702; *Clin Infect Dis* 2006; 42:126). В отношении применения ламивудина накоплен более обширный опыт применения, он лучше изучен. У эмтрицитабина более длительный период полувыведения из клетки.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Исследование **Gilead 301A** проводилось с целью регистрации препарата в FDA; в исследовании принял участие 571 пациент, ранее не получавший АРВ препараты. Проводилось сравнение комбинаций FTC (200 мг 1 раз в сутки)/ddl/EFV и d4T/ddl/EFV. Через 60 недель от начала терапии вирусная нагрузка <50 копий/мл была у 76% пациентов, получавших FTC, и у 54% пациентов, получавших ставудин ($p < 0,001$), и количество лимфоцитов CD4 через 48 недель терапии было выше в группе, получавшей FTC: средние значения составили 156 мкл⁻¹ и 119 мкл⁻¹ ($p = 0,01$) соответственно (*JAMA* 2004; 292:180).
- Исследование **Gilead 303** было открытым; его целью было установить эквивалентность эмтрицитабина и ламивудина. В исследовании приняло участие 440 пациентов, которые получали схемы ВААРТ, в состав которых входил ламивудин. Они были рандомизированы на две группы: первая группа продолжала получать ламивудин 2 раза в сутки, вторая группа перешла на прием эмтрицитабина 1 раз в сутки. Через 48 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл наблюдалась у 72% и 67% пациентов соответственно ($p =$ статистически незначимо) (*AIDS* 2004; 18:2269). При продолжении наблюдения за участниками исследования **Gilead 303** в рамках исследования **Protocol 350** было обнаружено, что частота вирусологического ответа в этих двух группах была одинаковой и по прошествии еще 48 недель (*AIDS* 2004; 18:2269).
- **ALIZE-ANRS 99.** Исследование замены схемы терапии с участием 335 пациентов, которые были рандомизированы в две группы: первая группа продолжала получать ИП-содержащую схему ВААРТ, а вторая группа перешла на новую схему терапии — FTC/ddl/EFV 1 раз в сутки. Через 48 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл наблюдалась у 87% и 95% пациентов соответственно ($p < 0,05$) (*J Infect Dis* 2005; 191:830).
- **GS 934** (см. стр. 226). 517 ранее не получавших АРВ препараты пациентов были рандомизированы в две группы: первая группа получала комбинированный препарат AZT/3ТС + EFV, вторая группа получала TDF + FTC + EFV. По результатам ИТТ анализа, через 48 недель доля пациентов с достаточным вирусологическим ответом была больше в группе тенофовира; вирусная нагрузка <400 копий/мл наблюдалась у 81% пациентов (70% в группе AZT/3ТС), а <50 копий/мл — у 77% пациентов (68% в группе AZT/3ТС). Исследователи предположили, что основной причиной различий послужила высокая частота случаев отмены терапии в группе AZT/3ТС из-за развития тяжелых побочных эффектов (9% и 4% соответственно), в большинстве случаев показанием к отмене терапии была анемия (*New Engl J Med* 2006; 354:251). Мутация K65R вообще не выявлялась, а мутация M184V обнаруживалась реже на фо-

не терапии TDF/FTC, чем на фоне терапии AZT/3TC (*J Acquir Defic Syndr* 2006; 43:535).

- **Гепатит В.** Считается, что эмтрицитабин и ламивудин обладают одинаковой активностью в отношении вируса гепатита В. В ходе одного исследования было обнаружено, что промежуток времени от начала терапии до развития устойчивости к препарату, обусловленной появлением YMDD-мутантных штаммов вируса гепатита В, при лечении эмтрицитабином был больше, чем при лечении ламивудином (*AIDS* 2005; 19:221). В ходе еще одного исследования у 65% пациентов через 24 недели от начала приема эмтрицитабина уровень ДНК вируса гепатита В опустился ниже порога определения (*Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1642). Согласно действующим стандартам, пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В, нуждающимся в лечении как ВИЧ-инфекции, так и гепатита В, следует назначать TDF/FTC или TDF/3TC. Пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В, не нуждающимся в лечении ВИЧ-инфекции, следует назначать препараты, не обладающие активностью в отношении ВИЧ: интерферон, энтекавир, адефовир, телбивудин (*Clin Infect Dis* 2006; 43:904).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. На фоне недостаточного подавления вирусной нагрузки при приеме эмтрицитабина быстро закрепляется мутация M184V, которая обеспечивает резистентность высокого уровня к ламивудину и эмтрицитабину, несколько снижает чувствительность к абакавиру и диданозину и повышает чувствительность к тенофовиру, зидовудину и ставудину. Мутация K65R и комбинации нескольких MPAT снижают чувствительность к эмтрицитабину в 3–7 раз. Комбинация TDF/FTC при создании максимального селективного давления приводит к закреплению мутаций K65R и M184V (*Antimicrob Agents Chemother* 2006; PMID 16982781), хотя у штаммов ВИЧ, выделенных из крови участников клинических исследований (GS 934 и Abbott 418), в которых применялась эта комбинация, мутация K65R не обнаруживалась. Все эти наблюдения также справедливы и для ламивудина (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; PMID 17075395).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 93%, независимо от того, принимают препарат во время еды или натощак.
- **Концентрации:** $C_{\max} = 1,8 \pm 0,7$ мкг/мл; $C_{\min} = 0,09$ мкг/мл.
- **Распределение:** связывание с белками <4%, высокая концентрация в семенной жидкости.
- $T_{1/2}$: из плазмы крови 10 часов; из клетки 39 часов (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1300).
- **Выведение:** 13% метаболизируется до сульфадоксида и соединений с глюкуроновой кислотой. Метаболиты и препарат в неизменном виде выводятся с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Препарат обладает минимальной токсичностью и в целом хорошо переносится. Изредка пациенты предъявляли жалобы на тошноту, диарею, головные боли, астению и сыпь; около 1% пациентов прекращают прием препарата из-за побочных эффектов. Сообщалось о случаях развития лактацидоза и жировой дистрофии печени, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших нуклеозидные аналоги. В редких случаях пациенты с непереносимостью эмтрицитабина могут

принимать ламивудин (*J Antimicrob Chemother* 2006; 58:227). Гиперпигментация кожи, преимущественно на ладонях и подошвах, наблюдается у 2% пациентов, причем практически только у жителей Африки и афроамериканцев. Эмтрицитабин обладает активностью против вируса гепатита В, поэтому прекращение приема эмтрицитабина может вызвать обострение гепатита В (**предостережение FDA в черной рамке**).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: клинически значимые лекарственные взаимодействия неизвестны.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. Исследования эмтрицитабина с участием беременных женщин не проводились. Комбинацию TDF/FTC не рекомендуется назначать беременным из-за отсутствия достаточного количества данных о безопасности тенофовира (см. стр. 369 и клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года, стр. 95).

ЭНФУВИРТИД (Enfuvirtide, ENF, T20)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Фузеон (Roche-Trimeris)

ФОРМА ВЫПУСКА: флаконы для однократного использования, каждый из которых содержит 108 мг энфувиртида в виде лиофилизированного порошка, который растворяют в 1,1 мл стерильной воды для инъекций для приготовления раствора с концентрацией 90 мг/мл. Одна доза препарата — 90 мг. Энфувиртид продается в наборах, рассчитанных на 30 дней терапии; каждый набор содержит 60 флаконов для однократного использования, 60 ампул стерильной воды для инъекций, 60 шприцев для приготовления раствора препарата (3 мл), 60 шприцов для введения препарата (1 мл) и спиртовые салфетки.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ: 90 мг (1 мл) подкожно каждые 12 часов. Инъекции выполняются в наружную поверхность плеча, переднюю поверхность бедра или в переднюю брюшную стенку; места инъекций следует чередовать.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: упаковку с энфувиртидом (лиофилизированный порошок) можно хранить при комнатной температуре. Раствор энфувиртида следует хранить в холодильнике при температуре 2–8°C (36–46°F) не более 24 часов.

СТОИМОСТЬ упаковки, содержащей 60 флаконов — 2431 долл.; стоимость лечения в год составляет 29 172 долл. в год (СОЦ). Анализ экономической эффективности показал, что стоимость одного года спасенной жизни оценивается в 69 500 долл. (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:69).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-282-7780

ПРЕИМУЩЕСТВА: новый механизм действия; мощный противовирусный эффект; практически полное отсутствие резистентности вируса у ранее не получавших этот препарат пациентов; хорошо изучено применение препарата у пациентов, ранее получавших АРТ.

НЕДОСТАТКИ: необходимость выполнять подкожные инъекции дважды в сутки; реакции в месте введения препарата; необходимость приема по крайней мере одного препарата, к которому чувствителен вирус, чтобы не

допустить монотерапии энфувиртидом; быстрое развитие резистентности вируса у пациентов с почечной недостаточностью.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: энфувиртид связывается с участком HR1 субъединицы gp41, входящей в состав гликопротеиновой оболочки вируса, препятствуя конформационным изменениям, необходимым для слияния оболочки вируса с клеточной мембраной и проникновения вируса в клетку.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. TORO 1 (Северная Америка и Бразилия) и TORO 2 (Европа и Австралия): в FDA были представлены совокупные данные двух рандомизированных контролируемых открытых исследований с участием в общей сложности 995 ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых была зарегистрирована вирусологическая неэффективность очередной схемы ВААПТ (*N Engl J Med* 2003; 348:2175; *N Engl J Med* 2003; 348:2186). Добавление энфувиртида к индивидуально подобранной схеме (ИПС) АРТ значительно повышало эффективность лечения. Исходная вирусная нагрузка у пациентов составляла в среднем $5,2 \log_{10}$ копий/мл; каждый пациент ранее получал в среднем 12 антиретровирусных препаратов; у 80–90% пациентов исследование вируса на резистентность выявило ≥ 5 мутаций резистентности к НИОТ, ННИОТ и ИП. У пациентов, получавших энфувиртид вдобавок к ИПС, через 24 недели было зарегистрировано снижение вирусной нагрузки на $1,52 \log_{10}$ копий/мл; у пациентов, получавших только индивидуально подобранную схему, вирусная нагрузка снизилась на $0,73 \log_{10}$ ($p < 0,0001$). Как и ожидалось, у пациентов, у которых в индивидуально подобранную схему лечения были включены 2 и более эффективных антиретровирусных препаратов, определенных с помощью анализа анамнестических сведений, а также результатов тестирования вируса на резистентность методами генотипирования или фенотипирования, чаще происходило снижение вирусной нагрузки до уровня < 400 копий/мл.

Таблица 5.19а. Анализ результатов клинических исследований TORO 1 и TORO 2 через 24, 48 и 96 недель

Результаты		ENF/ИПС	ИПС
24 недели*	N	826	334
	Вирусная нагрузка <400 копий/мл	30%**	15%
	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	16%**	6%
48 недель†	N	661	334
	Вирусная нагрузка <400 копий/мл	34%**	12%
	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	18%**	8%
	Кол-во CD4 (среднее)	+91 мкл ⁻¹	+45 мкл ⁻¹
96 недель‡	N	368	—
	Вирусная нагрузка <400 копий/мл	27%**	—
	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	17%**	—
	Кол-во CD4 (среднее)	+166 мкл ⁻¹	—

* N Engl J Med 2003; 348:2175 и 2186

† J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40:404

‡ Arasteh K, XV Международная конференция по СПИДу, Бангкок, 2004, тезисы MoOrB1058; данные собраны после завершения клинического исследования

** p <0,001 по сравнению с группой сравнения

Таблица 5.19b. Результаты трех клинических исследований антиретровирусных препаратов (с включением и без включения ENF в схему терапии). Указаны процентные доли пациентов с вирусной нагрузкой менее 50 копий/мл через 48 недель терапии

Исследование	Исследуемый препарат	N	Контрольная группа (ИПС)	Исследуемый препарат (все пациенты)	Исследуемый препарат + ENF
TORO*	ENF	1013	8%	18%	—
RESIST†	TPV/r	1483	10%	23%	36%
POWER‡	DRV/r	230	10%	46%	58%

* N Engl J Med 2003; 348:2175; N Engl J Med 2003; 348:2186; Katlauna C, Международная конференция по СПИДу, 2003 г., тезисы LB2

† Lancet 2006; 368:466

‡ Lazzarin A, Международная конференция по СПИДу, Торонто, 2006 г., тезисы TUAB-0104

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ПРЕПАРАТУ И ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ.

На фоне недостаточного подавления вирусной нагрузки резистентность к энфувиртиду возникает очень быстро. Резистентные свойства появляются при наличии мутаций в кодонах 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43 и 45 гена, кодирующего первый семикратно повторяющийся участок (HR1) гликопротеина gp41 (J Viral 2005; 79:4991). Эти мутации уменьшают эффективность процесса слияния, тем самым снижая жизнеспособность вируса; мутации в кодонах 36 и 38 на фоне недостаточного вирусологического ответа возникают быстро (AIDS 2006; 20:2075; J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 43:60), обычно в течение первых двух недель. В клинических исследованиях TORO-1 и TORO-2 замены аминокислотных остатков в молекуле гликопротеина gp41 на участке с 36-й по 45-ю аминокислоту обнаруживались у 98% пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на лечение (AIDS Res Human Retroviruses 2006; 22:375). Эти мутации не приводят к перекрестной резистентности с другими пре-

паратами, ингибирующими процесс проникновения вируса в клетку, например, блокаторами рецепторов CCR5 и CXCR4. Прекращение терапии энфувиртидом у пациентов, у которых есть резистентные к энфувиртиду штаммы ВИЧ, приводит к умеренному возрастанию вирусной нагрузки и исчезновению штаммов с мутациями резистентности к энфувиртиду через 16 недель (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:60; *J Infect Dis* 2007; 195:387).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание:** хорошо всасывается в кровь из места подкожной инъекции; абсолютная биодоступность 84,3%. После подкожной инъекции 90 мг препарата максимальная концентрация препарата в крови (C_{max}) в среднем составляет 5,0 мкг/мл, минимальная концентрация препарата в крови (C_{min}) — 3,3 мкг/мл, AUC — 48,7 мкг/мл·час. Если минимальная концентрация препарата в крови не превышает 2,2 мкг/мл, то следует ожидать, что терапия будет вирусологически неэффективной (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 643).
- **Распределение:** объем распределения составляет 5,5 л. В СМЖ не проникает (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 402).
- **Связывание с белками:** 92%.
- **Метаболизм:** после подкожной инъекции препарат полностью всасывается и в основном подвергается катаболизму, однако около 17% превращаются в дезаминированную форму, сохраняющую противовирусную активность. Система цитохрома P450 не участвует в метаболизме препарата (*Clin Pharmacokinet* 2005; 44:175).
- $T_{1/2}$: 3,8 часа.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: нет данных.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: при клиренсе креатинина >35 мл/мин: 90 мг подкожно каждые 12 часов; при клиренсе креатинина <35 мл/мин: у единственного пациента с умеренной почечной недостаточностью, получавшего энфувиртид, не было обнаружено изменений фармакокинетики препарата (*Clin Infect Dis* 2004; 39:119). Вероятно, следует вводить препарат в стандартной дозе.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: отсутствуют. В экспериментах *in vitro* энфувиртид не подавлял и не ускорял метаболизм субстратов изоферментов CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19 и CYP2E1. Не вступает в лекарственные взаимодействия с SQV/r, RTV и рифампицином (Boyd et al.; X CROI, 2003 г., тезисы 541).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Частые побочные эффекты.** Проведенный FDA обзор побочных эффектов, развившихся у 663 пациентов, получавших энфувиртид, показал, что реакции в месте введения препарата возникали у 98% пациентов, включая боль (96%; сильная боль у 11% пациентов), уплотнение (90%; выраженное у 57% пациентов), эритема (91%), узелки или кисты (80%), зуд (65%). Местные реакции сохранялись более трех дней у 41% пациентов и более 7 дней у 24% пациентов. У 7% пациентов реакции в местах введения препарата послужили причиной отмены этого препарата (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 837). Сообщалось о

случаях успешной десенсилизации (*Clin Infect Dis* 2004; 39:110). Для снижения выраженности реакции в местах введения препарата следует чередовать места инъекций и массировать место инъекции после введения препарата. В биоптатах кожи (методом эксцизионной биопсии) обнаруживаются признаки воспаления, напоминающие кольцевидную гранулему, при этом наиболее выраженные изменения воспалительного характера и изменения коллагена обнаруживались в местах введения энфувиртида. Такие гистологические изменения в коже, указывающие на развитие реакции гиперчувствительности, выявлялись даже при отсутствии клинических симптомов (*Am Acad Dermatol* 2003; 49:826).

- **Нечастые побочные эффекты:** бактериальная пневмония (частота пневмоний среди получавших энфувиртид составила 4,68 на 100 пациенто-лет; в контрольной группе этот показатель составил 0,61 на 100 пациенто-лет). Связь с применением энфувиртида неясна.
- **Редкие побочные эффекты:** реакция гиперчувствительности с такими клиническими проявлениями, как сыпь, тошнота, рвота, озноб, артериальная гипотензия, повышение активности трансаминаз; гломерулонефрит; тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия; лихорадка; гипергликемия; синдром Гийена-Барре; паралич отводящего нерва, повышение активности амилазы и липазы (в отношении редких побочных эффектов причинно-следственная связь не установлена).

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: отсутствуют.

БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ: категория В. Энфувиртид не оказывал тератогенного действия в экспериментах на животных. Данные о безопасности и фармакокинетике препарата у беременных женщин отсутствуют. Грудное вскармливание не рекомендуется. Экспертная комиссия DHHS не рекомендует назначать энфувиртид во время беременности вследствие недостаточного количества данных (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года, стр. 97).

ЭНТЕКАВИР (Entecavir)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Бараклуд (Bristol-Myers Squibb)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: аналог гуанозина

ФОРМЫ ВЫПУСКА: таблетки по 0,5 и 1 мг по 25,65 долл. за таблетку; раствор для приема внутрь, 0,05 мг/мл (во флаконах по 210 мл) по 538,74 долл. за флакон.

ЦЕНЫ: таблетки — 769,50 долл. в месяц; флакон 210 мл (на 21 день) — 538,74 долл.

РЕКОМЕНДУЕМЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки натощак, за 2 часа до еды или через 2 часа после еды. Пациентам, у которых терапия гепатита В ламивудином была неэффективна, или если установлено, что вирус гепатита В обладает устойчивостью к ламивудину, препарат назначают в дозе 1 мг 1 раз в сутки натощак.

КОРРЕКЦИЯ ДОЗЫ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: при клиренсе креатинина >50 мл/мин обычно назначают 0,5 мг 1 раз в сутки; 30–50 мл/мин — 0,25 мг 1 раз в сутки; 10–30 мл/мин — 0,15 мг 1 раз в сутки; <10 мл/мин или при диализе — 0,05 мг 1 раз в сутки. При резистентности вируса гепатита В к ламивудину: при клиренсе креатинина >50 мл/мин — 1 мг 1 раз в сутки; 30–50 мл/мин — 0,5 мг 1 раз в сутки; 10–30 мл/мин — 0,3 мг 1 раз в сутки; <10 мл/мин или при диализе — 0,1 мг 1 раз в сутки.

КОРРЕКЦИЯ ДОЗЫ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: не требуется.

ПОКАЗАНИЯ: см. стр. 490. Лечение гепатита В у взрослых при наличии признаков репликации вируса + постоянно повышенной активности АЛТ или АСТ или гистологических признаках активности заболевания. Анализ экономической эффективности показал, что стоимость одного года сохраненной жизни с поправкой на ее качество (QALY*) при лечении энтекавиром составляет 25 000 долл. Лечение этим препаратом значительно дороже, но вместе с тем эффективнее, чем лечение адефовиром (*Am J Gastroenterol* 2006; 101:2076). Энтекавир более эффективен, чем ламивудин, вне зависимости от того, получал ли пациент ламивудин раньше (*Drugs* 2006; 66:1605).

* QALY (Quality adjusted Life Years) — количество прожитых дополнительных лет жизни в результате примененных мер профилактики или лечения, умноженное на показатель (коэффициент) качества жизни. — Прим. пер.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В исследованиях **A1463022** (HBeAg(-)) и **A1463027** (HBeAg(+)) приняли участие 1363 пациента с хроническим гепатитом В. Эти пациенты были рандомизированы на две группы: одна группа получала энтекавир, вторая — ламивудин (*N Engl J Med* 2006; 354:1001 and 1011). Данные через 48 недель терапии приведены в таблице 5.20.

Таблица 5.20. Клинический ответ на терапию энтекавиром при хроническом гепатите В (источник: листок-вкладыш в упаковку с препаратом; *N Engl Med* 2006; 354:1011 и *N Engl J Med* 2004; 354:1001)

	A1463022 HBeAg (+)		A1463027 HBeAg (-)	
	Энтекавир	Ламивудин	Энтекавир	Ламивудин
Суточная доза	0,5 мг	100 мг	0,5 мг	100 мг
Размер выборки	314	314	296	287
Улучшение по результатам гистологического исследования биоптата печени	72%*	62%	70%*	61%
Уровень ДНК ВГВ ниже порога определения	67%*	36%	90%*	72%
Случаи резистентности к ламивудину				
	Энтекавир n=124		Ламивудин n=116	
Улучшение по результатам гистологического исследования биоптата печени	55%*		28%	
Улучшение по шкале тяжести фиброзных изменений (Ishak)	34%*		16%	
Неопределяемая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ <300 копий/мл)	19%*		1%	
Среднее изменение вирусной нагрузки (log ₁₀ копий/мл)	-5,1%*		-0,5	
Нормальная активность АЛТ (ниже верхней границы нормы)	61*		15%	
Появление антител к HBeAg	8%		3%	

* Значимо лучше, чем при лечении ламивудином ($p < 0,05$).

- **Лечение гепатита В, резистентного к ламивудину:** 189 пациентов получали энтекавир в суточной дозе 1 мг/сут. Генотипический анализ выявил мутации резистентности вируса к препарату у 13 из 189 пациентов (7%), у троих из них через 48 недель терапии была зарегистрирована вирусологическая неэффективность терапии.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. В исследованиях *in vitro* резистентные к ламивудину штаммы были в 8–30 раз менее чувствительны к энтекавиру. Резистентность к энтекавиру может сформироваться на фоне приема препарата, однако это происходит нечасто; для возникновения резистентности необходимо несколько мутаций гена обратной транскриптазы (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3498). Штаммы вируса гепатита В, выделенные из крови пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на лечение энтекавиром, были резистентны к ламивудину, но чувствительны к адефовиру.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 100% как при приеме раствора, так и при приеме таблеток. Препарат следует принимать натощак. При приеме с жирной пищей $C_{\max}$ снижается на 45%, AUC уменьшается на 18–20%.
- $T_{1/2}$: 24 часа (*J Clin Pharmacol* 2006; 46:1250).
- **Выведение:** энтекавир не индуцирует и не ингибирует ферменты системы цитохрома P450. Препарат выводится в основном почками.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: не установлены.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Такие же, как у ламивудина (по результатам сравнительных исследований с периодом наблюдения 48 недель).
- Редко развивается тяжелый побочный эффект: лактацидоз с жировой дистрофией печени, в том числе с летальным исходом.
- К серьезным побочным эффектам относится также обострение гепатита В после отмены энтекавира.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ЭПИВИР (Epirivir) — см. Ламивудин (стр. 291)

ЭПО (ЕРО) — см. Эритропоэтин

ЭПЗИКОМ — см. Абакавир (стр. 160) и Ламивудин (стр. 291)

ЭРИТРОПОЭТИН (Erythropoietin, ЕРО, ЭПО)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Прокрум* (Ortho Biotech).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы, содержащие 2000, 3000, 4000, 10 000, 20 000 и 40 000 единиц. Стоимость стандартной дозы 40 000 единиц (вводится 1 раз в неделю) — 626 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-553-3851

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ: рекомбинантный человеческий эритропоэтин представляет собой гормон, полученный методом генной инженерии с использованием рекомбинантной ДНК. По аминокислотному составу и биологическим свойствам идентичен эндогенному эритропоэтину, который синтезируется в основном почками в ответ на гипоксию и анемию. Оба гормона стимулируют пролиферацию эритроидных клеток-предшественников в костном мозге.

ПОКАЗАНИЯ: содержание эритропоэтина в сыворотке крови <500 МЕд/мл плюс анемия, обусловленная ВИЧ-инфекцией или лекарственными препаратами, в том числе зидовудином (*Ann Intern Med* 1992; 117:739; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:847).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЖИМУ ДОЗИРОВАНИЯ: см. стр. 504. Хотя начальная доза, утвержденная FDA, составляет 10 000 единиц 3 раза в неделю, стандартная начальная доза, используемая в клинической прак-

тике, составляет 40 000 единиц 1 раз в неделю; результаты клинических исследований свидетельствуют о хорошей клинической эффективности режима введения препарата с двухнедельным интервалом (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1447). Препарат начинает действовать в течение первых 1–2 недель, ретикулоцитоз наблюдают через 7–10 дней, повышение гематокрита — в течение 2–6 недель; желаемый уровень гематокрита достигается обычно через 8–12 недель. Ответ на терапию зависит от тяжести анемии, исходного уровня эритропоэтина, дозы ЭПО и запасов железа в организме. Насыщение трансферрина должно быть $\geq 20\%$; содержание ферритина в сыворотке крови должно быть ≥ 100 нг/мл. Если эти показатели ниже, то назначают препараты железа. (Некоторые специалисты рекомендуют назначать препараты железа всем пациентам, получающим эритропоэтин). Если по прошествии 4 недель терапии прирост гемоглобина не превышает 10 г/л, можно увеличить дозу ЭПО до 60 000 Ед п/к 1 раз в неделю. Если еще через 4 недели прирост уровня гемоглобина по сравнению с исходным показателем не достигает хотя бы 10 г/л, введение ЭПО прекращают. После достижения желаемого результата (т. е., увеличения уровня гемоглобина или гематокрита или уменьшения потребности в переливаниях крови), дозу ЭПО постепенно снижают до поддерживающей. Желательно добиться повышения уровня гемоглобина до 100–113 г/л. Попытки добиться дальнейшего повышения уровня гемоглобина до 135 г/л сопровождаются значительным риском сердечно-сосудистых осложнений (*N Engl J Med* 2006; 355:2085 и 2144; предостережение FDA от 22 ноября 2006 года). Не изменяйте дозу ЭПО или уменьшите ее на 25%, если уровень гемоглобина >120 г/л. Уменьшите дозу ЭПО на 25%, если за любые две недели прирост уровня гемоглобина составит 10 г/л. Приостановите введение ЭПО, если уровень гемоглобина >130 г/л или гематокрит $>40\%$; возобновите терапию ЭПО в уменьшенной на 25% дозе, когда уровень гемоглобина станет меньше 110 г/л. Если реакция на введение ЭПО отсутствует или слабо выражена, необходимо исключить наличие дефицита железа, скрытого кровотечения, дефицита фолиевой кислоты, дефицита витамина В₁₂, гемолиза.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ. Было проведено клиническое исследование эффективности эритропоэтина с участием 1943 пациентов, у которых исходно уровень гематокрита был ниже 30%. Начальная доза ЭПО составила 4 000 Ед п/к 6 дней в неделю; средняя недельная доза колебалась в пределах 22 700–32 500 Ед в неделю (340–490 Ед/кг в неделю). Ответ на лечение, определяемый как прирост гематокрита на 6 процентилей по сравнению с исходным значением (например, с 30% до 36%) без переливаний крови в течение 28 дней, был достигнут у 44% пациентов. Количество пациентов, нуждавшихся в переливаниях крови, через 24 недели значительно уменьшилось: с 40% до 18%. Средний уровень гематокрита у пациентов был 28% до начала исследования и 35% через год после начала исследования. Анализ данных по подгруппам пациентов показал, что ответ на лечение эритропоэтином не зависел от приема зидовудина (*Int J Antimicrob Agent* 1997; 8:189). Результаты одного исследования показали, что анемия является фактором риска летального исхода. Терапия эритропоэтином снижает этот риск (*Clin Infect Dis* 1999; 29:44).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** эритропоэтин представляет собой гликопротеин из 165 аминокислотных остатков, который не всасывается при приеме внутрь. Препарат вводят в/в или, что предпочтительнее, подкожно.

- $T_{1/2}$: 4–16 часов.
- **Выведение:** изучено плохо, однако наличие почечной недостаточности не влияет на выведение ЭПО.
- **Коррекция доз в связи с почечной или печеночной недостаточностью:** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Попытки добиться повышения уровня гемоглобина с 113 г/л до 135 г/л сопровождаются значительным риском сердечно-сосудистых осложнений; не рекомендуется стремиться увеличивать уровень гемоглобина выше 113 г/л (*N Engl J Med* 2006; 355:2085). Другие побочные эффекты развивались нечасто и были нетяжелыми. Чаще всего испытываемые жаловались на головную боль и артралгии; реже отмечались гриппоподобная реакция, расстройства ЖКТ, диарея, отеки, повышенная утомляемость. Артериальная гипертензия развивалась редко, чаще у пациентов с почечной недостаточностью. Эритропоэтин противопоказан пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией. Наиболее распространенными реакциями, наблюдаемыми в клиническом исследовании, в котором участвовали 1943 пациента со СПИДом, были высыпания, реакции в месте введения препарата, тошнота, гипертензия и судорожные припадки.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Тератогенное действие выявлено в экспериментах на животных; исследования с участием людей не проводились.

ЭТАМБУТОЛ (Ethambutol)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Миамбутол* (Lederle) или генерическое.

ФОРМА ВЫПУСКА И ЦЕНА: таблетки по 100 и 400 мг; таблетки 400 мг по 1,78 долл. за таблетку.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-859-8586.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: активная форма туберкулеза или инфекции, вызванные *M. avium* complex или *M. kansasii* (см. стр. 440). Режим дозирования этамбутола при МАК-инфекции: 15 мг/кг/сут + макролид.

Таблица 5.21. Дозы этамбутола для лечения туберкулеза

Режим приема	Масса тела		
	40–55 кг	56–75 кг	76–90 кг
Ежедневно	800 мг	1200 мг	1600 мг
2 раза в неделю	2000 мг	2800 мг	4000 мг
3 раза в неделю	1200 мг	2000 мг	2400 мг

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 77%.
- $T_{1/2}$: 3,1 часа.
- **Выведение:** с мочой.

- **Коррекция дозы в связи с почечной недостаточностью:** клиренс креатинина >50 мл/мин — 15–25 мг/кг каждые 24 часа; клиренс креатинина 10–50 мл/мин — 15–25 мг/кг каждые 24–36 часов; клиренс креатинина <10 мл/мин — 15–25 мг/кг каждые 48 часов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: дозозависимые нарушения зрения (уменьшение остроты зрения, ограничение полей зрения, скотомы и потеря способности различать цвета) при дозе 25 мг/кг (0,8%), реакции гиперчувствительности (0,1%), периферическая нейропатия (редко); расстройства ЖКТ. После отмены препарата состояние больных обычно улучшается, однако часто наблюдаются остаточные нарушения (*J Commun Dis* 2003; 35:230).

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ: пациентам, которым планируется назначить этамбутол в дозе 25 мг/кг, необходимо исследовать остроту зрения, а также восприятие красного и зеленого цветов до начала терапии; это обследование должно проводиться ежемесячно в течение всего периода лечения (*MMWR* 1998; 47[RR-20]:31).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: антациды, содержащие ионы Al^{3+} , могут нарушать всасывание препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Тератогенное действие выявлено в экспериментах на животных; о побочных эффектах при применении у беременных женщин (более 320 случаев) не сообщалось.

ФАМЦИКЛОВИР (Famciclovir) — см. Ацикловир (стр. 166)

ФЕНОФИБРАТ (Fenofibrate)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Трикор* (Abbott Laboratories), *Антапра* (Reliant), *Лофибра* (Gate), *Триглид* (Siele Pharmaceutical, Inc.)

ФОРМЫ ВЫПУСКА: таблетки *Трикор*, 48 и 145 мг; капсулы *Лофибра*, 67, 134 и 200 мг; капсулы *Антапра*, 43 и 130 мг.

ЦЕНЫ: таблетки 48 мг — 1,16 долл., таблетки 145 мг — 3,17 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: фибрат.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: гипертриглицеридемия, особенно >500–700 мг/дл. Начальная доза 48 мг/сут; затем в случае необходимости дозу увеличивают каждые 4–8 недель; максимальная доза — 145 мг/сут; в некоторых рекомендациях эта доза приводится как стандартная (*Clin Infect Dis* 2006; 43:645). Препарат принимают 1 раз в день во время еды.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТОВ. Отслеживать уровень триглицеридов; если прием максимальной дозы препарата (145 мг/сут) в течение двух месяцев не приводит к адекватному снижению уровня триглицеридов, препарат следует отменить. Пациентам следует рассказать о риске миозита и предупредить о необходимости немедленного обращения к лечащему врачу при появлении типичных симптомов; определить уровень активности КФК, если у пациента появились боли в мышцах, болезненность или слабость мышц. Следить за уровнем активности АЛТ и АСТ — при превышении верхней границы нормы этих показателей в 3

раза и более, если отсутствуют другие причины такого повышения, препарат следует отменить.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. В клиническом исследовании **АСТГ 5087**, в котором приняли участие 194 ВИЧ-инфицированных пациента с дислипидемией, сравнивалась эффективность фенофибрата в дозе 200 мг/сут и правастатина в дозе 40 мг/сут. Через 48 недель большинству пациентов потребовалась комбинированная терапия обоими препаратами. Оба препарата отличались хорошей переносимостью, и комбинированная терапия приносила существенную пользу пациентам, однако через год цели гиплипидемической терапии, установленные Национальной просветительской программой по борьбе с гиперхолестеринемией (США), были достигнуты только у <10% пациентов (*AIDS Res Human Retroviruses* 2005; 21:757).

В ходе еще одного исследования проводилось сравнение эффективности фенофибрата и пиоглитазона у пациентов с метаболическим синдромом, вызванными ИП-содержащими схемами ВААПТ (*Clin Infect Dis* 2005; 40:745). Пиоглитазон уменьшал резистентность тканей к инсулину, снижал уровни триглицеридов и повышал уровень холестерина ЛПВП, в то время как фенофибрат не оказывал существенного влияния на уровни липидов и резистентность к инсулину (*Clin Infect Dis* 2005; 40:745). Результаты других исследований показывают, что фенофибрат существенно снижает уровни триглицеридов у пациентов с вызванной ВААПТ гиперлипидемией (*Am J Med Sci* 2004; 327:315; *Clin Infect Dis* 2006; 43:645).

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ: не назначать или назначать с осторожностью при заболеваниях желчного пузыря и печени, почечной недостаточности (при клиренсе креатинина <50 мл/мин).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** хорошая, при приеме во время еды повышается на 35%.
- **T_{1/2}:** 20 часов.
- **Выведение:** с мочой — 60%; с калом — 25%.
- **Почечная недостаточность:** 54 мг/сут; повышать дозу с осторожностью ввиду риска развития миопатии, регулярно определять активность креатинфосфокиназы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Со стороны печени:** дозозависимая гепатотоксичность с повышением активности трансаминаз (превышение верхней границы нормы более чем в 3 раза) у 6% пациентов, принимающих 134–201 мг/сут; у большинства из них активность трансаминаз вернулась к норме после прекращения или при продолжении лечения.
- **Гриппоподобный синдром.**
- **Сыпь, зуд и (или) крапивница** в 1–3% случаев.
- **Миозит:** пациентов следует предупредить о риске развития миозита, для которого характерны миалгии, болезненность и (или) слабость мышц, особенно с повышением температуры или недомоганием. В случае появления типичных симптомов следует определить активность

КФК; препарат отменяют при развитии выраженных симптомов миозита.

- **Редко:** панкреатит, агранулоцитоз, холецистит, экзема, тромбоцитопения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Пероральные антикоагулянты:** препарат усиливает активность варфарина.
- **Холестирамин и коlestипол:** эти препараты связывают фенофибрат, поэтому фенофибрат необходимо принимать не менее чем за час или через 4–6 часов после приема препаратов, связывающих желчные кислоты.
- **Статины:** повышенный риск рабдомиолиза с почечной недостаточностью.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ФЕНТАНИЛ (Fentanyl)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Дюрогезик* (Janssen), *Фентанил Оралет* (Abbott Laboratories)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- Фентанила цитрат для инъекций, 50 мкг/мл по 1,10 долл. за ампулу
- Таблетки для рассасывания во рту (защечные), 200, 300, 400 мкг
- Трансдермальные формы (пластыри)
 - 25 мкг/час (10 см^2) *Дюрогезик* 25: 17,60 долл.
 - 50 мкг/час (20 см^2) *Дюрогезик* 50: 32,30 долл.
 - 75 мкг/час (30 см^2) *Дюрогезик* 75: 49,25 долл.
 - 100 мкг/час (40 см^2) *Дюрогезик* 100: 65,20 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: опиат; препарат строгой отчетности, категория II

ПОКАЗАНИЯ: хронический болевой синдром, требующий назначения опиатов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЖИМУ ДОЗИРОВАНИЯ

- Доза зависит от необходимого терапевтического эффекта, веса пациента и, что наиболее важно, наличия толерантности к опиатам. Начальная доза для пациентов, не получавших ранее опиаты, составляет 25 мкг/час.
- Истощенным пациентам не следует назначать начальную дозу выше, чем 25 мкг/час, если только на момент назначения фентанила они не получают опиаты в дозе, эквивалентной 135 мг морфина для приема внутрь. Большинство пациентов нуждаются в замене пластыря каждые 72 часа. Адекватность обезболивающего эффекта оценивают через 72 часа. Путем постепенного повышения дозы подбирают пластырь, которая обеспечивает обезболивающий эффект в течение 72 часов, либо можно заменять его каждые 48 часов. Воз-

можно, поначалу одновременно с аппликацией пластыря потребуются дополнительное введение опиатов, чтобы достичь полного обезболивающего эффекта и рассчитать оптимальную дозу фентанила. Необходимую дозу фентанила рассчитывают, исходя из того, что доза морфина для приема внутрь 90 мг/сут соответствует дозе *Дюро-езика* 25 мкг/ч. Для перевода пациентов, получающих опиаты, на пластыри с фентанилом, приведенные ниже суточные дозы различных опиатов считают эквивалентными 30–60 мг морфина сульфата для приема внутрь: морфина сульфат 10 мг в/м; кодеин 200 мг внутрь; героин 5 мг в/м или 60 мг внутрь; меперидин 75 мг в/м, метадон 20 мг внутрь; оксикодон 15 мг в/м или 30 мг внутрь.

Таблица 5.22a. Таблица пересчета доз

Генерическое название	Эквивалентные дозы (мг)	
	Парентерально	Перорально
Кодеин	120	200
Фентанил	0,1	Неприменимо
Гидрокодон	Неприменимо	20
Гидроморфон	1,5	6–7,5
Меперидин	75–100	300
Морфин	10	30–40
Оксикодон	Неприменимо	15–30
Пропоксифен (дектропропксифена напсилат)	Неприменимо	200

Эквивалентные дозы фентанила в форме пластыря приведены в таблице 5.22b ниже.

Таблица 5.22b. Эквивалентные дозы фентанила (пластырь) и морфина сульфата (в форме для приема внутрь)

Суточная доза морфина сульфата для приема внутрь	Фентанил (мкг/час)	Суточная доза морфина сульфата для приема внутрь	Фентанил (мкг/час)
45–134 мг	25	495–584 мг	150
135–224 мг	50	675–764 мг	200
225–314 мг	75	855–994 мг	250
315–404 мг	100	1035–1124 мг	300

ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. Вынимать пластырь из упаковки и удалять защитное покрытие следует непосредственно перед использованием. Пластырь наклеивают на сухую, без участков раздражения, плоскую поверхность кожи верхней половины туловища, плотно прижав ладонью на 30 секунд. Волосы на месте предполагаемой аппликации пластыря следует состричь (не сбривать), кожу вымыть водой (без мыла или спирта, которые могут вызвать раздражение). Нельзя нагревать

место аппликации, поскольку скорость диффузии препарата через кожу зависит от температуры. Каждый раз следует менять место наклеивания пластыря. Использованный пластырь следует сложить пополам липкой стороной внутрь и смыть в унитаз.

ПРИМЕЧАНИЕ. Таблетки для рассасывания во рту (защечные), обеспечивающие всасывание препарата в кровоток через слизистую, должны применяться только под контролем в условиях лечебного учреждения (операционная, отделение интенсивной терапии, отделение скорой помощи) по причине высокого риска развития угрожающего жизни угнетения дыхания. Фентанил у больных СПИДом применяется в основном для лечения хронического болевого синдрома на терминальной стадии ВИЧ-инфекции с использованием трансдермальной лекарственной формы. Этот препарат не следует применять для лечения острой боли.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Трансдермальные формы фентанила обеспечивают поступление препарата с постоянной средней скоростью 25 мкг/час/10 см². Содержание препарата в сыворотке крови повышается медленно, достигая фазы плато через 12–24 часа, и затем остается на этом уровне вплоть до 72 часов. На этикетке указывается количество микрограммов фентанила, высвобождаемых в течение часа. Максимальные уровни в сыворотке крови для различных трансдермальных форм составят: 25 мкг/час: 0,3–1,2 нг/мл; 50 мкг/час: 0,6–1,8 нг/мл; 75 мкг/час: 1,1–2,6 нг/мл; 100 мкг/час: 1,9–3,8 нг/мл. После отмены препарата уровень его в сыворотке крови постепенно снижается; средний период полувыведения составляет 17 часов. Абсорбция препарата зависит от температуры кожи и теоретически увеличивается на одну треть при температуре тела 40°C. В моделях острой боли трансдермальная форма 100 мкг/час обеспечивала обезболивающий эффект, эквивалентный введению 60 мг морфина в/м.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Угнетение дыхания** с гиповентиляцией. Этот побочный эффект может развиваться при любой терапевтической концентрации фентанила в сыворотке крови, но риск повышается при концентрациях >2 нг/мл у пациентов, ранее не принимавших опиаты, а также у пациентов с заболеванием легких.
- **Угнетение ЦНС** наблюдается при концентрациях >3 нг/мл у пациентов, ранее не принимавших опиаты. При уровнях 10–20 нг/мл имеет место сильный обезболивающий эффект и глубокое угнетение дыхания.
- **Толерантность** развивается при длительных курсах лечения, однако существуют значительные индивидуальные различия.
- **Местные эффекты** включают покраснение, папулезные высыпания, отек и зуд на месте аппликации пластыря.
- **Лекарственные взаимодействия** включают повышение уровней фентанила при одновременном применении со всеми ингибиторами изофермента CYP3A4 (ИП и делавирдином). Пациентам, получающим ИП, можно назначить морфин.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ФИЛГРАСТИМ (Filgrastim) — см. Г-КСФ (стр. 270)

ФЛАГИЛ (Flagyl) — см. Метронидазол (стр. 311)

ФЛУКОНАЗОЛ (Fluconazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Дифлюкан (Pfizer) или генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 50 мг, 100 мг — 8,73 долл. за 1 таб.; 150 мг, 200 мг — 16,33 долл. за 1 таб.; ампулы для в/в введения: 200 мг — 121,33 долл. за ампулу, 400 мг — 137,52 долл. за ампулу; раствор для приема внутрь, 20 мг/мл — 152,55 долл. за флакон (35 мл).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-869-9979

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: триазол, близок по структуре к другим имидазолам — кетоконазолу, клотримазолу, миконазолу. Триазолы (флуконазол и итраконазол) содержат три атома азота в азольном кольце.

АКТИВНОСТЬ: Флуконазол активен в отношении 95% всех штаммов *Candida*, выделенных от ранее не получавших флуконазол пациентов, за исключением *C. krusei* и некоторых штаммов *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. glabrata*. Также активен в отношении *Blastocystis*, *Coccidioidomyces*, *Histoplasma*, *Paracoccidioidomyces*, *Sporothrix*, *Cryptococcus*. Неактивен в отношении *Aspergillus*, *Phycomyces*, *P. boydii*, *Zygomyces*.

Режимы дозирования: см. таблицы 5.23, стр. 253–254.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Флуконазол служит препаратом выбора из класса азолов для системного лечения кандидоза, однако длительный прием флуконазола сопровождается высоким риском развития кандидоза, резистентного к азолам. Риск формирования резистентности находится в прямой зависимости от длительности приема азола и возрастает при количестве лимфоцитов $CD4 < 50 \text{ мкл}^{-1}$ (*J Infect Dis* 1966; 173:219). Благоприятные условия для формирования резистентности создают все препараты группы азолов системного действия, принимаемые внутрь. В некоторых случаях формируются резистентные штаммы *C. albicans*, иногда происходит замещение резистентными видами не-*albicans*, такими как *C. glabrata* или *C. krusei* (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1723). В случаях, когда флуконазол используется для лечения вагинита, резистентность возникает редко (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1069; *Med Mycol* 2005; 43:647). Инфекция, вызванная флуконазол-резистентными штаммами *Candida*, обычно поддается лечению каспифунгином (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1723), вориконазолом (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1447), микафунгином (*Clin Infect Dis* 2004; 39:842), позаконазолом (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1179) или амфотерицином (возможно, в комбинации с вориконазолом (стр. 389), позаконазолом или итраконазолом (стр. 285)).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Согласно выводам кокрановского систематического обзора результатов 38 клинических исследований эффективности лечения кандидозного стоматита и фарингита у ВИЧ-инфицированных пациентов: 1) терапия флуконазолом чаще приводит к излечению от кандидоза (отношение шансов = 1:1,7); 2) показатели частоты излечения при терапии флуконазолом и итраконазолом были одинаковыми (отношение шансов = 1,05); 3) показатели частоты микологическо-

го излечения были существенно выше при применении флуконазола и итраконазола по сравнению с применением клотримазола (отношение шансов = 1:1,5 и 1:2,2); 4) непрерывный прием флуконазола был эффективнее периодического приема флуконазола в отношении профилактики возникновения рецидивов кандидозного стоматита, (отношение шансов = 0,04) (*Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD 003940).

ФАРМАКОКИНЕТИКА (см. таблицу 5.23, стр. 253–254)

- **Биодоступность:** >90%.
- **Уровни в СМЖ:** 50–94% от уровня в сыворотке крови.
- **T_{1/2}:** 30 часов.
- **Выведение:** почками; 60–80% полученной дозы препарата выводится с мочой в неизменном виде.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** клиренс креатинина >50 мл/мин — обычная доза; 10–50 мл/мин — половина дозы; <10 мл/мин — четверть дозы; пациенты на гемодиализе: стандартная доза (200–400 мг) после каждого сеанса гемодиализа.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Наиболее частые побочные эффекты — головная боль, тошнота и боль в животе; эти побочные эффекты дозозависимые и чаще всего развиваются при применении препарата в дозах >400 мг/сут (*J Antimicrob Chemother* 2006; 57:384). Расстройства ЖКТ (1,5–8%, отмена препарата обычно не требуется); сыпь (5%); преходящее повышение активности ферментов печени (5%); повышение активности АЛТ и АСТ более чем в 8 раз по сравнению с верхней границей нормы, служащее показанием для отмены препарата (1%); головокружение, гипокалиемия и головная боль (2%). Обратимая алопеция (облысение) развивается у 10–20% пациентов, получающих препарат в дозе ≥400 мг/сут, при этом медиана времени, проходящего от начала лечения до развития алопеции, составляет три месяца (*Ann Intern Med* 1995; 123:354).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Препарат ингибирует ферменты системы цитохрома P450 (2C8/9 и 3A4), вызывая повышение уровней атоваквона, некоторых бензодиазепинов, кларитромицина, опиатных анальгетиков, варфарина, саквинавира, фенитоина (↑ 88%), пероральных гипогликемических средств, рифабутина, циклоспорина, такролимуса и сиролимуса. Цизаприд (*Пропульсид*), терфенадин и астемизол могут вызвать угрожающие жизни нарушения сердечного ритма. Уровни флуконазола снижаются при одновременном применении с рифампицином; рифабутин не влияет на уровни флуконазола, но AUC рифабутина увеличивается на 80% — возможно, целесообразно снизить дозу рифабутина до 150 мг/сут. В отличие от кетоконазола, флуконазол можно назначать одновременно с ИП и ННИОТ (клиренс невирапина замедляется в 2 раза; отслеживать показатели функции печени) без коррекции дозы (в отличие от кетоконазола). Флуконазол увеличивает AUC зидовудина на 74%, замедляя процесс глюкуронизации зидовудина; требуется осторожность в отношении побочных эффектов зидовудина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Исследования на животных выявили снижение прибавки веса у беременных самок и эмбриолетальный эффект при введении дозы более чем в 20 раз превышающей дозу, аналогичную терапевтической для человека. Исследования с участием людей не про-

водились. Рекомендуется назначать только для лечения системных микозов. Не назначать для профилактики, а также для лечения кандидозного стоматита и вагинита.

Таблица 5.23. Рекомендуемые режимы дозирования флуконазола (*Clin Infect Dis* 2000; 30:652)

Показания	Режим дозирования	Дополнительные сведения
CANDIDA (см. стр. 400–405)		
Кандидозный стоматит (молочница)		
Острое течение	100 мг внутрь в течение 7–14 дней	Улучшение наблюдается у 80–100% пациентов, обычно в течение первых 5 дней терапии; может потребоваться увеличение дозы до 400–800 мг/сут. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда восстановление иммунной системы не представляется возможным, часто требуется поддерживающая терапия. Предпочтительно местное лечение (например, клотримазолом). Показаниями к постоянному лечению флуконазолом служат тяжелое течение или частые рецидивы. Можно назначить местное лечение по мере необходимости или хроническую супрессивную пероральную терапию флуконазолом. Риск возникновения резистентности к флуконазолу при этом увеличивается (<i>Clin Infect Dis</i> 2000; 30:749).
Профилактика	100–200 мг внутрь 1 раз в сутки	
Эзофагит		
Острое течение	200 мг/сут внутрь или в/в до 800 мг/сут в течение 14–21 дней	Рецидивы возникают у 85–90% пациентов. При отсутствии поддерживающей терапии рецидивы в течение года наблюдаются более чем у 80% пациентов.
Профилактика (поддерживающая терапия)	100–200 мг внутрь 1 раз в сутки	Поддерживающая терапия в целом не рекомендуется из-за высокого риска развития резистентности к азолам.
Вагинит	150 мг однократно Множественные рецидивы: флуконазол 150 мг еженедельно	Ответ на терапию наблюдается в 90–100% случаев при отсутствии ВИЧ-инфекции. Лучше применять азолы местно.

Таблица 5.23. Рекомендуемые режимы дозирования флуконазола (*Clin Infect Dis* 2000; 30:652) (продолжение)

Показания	Режим дозирования	Дополнительные сведения
КРИПТОКОККОЗ (см. стр. 408–412)		
Неменингеальный, острое течение	400 мг/сут внутрь или амфотерицин В	Флуконазол рекомендован IDSA как препарат выбора в комбинации с флуцитозин (100 мг/кг/сут) при криптококковой пневмонии (<i>Clin Infect Dis</i> 2000; 3:710)
Менингит		
Острое течение	400–800 мг/сут внутрь в течение 10–12 недель, с переходом на схему поддерживающей терапии	В острой фазе назначают амфотерицин В (препарат выбора) в течение 2 недель (<i>Clin Infect Dis</i> 2000; 30:710). При легкой и умеренной степени тяжести в качестве альтернативы можно назначить флуконазол 400–800 мг/сут в течение 10–12 недель ± флуцитозин (100 мг/кг/сут в течение 6 недель)
Фаза консолидации (после индукционной терапии амфотерицином В)	400 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 8 недель, с переходом на схему поддерживающей терапии	Продолжать поддерживающую терапию до восстановления иммунной системы (количество лимфоцитов CD4 стабильно выше 100–200 мкл ⁻¹ в течение >6 месяцев)
Поддерживающая терапия	200 мг внутрь 1 раз в сутки	
КОКЦИДИОИДОМИКОЗ (см. стр. 406–408)		
Менингит	400–800 мг в/в или внутрь	Препарат выбора для лечения менингеальной формы.
Неменингеальные формы		
Острое течение	400–800 мг внутрь 1 раз в сутки	Обычно предпочтение отдается амфотерицину В, за исключением легких форм заболевания
Поддерживающая терапия	400 мг внутрь 1 раз в сутки	Считается, что итраконазол не уступает по эффективности
ГИСТОПЛАЗМОЗ (см. стр. 427–429)		
Лечение	800 мг/сут	Препараты выбора: амфотерицин В и итраконазол

ФЛУЦИТОЗИН (Flucytosine, 5-FC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Анкобон (ICN Pharmaceuticals) или генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 250 мг — 5,29 долл.; 500 мг — 10,52 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: по химической структуре близок к фторурацилу

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: см. стр. 408–409. Применяется с амфотерицином В или флуконазолом для лечения тяжелых форм криптококкоза. IDSA (*Clin Infect Dis* 2000; 30:710) рекомендует применять при криптококковом менингите комбинацию амфотерицина В и флуцитозина в дозе 100 мг/кг/сут, разделенной на 4 приема, в течение ≥ 2 недель. Эта рекомендация основана на результатах нескольких исследований, которые продемонстрировали преимущество данной схемы по сравнению с монотерапией амфотерицином В — меньшую частоту рецидива и более быструю стерилизацию СМЖ (*N Engl Med* 1997; 337:15; *N Engl Med* 1992; 326:83; *Ann Intern Med* 1990; 113:183; *J Infect Dis* 1992; 165:960; *Clin Infect Dis* 1999; 28:291). Комбинация амфотерицина и флуцитозина оказывает синергическое действие в отношении *Cryptococcus in vitro* и *in vivo* (*Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:113). Комбинация флуконазола и флуцитозина также эффективна, однако токсичность высоких доз флуцитозина ограничивает его применение (*Clin Infect Dis* 1994; 19:741; *J Infect Dis* 1992; 165:960). Комбинация флуконазола и флуцитозина может также применяться для лечения неменингеальных форм криптококкоза (*Clin Infect Dis* 2000; 30:710). Нейтропения и тромбоцитопения являются относительно частыми противопоказаниями к терапии флуцитозином.

- **Доза:** 25 мг/кг внутрь каждые 6 часов (100 мг/кг/сут).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** $>80\%$.
- $T_{1/2}$: 2,4–4,8 часа.
- **Выведение:** 63–84% выделяется в неизмененном виде с мочой.
- **Проникновение в ЦНС:** 80% от уровня в сыворотке крови.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** при клиренсе креатинина >50 мл/мин — 25,0 мг/кг каждые 6 часов; 10–50 мл/мин — 25 мг/кг каждые 12–24 часа; <10 мл/мин — 25 мг/кг каждые 24 часа (применять при тщательном контроле показателей клинического анализа крови и уровня 5-FC в сыворотке крови).
- **Наблюдение за уровнем препарата в сыворотке крови:** измерять сывороточную концентрацию спустя 2 часа после приема препарата внутрь; необходимо достичь пикового уровня 50–100 мкг/мл.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: дозозависимые лейкопения и тромбоцитопения, особенно при концентрациях препарата в крови >100 мкг/мл и одновременном применении других препаратов, угнетающих кроветворение, а также у больных с почечной недостаточностью, которая может возникать вторично на фоне сопутствующей терапии амфотерицином В; расстройства ЖКТ; сыпь; гепатит; периферическая нейропатия.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. В исследованиях на животных выявлен тератогенный эффект; исследования с участием людей не проводились. Противопоказан при беременности, за исключением случаев тяжелой системной грибковой инфекции после первого триместра.

ФТОРХИНОЛОНЫ (Fluoroquinolones)

Таблица 5.24. Основные препараты класса фторхинолонов

	Ципрофлоксацин Ципро	Левифлоксацин Левахин	Моксифлоксацин Авелокс
Форма для приема внутри	+	+	+
Форма для в/в введения	+	+	+
Цена (СОЦ) формы для приема внутри	6,42 долл. (500 мг) 12,84 долл./сут	12,28 долл. (таб. 500 мг)	12,25 долл. (таб. 400 мг)
T _{1/2}	3,3 часа	6,3 часа	12 часов
T _{1/2} при почечной недостаточности	8 часов	35 часов	12 часов
Биодоступность при приеме внутри	65%	99%	90%
Активность <i>in vitro</i> *			
<i>P. aeruginosa</i>	+++ (60–80%)	++	+
<i>S. pneumoniae</i>	+	++	++
	++	++	++
Микобактерии	—	+	++
Анаэробы			
Режим дозирования (прием внутри)	250–750 мг 2 раза в сутки	500–750 мг 1 раз в сутки	400 мг 1 раз в сутки

* Все фторхинолоны активны в отношении большинства *Enterobacteriaceae*, возбудителей бактериальных энтеритов (за исключением *C. jejuni* и *C. difficile*), метициллин-чувствительных *S. aureus*, *Neisseria spp.*, а также возбудителей заболеваний легких, в том числе *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* и *M. pneumoniae*. Основными преимуществами новых фторхинолонов являются прием 1 раз в сутки, хорошая переносимость и активность в отношении *S. pneumoniae*, включая >98% пенициллин-резистентных штаммов (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:265). Недавно было установлено, что терапия препаратами данного класса способна спровоцировать развитие вызванной *Clostridium difficile* диареи (колита) (*N Engl J Med* 2005; 353:2433; *N Engl J Med* 2005; 353:2442, *N Engl J Med* 2005; 353:2503). Другие побочные эффекты, характерные для всех препаратов данного класса, включают удлинение интервала QT у больных, которые получают препараты, замедляющие сердечную проводимость (макролиды, антиаритмические препараты классов IA и III); разрывы сухожилий (риск увеличивается с возрастом и при приеме стероидов); токсическое действие на ЦНС, включая судорожные припадки. Все рассматриваемые препараты противопоказаны лицам моложе 18 лет и беременным. Двухвалентные и трехвалентные катионы снижают абсорбцию, поэтому не рекомендуется применять одновременно с антацидными препаратами, содержащими Mg²⁺ или Al³⁺, сульфатом, Fe²⁺, Zn²⁺ и дидазозиним в лекарственных формах, содержащих буферные вещества. Беспокойство вызывает нерационально широкое применение препаратов данного класса и формирование резистентных штаммов, особенно таких возбудителей, как *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *C. jejuni* и *Salmonella*.

ФЛУОКСЕТИН (Fluoxetine)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Прозак* и *Прозак Уикли* (Eli Lilly) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы: 10 мг — 2,60 долл., 20 мг — 2,67 долл., 40 мг — 5,06 долл.; раствор 20 мг/5 мл — 118 долл. за флакон 120 мл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА ПРЕПАРАТОВ: антидепрессант класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). К этому классу относятся также препараты *Паксил*, *Золофт*, *Целекса* и *Лексапро*.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Большое депрессивное расстройство:** 10–40 мг/сут, обычно препарат принимают 1 раз в сутки утром. Лечебный эффект развивается через 2–6 недель. Для ослабленных больных может быть достаточно 5–10 мг/сут. *Прозак Уикли:* 90 мг один раз в неделю.
- **Обсессивно-компульсивное расстройство:** 20–80 мг/сут.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 60–80%.
- $T_{1/2}$: 7–9 дней для норфлуоксетина (активный метаболит)
 - **Выведение:** метаболизируется в печени до норфлуоксетина; флуоксетин выводится с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется.
- **Коррекция дозы при циррозе:** увеличивается период полувыведения — снизить дозу.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. В первые 2–6 недель приема препарата токсичное действие может не проявляться. Расстройства ЖКТ (анорексия, потеря веса, тошнота) — 20%; тревога, возбуждение, бессонница, сексуальные дисфункции — 20%; менее распространенные эффекты — головная боль, тремор, сонливость, сухость во рту, потливость, диарея, острая дистония, акатизия (непреодолимое стремление к перемене положения тела, постоянному движению).

ПРИМЕЧАНИЕ: в описаниях отдельных случаев высказывались предположения о наличии связи с суицидальными мыслями, однако при повторном анализе данных не было выявлено значимых различий по сравнению с лечением другими антидепрессантами или плацебо (*J Clin Psychopharmacol* 1991; 11:166). Тем не менее, FDA потребовала от производителей СИОЗС включить в аннотации к препаратам предупреждение о том, что при приеме этих препаратов повышается риск суицида.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Ингибиторы MAO (моноаминоксидазы):** лечение флуоксетином следует начинать не ранее чем через 14 дней после отмены ингибитора MAO, а ингибитор MAO следует назначать не ранее чем через 5 не-

дель после отмены флуоксетина (из-за риска развития серотонинергического синдрома).

- **Препарат ингибирует цитохром P450**, поэтому может повышать уровни трициклических антидепрессантов (дезипрамина, нортриптилина и т. п.), фенитоина, дигоксина, кумадина, терфенадина (желудочковые аритмии; не назначать одновременно), саквинавира, астемизола (не назначать одновременно), теофиллина, тиоридазина, мезоридазина (противопоказано), галоперидола, карбамазепина.
- **Ритонавир**: сообщалось о случаях развития серотонинергического синдрома (*AIDS*; 15:1281).
- **Линезолид**: не назначать одновременно. Может повысить риск развития серотонинергического синдрома. Прием флуоксетина или другого СИОЗС прекращают за 14 дней до начала приема линезолида (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1578), хотя, по мнению некоторых специалистов, интервал между приемами этих препаратов может быть меньше вследствие более короткого периода вымывания СИОЗС (*Clin Infect Dis* 2006; 43:180).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ФЛУРАЗЕПАМ (Flurazepam) — см. Бензодиазепины (стр. 188)

ФОСАМПРЕНАВИР (Fosamprenavir, FPV)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Лексива* (GlaxoSmithKline) в Европе; *Телзир* (Glaxo)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы (пролекарство ампренавира)

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска**: таблетки 700 мг
- **Режимы дозирования**. Ранее не получавшие АРТ пациенты: FPV (без усиления ритонавиром) — 1400 мг 2 раза в сутки; FPV/r — 1400/200 мг 1 раз в сутки или 700/100 мг 2 раза в сутки. Пациентам, ранее получавшим АРТ, следует принимать FPV/r, 700/100 мг 2 раза в сутки.
- **СОЦ**: 694,34 долл. в месяц (1400 мг 2 раза в сутки)

ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПРИЕМА ПИЩИ: значимое влияние пищи на всасывание препарата отсутствует.

ЭФАВИРЕНЗ: в комбинации с эфавирензом применять FPV/r. При режиме приема препаратов 1 раз в сутки увеличить суточную дозу ритонавира до 300 мг.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. 5–8 баллов по шкале Чайлда-Пью: FPV без усиления ритонавиром, 700 мг 2 раза в сутки; >8 баллов: не назначать FPV.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при комнатной температуре, не превышающей 25°C или 77°F.

КРУПНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. KLEAN (*Lancet* 2006; 368:476) — крупное сравнительное клиническое исследование FPV/r (2 раза в сутки) и LPV/r (2 раза в сутки) с участием пациентов, ранее не получавших АРВ. Через 48 недель терапии в обеих группах были получены практически одинаковые значения всех важных конечных точек исследования: снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл (66% и 65% соответственно), прироста количества лимфоцитов CD4, частоты прекращения терапии из-за побочных эффектов (12% и 10% соответственно), изменения уровней липидов в крови на фоне терапии, частоты возникновения лекарственной устойчивости к принимаемым препаратам. (Примечание: в этом исследовании применялся LPV/r в желатиновых капсулах; сейчас существует новая форма выпуска LPV/r, которая значительно лучше переносится пациентами.)

Результаты клинических исследований SOLO и NEAT показали, что фосампренавир был эквивалентен (не уступал по эффективности) нелфинавиру как в режиме приема 1400 мг 2 раза в сутки (без усиления ритонавиром) (NEAT; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:22), так и с усилением ритонавиром (FPV/r) один раз в сутки (SOLO; *AIDS* 2004; 18:1529). Тем не менее, при длительном наблюдении за подгруппой из 211 человек, получавших FPV/r 1 раз в сутки, было обнаружено, что у 139 (66%) пациентов через 120 недель от начала лечения вирусная нагрузка сохранялась на уровне ниже 50 копий/мл (*Clin Ther* 2006; 28:745).

Таблица 5.25. Клинические исследования эффективности фосампренавира у пациентов, ранее не получавших АРВ препараты

Клиническое исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка	
				<500 копий/мл	<50 копий/мл
SOLO ранее не получавшие АРВ препараты (<i>AIDS</i> 2004; 18:1529)	FPV/r 1400/200 мг 1 раз в сутки/ABC/3TC	322	48	69%	55%
	NFV 1250 мг 2 раза в сутки/ABC/3TC	327	48	68%	53%
NEAT ранее не получавшие АРВ препараты (<i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2004; 35:22)	FPV 1400 мг 2 раза в сутки/ABC/3TC	166	48	66% [†]	58% [†]
	NFV 1250 мг 2 раза в сутки/ABC/3TC	83	48	51%	42%
Context неэффективность 1–2 схем на основе ИП (VI CROI, 2003 г., тезисы 178)	FPV/r 700/100 мг 2 раза в сутки/2 НИОТ	107	48		46% [‡]
	FPV/r 1400/200 мг 1 раз в сутки/2 НИОТ	105	48		37%
	LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки/2 НИОТ	103	48		50% [†]
KLEAN ранее не получавшие АРВ препараты (<i>Lancet</i> 2006; 368:476)	FPV/r 700/100 мг 2 раза в сутки + ABC/3TC 1 раз в сутки	434	48	73%	66%
	LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки + ABC/3TC 1 раз в сутки	444	48	71%	65%

[†] Значимо выше, чем в группах сравнения ($p < 0,05$).

[‡] Для FPV/r не были выполнены критерии, позволяющие сделать вывод о том, что FPV/r не уступает по эффективности LPV/r.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. В исследованиях применения фосампренавира у ранее не получавших АРВ препараты пациентов при вирусологической неэффективности терапии обнаруживались преимущественно мутации 32I, 46I/L, 47V и 54L/V/M; все эти мутации вызывают минимальную перекрестную резистентность к другим ИП. Основные мутации резистентности к ИП: I50V, которая также обеспечивает резистентность к лопинавиру, и I84V — мутация полирезистентности к ИП. У пациентов, участвовавших в клиническом исследовании SOLO, у которых была неэффективна схема АРТ, включающая FPV/r, при генотипировании вируса не было обнаружено мутаций резистентности к ИП.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: при заболеваниях печени требуется коррекция дозы препарата (см. стр. 258).

ПРЕИМУЩЕСТВА: (1) по эффективности сопоставим с LPV/r (*Lancet* 2006;368:476), (2) прием препарата не зависит от приема и состава пищи, (3) можно принимать 1 раз в сутки (только пациентам, ранее не получавшим АРТ), (4) при применении FPV/r у штаммов ВИЧ обнаруживается благоприятный спектр мутаций резистентности, которые не нарушают активность других ИП.

НЕДОСТАТКИ: (1) режим приема один раз в сутки не рекомендуется пациентам, ранее принимавшим ИП; (2) побочные эффекты со стороны ЖКТ и влияние на уровни липидов в сыворотке крови такие же, как у LPV/r.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание** не зависит от приема и состава пищи (в отличие от ампренавира); биодоступность не определена.
- **Выведение:** ампренавир является ингибитором, индуктором и субстратом изофермента CYP3A4.
- $T_{1/2}$: 7,7 часа.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Кожная сыпь.** Наиболее частой побочной реакцией является кожная сыпь, которая появляется на фоне приема препарата у 12–33% пациентов (информация из листка-вкладыша в упаковку с препаратом); тяжелая кожная сыпь, служащая показанием к отмене препарата, развивается у <1% пациентов. Фосампренавир содержит сульфоконпонент, поэтому его следует назначать с осторожностью пациентам с аллергией на сульфопрепараты, однако, по данным регистрационных клинических исследований, среди таких пациентов не было выявлено повышения частоты возникновения сыпи.
- **Непереносимость со стороны ЖКТ** является наиболее частым побочным эффектом; на тошноту, рвоту, диарею и (или) боль в животе предъявляли жалобы около 40% пациентов, однако тяжелое расстройство ЖКТ наблюдалось только у 5–10% пациентов; диарея возникала намного реже, чем при приеме нелфинавира (по результатам клинических исследований NEAT и SOLO). В клиническом исследовании KLEAN частота и интенсивность побочных эффектов со стороны ЖКТ в группах, получавших FPV/r и LPV/r, были одинаковыми. Усиление фосампренавира ритонавиром в дозе 200 мг/сут, по-видимому, не приво-

дит к увеличению частоты возникновения и интенсивности побочных эффектов со стороны ЖКТ, за исключением отдельных случаев.

- **Гепатотоксичность.** У 6–8% пациентов активность АЛТ повышалась до значений, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 5 раз.
- **Нарушения липидного баланса.** Ранние исследования не выявили существенного влияния фосампренавира на уровни липидов в плазме крови, однако, согласно результатам клинического исследования KLEAN, влияние FPV/r на уровни липидов сопоставимо с влиянием LPV/r. По-видимому, фосампренавир per se не оказывает значимого влияния на концентрации липидов в крови, однако у 5–8% пациентов, получавших фосампренавир, усиленный ритонавиром, уровень триглицеридов повышался до значений, превышающих 750 мг/дл.
- **Липодистрофия** наблюдалась на фоне приема фосампренавира.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Препараты, одновременное применение которых с фосампренавиром противопоказано:** астемизол, цизаприд, дигидроэрготамин, эрготамин, ловастатин, мидазолам, пимозид, терфенадин, триазолам, рифампицин, симвастатин, препараты зверобоя, флекаинид, пропafenон, флутиказон.
- **Препараты, которые одновременно с фосампренавиром следует назначать с осторожностью:** фенobarбитал, фенитоин и карбамазепин могут снижать уровень ампренавира, кроме того, ампренавир изменяет концентрации противосудорожных средств — необходимо следить за уровнями противосудорожных препаратов в плазме крови (терапевтический мониторинг). **Этинилэстрадиол и норэтиндрон** снижают уровни ампренавира; необходимо применять другие методы контрацепции. При одновременном применении **метадона** и ампренавира наблюдается снижение концентраций обоих препаратов (уровень метадона снижается на 35%). Следует рассмотреть возможность назначения другого антиретровирусного препарата; при одновременном применении необходимо проявлять настороженность в отношении признаков синдрома отмены. **Бепридил** и **алпразолам** следует назначать с осторожностью.
- **Другие лекарственные взаимодействия.** Рифампицин уменьшает AUC ампренавира на 82%; эти препараты не следует применять одновременно. **Рифабутин** уменьшает AUC ампренавира на 15%, а FPV увеличивает AUC рифабутина на 193%; назначить стандартные дозы FPV, а дозу рифабутина снизить до 150 мг 1 раз в сутки или до 300 мг 2–3 раза в неделю. **Кларитромицин** увеличивает AUC ампренавира на 18%; назначать стандартные дозы обоих препаратов. **Кетоконазол** повышает AUC ампренавира на 32%, а FPV увеличивает AUC кетоконазола на 44%; назначать стандартные дозы обоих препаратов. FPV увеличивает AUC **силденафила** в 2–11 раз; не принимать более 25 мг силденафила за 48 часов. AUC варденафила также может увеличиваться — не принимать больше 2,5 мг в сутки (2,5 мг за 72 часа при приеме FPV/r).

Таблица 5.26. Комбинации фосампренавира с другими ИП и с ННИОТ

Рекомендуемая комбинация	Другой ИП или ННИОТ	Фосампренавир	Примечания
FPV/RTV 1400/200 мг 1 раз в сутки 700/100 мг 2 раза в сутки	Нет данных	↑ 100%	Пациентам, ранее получавшим АРТ, рекомендуется принимать препараты 2 раза в сутки
NVP 200 мг 2 раза в сутки FPV/r 700/100 мг 2 раза в сутки	↔	↔	Не применять FPV, не усиленный ритонавиром. В комбинации с NVP назначать стандартную дозу NVP и FPV/r в дозе 700/100 мг 2 раза в сутки. Данные ограничены (сравнение с историческим контролем — AAC 2006; 50:315)
EFV + FPV/r 700/100 мг 2 раза в сутки или 1400/300 мг 1 раз в сутки	Нет данных	C _{min} ↓ 36%	При режиме приема препаратов 1 раз в сутки дозу RTV следует увеличить до 300 мг/сут
ATV 300 мг /FPV 1400 мг / RTV 200 мг 1 раз в сутки	1,9 мкг/мл ↓ 33%	8,9 мкг/мл ↑ 70%	Не применять
NFV, IDV	Нет данных	≠	Режимы дозирования не установлены.
LPV/r 3 капсулы 2 раза в сутки / FPV 700 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 2 раза в сутки	C _{min} ↓ 53%	C _{min} ↓ 64%	Не применять
SQV, TPV, DRV			Не применять. Недостаточно данных

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Эксперименты на животных не выявили аномалий развития эмбриона и плода. Пока недостаточно данных о безопасности и фармакокинетике препарата у беременных женщин, чтобы рекомендовать его для применения во время беременности (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года, стр. 97).

ФОСКАРНЕТ (Foscarnet)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Фоскавир* (Astra Zeneca)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы: 6000 мг (250 мл) — 73 долл., 12 000 мг (500 мл) — 143,25 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-488-3247

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблица 5.27. Рекомендации по режимам дозирования фоскарнета

Показания	Режим дозирования
ЦМВ ретинит	Индукционная терапия: 60 мг/кг в/в каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 14–21 дня Поддерживающая терапия: 90–120 мг/кг в/в 1 раз в день*
Другие формы ЦМВ инфекции (поражение ЖКТ)	60 мг/кг в/в каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 14–21 дня; показания для поддерживающей терапии не определены
Инфекция резистентным к ацикловиру вирусом простого герпеса	40 мг/кг в/в каждые 8 часов или 60 мг/кг каждые 12 часов в течение 3 недель
Инфекция резистентным к ацикловиру вирусом <i>varicella-zoster</i>	40 мг/кг в/в каждые 8 часов или 60 мг/кг каждые 12 часов в течение 3 недель

* Продолжительность жизни и длительность периодов ремиссии могут быть значительно увеличены при назначении поддерживающей дозы 120 мг/сут вместо 90 мг/сут (*J Infect Dis* 1993; 168:444).

Таблица 5.28. Коррекция дозы фоскарнета при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (мл/мин/кг)	Доза 60 мг/кг	Доза 90 мг/кг	Доза 120 мг/кг
>1,4	60	90	120
1,4–1,3	49	78	104
1,3–1,1	42	75	100
1,1–0,9	35	71	94
0,9–0,7	28	63	84
0,7–0,5	21	57	76

Гемодиализ: 60 мг/кг после диализа (уровень фосфоформной кислоты в сыворотке крови должен быть в пределах 500–800 мкмоль/л).

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ. Препарат активен в отношении вирусов герпеса, включая ЦМВ, ВПГ-1, ВПГ-2, вируса Эпштейна-Барр (волосатая лейкоплакия полости рта), вируса *varicella-zoster*, герпесвируса человека 6-го типа, и герпесвируса человека 8-го типа (вируса герпеса, ассоциированного с саркомой Капоши), большинства резистентных к ганцикловиру штаммов ЦМВ, а также большинства резистентных к ацикловиру штаммов ВПГ и штаммов вируса *varicella-zoster*. Препарат также проявляет активность в отношении ВИЧ *in vitro* и *in vivo* и применялся в качестве препарата «спасения» (*Antivir Ther* 2006; 11:561). Частота фенотипической резистентности, определяемой *in vitro*, среди штаммов ЦМВ, выделенных от больных через 6–12 месяцев терапии фоскарнетом, составила 20–30% (*J Infect Dis* 1998; 177:770). У ВИЧ-инфицированных с ЦМВ ретинитом выявлено снижение вирусной нагрузки в среднем на 0,5 $\log_{10}$ копий РНК ВИЧ/мл на фоне приема фоскарнета (*J Infect Dis* 1995; 172:225). Клинический опыт применения фоскарнета связан в основном с лечением ЦМВ ретинита; в этом случае клиническая эффективность препарата сравнима с эффективностью ганцикловира (*N Engl J Med* 1992; 326:213; *Ophthalmology* 1994; 101:1250). В двух исследованиях, проведенных до начала применения ВААРТ, фоскарнет в большей степени увеличивал продолжительность жизни больных, чем ганцикловир (*N Engl J Med* 1992; 326:213; *Am J Med* 1993; 94:175), однако у него было больше побочных реакций, ограничивающих применение препарата. Препарат обладает хорошей активностью *in vitro* против герпесвируса человека 8-го типа, однако были получены совершенно разные результаты при попытках лечения фоскарнетом саркомы Капоши. Если саркома Капоши является истинной злокачественной опухолью, то сомнительно, что такое лечение может принести пользу после завершения процесса злокачественного перерождения (*Science* 1998; 282:1837).

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ. В/в инфузия неразбавленного раствора препарата (концентрация препарата ≤ 24 мг/мл) через центральный венозный катетер или разбавленного 5% раствором глюкозы или физиологическим раствором (концентрация препарата < 12 мг/мл) через периферическую вену под тщательным медицинским контролем. Никакой другой препарат не должен вводиться одновременно через тот же катетер. Доза для индукционной терапии 90 мг/кг (с 12-часовым интервалом) вводится в течение ≥ 1 часа при помощи инфузионной помпы при обеспечении достаточной гидратации. Доза для поддерживающей терапии (90–120 мг/кг) вводится в течение ≥ 2 часов при помощи инфузионной помпы при обеспечении достаточной гидратации. Многие специалисты для начального курса поддерживающей терапии назначают препарат в дозе 90 мг/кг/сут, а для поддерживающей терапии после повторного индукционного курса по поводу рецидива — 120 мг/кг/сут.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 5–8% при приеме внутрь, обычно плохо переносится.
- **T_{1/2}:** 3 часа.
- **Уровни в СМЖ:** 15–70% от уровня в плазме крови.
- **Выведение:** только почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Дозозависимое нарушение функции почек:** у 37% больных, получавших лечение по поводу ЦМВ ретинита, наблюдается повышение сывороточного креатинина до ≥ 2 мг/дл, чаще всего на второй неделе индукционной терапии и, как правило, обратимое при восстановлении функции почек в течение недели после отмены препарата. При проведении индукционной терапии необходимо определять уровень креатинина 2–3 раза в неделю, а на фоне поддерживающей терапии — каждые 1–2 недели. При изменении клиренса креатинина необходимо корректировать дозу. При клиренсе креатинина $< 0,4$ мл/мин/кг фоскарнет следует отменить.
- **Изменения электролитного баланса** включают гипокальциемию (15%), гипофосфатемию (8%), гипомагниемию (15%), а также гипокалиемию (16%). Пациентов следует предупреждать о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о симптомах гипокальциемии: парестезий вокруг рта, парестезий конечностей и нарушений чувствительности. Необходимо определять уровни кальция, магния, калия, фосфата и креатинина в сыворотке крови, как правило, не менее двух раз в неделю на фоне индукционной терапии и не менее 1 раза в неделю на фоне поддерживающей терапии. Если парестезии возникают на фоне нормального электролитного баланса, следует определить уровень ионизированного кальция до и после инфузии.
- **Судороги:** (10%), обусловлены нарушением функции почек и гипокальциемией.
- **Язвы полового члена.**
- **Прочие побочные эффекты:** тошнота, рвота, головная боль, сыпь, лихорадка, гепатит, угнетение функции костного мозга.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Одновременное применение пентамидина в/в может привести к тяжелой гипокальциемии. Не рекомендуется назначать одновременно с потенциально нефротоксическими препаратами, в том числе амфотерицином В, аминогликозидами и пентамидином. Имипенем может повышать риск возникновения судорожных приступов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Корректно организованные исследования на животных или клинические исследования не проводились. Рекомендуется для лечения ЦМВ инфекций, угрожающих жизни или угрожающих потерей функции пораженных органов.

ФОСКАВИР (Foscavir) — см. Фоскарнет (стр. 263)

ФУНГИЗОН (Fungizone) — см. Амфотерицин В (стр. 171)

ГАНЦИКЛОВИР И ВАЛГАНЦИКЛОВИР (Ganciclovir, Valganciclovir)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ (ФОРМЫ ДЛЯ В/В ВВЕДЕНИЯ И ПРИЕМА ВНУТРЬ)

- Ганцикловир: *Цитовен*, форма для в/в введения (Roche); *Bumrapesert*, внутриглазной имплантат (Bausch & Lomb) или генерическое
- Валганцикловир: *Валцит*, форма для приема внутрь (Roche)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Ганцикловир: флакон с р-ром для в/в введения, содержащий 500 мг препарата — 56,52 долл. Валганцикловир: таблетка 450 мг — 38,13 долл. Имплантат ганцикловира: стоимость одного имплантата — 5400 долл. или 10 800 долл. в год.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЖИМАМ ДОЗИРОВАНИЯ: см. стр. 414. Ганцикловир, 5 мг/кг, в/в каждые 12 часов в течение 2 недель (индукционная терапия), затем 5 мг/кг в/в каждые 24 часа (поддерживающая терапия); валганцикловир, 900 мг внутрь каждые 12 часов в течение 3 недель (индукционная терапия), затем 900 мг каждые 24 часа (поддерживающая терапия).

Предпочтительно назначать валганцикловир, принимаемый внутрь, поскольку он обеспечивает уровни ганцикловира в крови, сравнимые с уровнями, достигаемыми при введении ганцикловира в/в в рекомендуемых дозах (*N Engl J Med* 2002; 346:1119). Лекарственная форма ганцикловира для приема внутрь в дальнейшем использоваться не должна, а ганцикловир в/в рекомендуется назначать только тяжелобольным пациентам и пациентам, не способным принимать препараты через рот.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-282-7780

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический пуриновый нуклеозидный аналог гуанина

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ: препарат активен в отношении вирусов герпеса, включая ЦМВ, ВПГ-1, ВПГ-2, вируса Эпштейна-Барр, вируса *varicella-zoster*, герпесвируса человека 6-го типа и герпесвируса человека 8-го типа (вируса герпеса, ассоциированного с саркомой Капоши). Примерно у 10% больных, получавших ганцикловир ≥ 3 месяцев для лечения ЦМВ инфекции, формируются резистентные штаммы, чувствительные к фоскарнету (*J Infect Dis* 1991; 163:716; *J Infect Dis* 1991; 163:1348). У больных, получающих поддерживающую терапию ганцикловиром в/в по поводу ЦМВ ретинита, частота формирования вирусной резистентности к ганцикловiru по прошествии 9 месяцев терапии составляет 26% (*J Infect Dis* 1998; 177:770). Ганцикловир активен *in vitro* против герпесвируса человека 8-го типа, однако были получены совершенно разные результаты при попытках лечения ганцикловиром саркомы Капоши. Если СК представляет собой истинную злокачественную опухоль, то представляется целесообразным проводить профилактику ВГЧ-8-серопозитивным больным до начала процесса злокачественного перерождения (*Science* 1998; 282:1837).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **ЦМВ ретиниты:** контролируемое исследование эффективности препарата у 141 больных, рандомизированных в группы в/в введения ганцикловира (5 мг/кг/сут в течение трех недель, в дальнейшем 5 мг/кг) и валганцикловира внутрь (900 мг 2 раза в сутки в течение трех недель, в дальнейшем 900 мг/сут) показало сравнимые результаты по частоте клинического ответа на терапию (77% и 72% соответственно, через 4 недели) и по медиане продолжительности ремиссии (125 и 160 дней соответственно) (*N Engl J Med* 2002; 346:1119). Применение валганцикловира внутрь в настоящее время служит стандартом лечения ганцикловиrom. Многократные исследования продемонстрировали высокую эффективность в/в ганцикловира, в/в фоскарнета, в/в цидофовира, валганцикловира внутрь и имплантата ганцикловира; однако имплантат обеспечивает наиболее длительную ремиссию (*N Engl J Med* 1997; 337:83; *N Engl J Med* 1999; 340:1063). Применение имплантата ганцикловира с замедленным высвобождением (*Vimpat*), обычно в сочетании с валганцикловиrom внутрь, является в настоящее время методом выбора для профилактики системной ЦМВ инфекции и развития контралатерального ретинита (*N Engl J Med* 1997; 337:83; 337:105; *Am J Ophthalmol* 1999; 127:329). Действующие рекомендации по проведению начальной терапии ЦМВ ретинита кратко изложены на стр. 414–417.

При восстановлении иммунной системы, когда в течение 3–6 месяцев количество лимфоцитов CD4 стабильно выше 150 мкл⁻¹, можно рассмотреть возможность отмены поддерживающей терапии (*JAMA* 1999; 282:1633). Конкретная для данного случая рекомендация CDC/IDSA состоит в том, чтобы такое решение принималось с участием офтальмолога и зависело от величины и длительности иммунологического ответа, анатомической локализации поражения, остроты зрения другого глаза, а также от возможности проведения регулярных офтальмологических осмотров.

- **Другие формы диссеминированной ЦМВ инфекции.** Ганцикловир и фоскарнет применяются в стандартных схемах лечения эзофагита, колита, пневмонита и неврологических нарушений цитомегаловирусной этиологии (см. таблицу 5.29 ниже и стр. 418–420) (*AIDS* 2000; 14:517; *Clin Infect Dis* 2002; 34:101). Рекомендации, касающиеся продолжения или отмены поддерживающей терапии при восстановлении иммунной системы при экстраокулярных формах ЦМВ инфекции отсутствуют, однако в большинстве случаев можно следовать рекомендациям по лечению ЦМВ ретинита, принимая за пороговую величину количество лимфоцитов CD4, равное 100–150 мкл⁻¹, которое стабильно сохраняется в течение ≥3 месяцев (*AIDS* 2001; 15:F1). Сообщалось о случаях рецидива ЦМВ ретинита после прекращения поддерживающей терапии при восстановлении иммунной системы; их объясняют отсутствием ЦМВ-специфического клеточного иммунного ответа, опосредованного лимфоцитами CD4 (*J Infect Dis* 2001; 183:1285).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** валганцикловир — при приеме во время еды всасывается 60% препарата (при приеме ганцикловира внутрь всасывается всего 6–9%). После абсорбции валганцикловир быстро гидролизруется до ганцикловира.

- **Уровень в сыворотке крови:** средняя пиковая концентрация при в/в введении доз для индукционной терапии равна 11,5 мкг/мл (МПК₅₀ для ЦМВ составляет 0,1–2,75 мкг/мл).

Таблица 5.29. Среднее значение AUC для валганцикловира по сравнению с ганцикловиром в/в при применении в стандартных дозах (*N Engl J Med* 2002; 346:1119)

	AUC (мкг/час/мл)	
	Валганцикловир	В/в ганцикловир
Индукционная терапия	32,8	28,6
Поддерживающая терапия	34,9	30,7

- **Уровень в СМЖ:** 24–70% от уровня в плазме крови; концентрация в стекловидном теле — 10–15% от уровня в плазме крови (0,96 мкг/мл) (*J Infect Dis* 1993; 168:1506).
- **T_{1/2}:** 2,5–3,6 часов при в/в введении; 3–7 часов при приеме внутрь. Период полувыведения из клетки — 18 часов.
- **Выведение.** Форма для в/в введения: 90–99% препарата выводится в неизменном виде с мочой. Форма для приема внутрь: 86% с калом и 5% с мочой.
- **Почечная недостаточность:** при гемодиализе выводится 50% ганцикловира (*Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:142).

Таблица 5.30. Коррекция доз ганцикловира и валганцикловира при почечной недостаточности (дозы для индукционной терапии)

Клиренс креатинина			
Ганцикловир (в/в)		Валганцикловир [†] (внутри)	
>80 мл/мин	5 мг/кг каждые 12 часов	>60 мл/мин	900 мг 2 раза в сутки
50–79 мл/мин	2,5 мг/кг каждые 12 часов	40–59 мл/мин	450 мг 2 раза в сутки
25–49 мл/мин	2,5 мг/кг каждые 24 часа	25–39 мл/мин	450 мг 1 раз в сутки
10–24 мл/мин	1,25 мг/кг каждые 24 часа	10–24 мл/мин	450 мг через день (индукционная терапия); 450 мг 2 раза в неделю (поддерживающая терапия)
<10 мл/мин*	1,25 мг/кг 3 раза в неделю	<10 мл/мин	Не рекомендуется

* Гемодиализ: 1,25 мг/кг 3 раза в неделю; прием препарата после диализа.

[†] Доза для поддерживающей терапии = 50% дозы для индукционной терапии.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ФОРМА ДЛЯ В/В ВВЕДЕНИЯ

- **Нейтропения** (снижение абсолютного количества нейтрофилов до уровня <500 мкл⁻¹) — 25–40% случаев; отмена препарата требуется в 20% случаев. В качестве альтернативы можно назначить Г-КСФ. Отмена препарата или снижение дозы приводит к увеличению количества нейтрофилов в течение 3–7 дней. Необходимо выполнять клинический анализ крови 2–3 раза в неделю и прекращать прием препарата, если

общее количество нейтрофилов $<500 \text{ мкл}^{-1}$ или количество тромбоцитов $<25\,000 \text{ мкл}^{-1}$.

- **Тромбоцитопения** в 2–8% случаев.
- **Токсичное действие на ЦНС** наблюдается в 10–15% случаев: головные боли, судорожные припадки, спутанность сознания, кома.
- **Гепатотоксичность** в 2–3% случаев.
- **Расстройства ЖКТ** в 2% случаев.
- **Примечание:** нельзя назначать терапию ганцикловиром пациентам с исходной нейтропенией ($<500 \text{ мкл}^{-1}$) или тромбоцитопенией ($<25\,000 \text{ мкл}^{-1}$).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ФОРМА ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ (ВАЛГАНЦИКЛОВИР). Из 212 больных с ЦМВ ретинитом, для которых медиана периода наблюдения составила 272 дня, у 10% пациентов развилась нейтропения с общим количеством нейтрофилов $<500 \text{ мкл}^{-1}$, у 12% пациентов уровень гемоглобина снизился до $<80 \text{ г/л}$; у 35% была диарея, у 23% — тошнота, и у 18% — лихорадка (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:392). Побочные эффекты у валганцикловира, принимаемого внутрь, такие же, как и у ганцикловира в формах для в/в введения и приема внутрь.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Зидовудин повышает риск нейтропении, поэтому одновременный прием не рекомендуется. Токсическими для костного мозга также являются интерферон, сульфадиазин, гидроксимочевина, пириметамин и ТМП-СМК. Ганцикловир в формах для в/в введения и приема внутрь повышает AUC диданозина на 100%, поэтому следует проявлять настороженность в отношении побочных реакций диданозина или, возможно, снизить дозу диданозина (исследования одновременного лечения ганцикловиром и диданозином в кишечнорастворимой оболочке не проводились) (*MMWR* 1999; 48[RR-10]:48). Пробенецид повышает уровень ганцикловира на 50%. В комбинации с фоскарнетом наблюдается аддитивный эффект или синергизм *in vitro* в отношении ЦМВ и ВПГ. Ганцикловир следует назначать с осторожностью при одновременном применении препаратов, ингибирующих репликацию вируса или быстрое деление клеток — дапсона, пентамидина, пириметамина, флуцитозина, цитотоксических противоопухолевых препаратов (винкристина, винбластина, доксорубина), амфотерицина В, ТМП-СМК и нуклеозидных аналогов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Препарат оказывает тератогенное действие на животных при достижении концентраций в организме, сравнимых с терапевтическими концентрациями у человека; применять только в том случае, если ожидаемая польза от терапии для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Г-КСФ (G-CSF) [Филграстим (Filgrastim)]

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Нейпоген* (Amgen)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНА: флаконы: 300 мкг в 1 мл — 243 долл., 480 мкг в 1,6 мл — 387 долл.

ПРОГРАММА ВОЗМЕЩЕНИЯ РАСХОДОВ НА ЛЕЧЕНИЕ: 800-272-9376

ПРИМЕЧАНИЕ. Выпускается только во флаконах, содержащих 300 мкг и 480 мкг препарата. Фармацевты часто советуют выбрасывать неиспользованную дозу препарата, однако для экономии можно хранить неиспользованную дозу в шприцах в холодильнике. Например, если доза для однократного введения составляет 75 мкг, то одна доза вводится сразу после вскрытия флакона (300 мкг), а из оставшегося количества препарата можно приготовить три шприца для последующего использования.

ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТА. Пациенты обычно самостоятельно делают себе подкожные инъекции в область живота или верхнюю часть бедра; если инъекцию выполняет кто-то другой, ее можно сделать также в заднебоковую область плеча. Места инъекций следует чередовать. Препарат должен храниться в холодильнике при температуре 2–8°C (36–46°F).

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ: рекомбинантный гликопротеин с молекулярной массой 20 кДа, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников гранулоцитов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: см. стр. 506. По данным проспективного исследования с участием 1729 ВИЧ-инфицированных женщин, проживающих в США, исходно нейтропения (АКН <1000 мкл⁻¹) наблюдалась у 7% женщин, а в течение всего периода наблюдения (7,5 лет) снижение АКН <2000 мкл⁻¹ регистрировалось хотя бы однократно у 79% женщин. Установлена сильно выраженная корреляция с низкими показателями количества лимфоцитов CD4 и высокими показателями вирусной нагрузки (*Arch Intern Med* 2006; 166:405). Другие причины развития нейтропении с количеством нейтрофилов <500 –750 мкл⁻¹: 1) прием зидовудина (*Blood* 1991; 77:2109); 2) прием других препаратов, таких как ганцикловир, фоскарнет, рибавирин, флуцитозин, приметамин, ТМП-СМК и интерферон; 3) противоопухолевая химиотерапия (по поводу лимфомы или саркомы Капоши). Некоторые специалисты полагают, что больные СПИДом легче переносят нейтропению (в отношении развития инфекционных осложнений), чем онкологические больные (*Arch Intern Med* 1995; 155:1965; *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12:429), и, согласно рекомендациям USPHS/IDSA, нейтропения при ВИЧ-инфекции не является абсолютным показанием к назначению Г-КСФ (*MMWR* 1999; 48[RR-10]; *Clin Infect Dis* 2000; 30[suppl 1]:S29). Тем не менее, частота бактериальных инфекций у больных с количеством нейтрофилов <500 мкл⁻¹ увеличивается в 2–3 раза (*Lancet* 1989; 2:91; *Arch Intern Med* 1995; 155:1965), и ответ на терапию Г-КСФ наблюдается у большинства ВИЧ-инфицированных. Клиническое исследование, в котором участвовали 258 ВИЧ-инфицированных с количеством нейтрофилов 750–1000 мкл⁻¹, показало, что в группе, получавшей Г-КСФ, частота бактериальных инфекций была ниже на 31%, на 54% было меньше тяжелых бактериальных инфекций и на 45% было

меньше дней, проведенных в стационаре по поводу лечения этих инфекций, однако показатели смертности не улучшились (*AIDS* 1998; 12:65). Анализ данных трех многоцентровых исследований по 719 пациентам, получавшим Г-КСФ по поводу нейтропении (считалось, что нейтропения у этих пациентов была вызвана ганцикловиром, применявшимся для лечения ЦМВ ретинита), показал, что применение Г-КСФ снижало частоту развития бактериемий и летальных исходов, связанных с нейтропенией, однако эти результаты не были статистически значимыми при коррекции для смешанных переменных (*AIDS* 2002; 16:757).

- **ГМ-КСФ (сарграмостим)** может также использоваться для коррекции нейтропении у больных СПИДом, выпускается под названиями *Имму-некс* и *Лейкин*. Были опасения, что стимуляция моноцитов и макрофагов может усилить репликацию ВИЧ, однако исследования, в которых регулярно определялась вирусная нагрузка, это не подтвердили (*AIDS Res Hum Retroviruses* 1996; 12:1151). Другим возможным практическим применением является использование ГМ-КСФ для восстановления аллостимулирующей функции моноцитов и макрофагов (*HIV Clin Trials* 2002; 3:219). Назначают в дозе 250 мкг/м² в/в 1 раз в день (продолжительность инфузии 2 часа). Примечание: Для уменьшения потерь препарата рекомендуется округлять величину дозы до 250 или 500 мкг (количество препарата в одном флаконе).

Режимы дозирования. Начальная доза Г-КСФ составляет 5–10 мкг/кг/сут подкожно (из расчета на тощую массу тела), обычно 5 мкг/кг/сут. Для практических целей удобно округлять расчетное значение дозы до 1 мл (300 мкг), 0,5 мл (150 мкг), 0,25 мл (75 мкг) или 0,2 мл (60 мкг). Дозу можно повышать на 1 мкг/кг/сут через 5–7 дней вплоть до 10 мкг/кг/сут или уменьшать на 50% в неделю и вводить либо 1 раз в сутки, либо через день, либо 2–3 раза в неделю. Необходимо делать клинический анализ крови 2 раза в неделю и поддерживать абсолютное количество нейтрофилов $>1000\text{--}2000\text{ мкл}^{-1}$ (*N Engl J Med* 1987; 317:593). Если при введении препарата в дозе 10 мкг/кг/сут через 7 дней нет ответа на терапию, лечение прекращают. Обычная поддерживающая доза составляет 150–300 мкг 3–7 раз в неделю.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание:** при приеме внутрь препарат не всасывается. Г-КСФ вводится в/в или подкожно (предпочтительнее).
- **T_{1/2}:** 3,5 часа (для подкожной инъекции).
- **Выведение:** почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: единственным серьезным побочным эффектом являются боли в костях, содержащих костный мозг, возникающие в 10–20% случаев и, как правило, купирующиеся ацетаминофеном.

РЕДКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: умеренная дизурия, обратимые изменения показателей функции печени, повышение уровня мочевой кислоты и повышение активности ЛДГ.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: препарат нельзя вводить в течение 24 часов после сеанса противоопухолевой химиотерапии. Препараты лития могут повышать лейкоцитоз. Винкристин повышает вероятность развития периферической нейропатии (*J Clin Oncol* 1996; 14:935).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. У животных при введении доз, в 2–10 раз превышающих терапевтическую дозу для человека, наблюдались выкидыши и внутриутробная смерть плода. Исследования с участием людей не проводились.

ГЕМФИБРОЗИЛ (Gemfibrozil)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Лопид* (Pfizer) или генерическое

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ЦЕНА: таблетки 600 мг — 1,24 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: гиполипидемический препарат, производное фиброевой кислоты (по структуре похож на клофибрат)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: см. стр. 123. Повышенный уровень триглицеридов в сыворотке крови; препарат может повышать уровни холестерина ЛПНП и общего холестерина. Назначают в дозе 600 мг внутрь 2 раза в сутки не менее чем за 30 минут до еды.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА: регулярно определять уровень липидов крови, в особенности триглицеридов и холестерина ЛПНП натошак. При выраженном повышении холестерина ЛПНП прием гемфиброзила временно прекращают; возврат холестерина ЛПНП к исходному уровню ожидается через 6–8 недель. Следует также прекратить прием препарата, если в течение трех месяцев отсутствует снижение уровня триглицеридов или холестерина. Исследование показателей функции печени и клинический анализ крови проводят перед началом лечения, через 3–6 месяцев, а затем ежегодно. Лечение гемфибромиллом также прекращают при отклонении показателей функции печени, которые нельзя объяснить другими причинами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 97%.
- **T_{1/2} :** 1,3 часа.
- **Выведение:** с мочой — 70%; с калом — 6%.
 - Печеночная недостаточность: уменьшить дозу; применять с осторожностью.
 - Почечная недостаточность: возможно, уменьшить дозу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: препарат противопоказан при заболеваниях желчного пузыря, первичном билиарном циррозе и тяжелой почечной недостаточности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Липиды крови:** препарат может повышать уровень холестерина ЛПНП или общего холестерина; механизм такого действия слабо изучен.
- **Желчный пузырь:** гемфиброзил, как и клофибрат, может вызывать появление желчных камней и холецистит, что объясняют повышенным выделением холестерина с желчью.
- **Прочие побочные эффекты:** расстройства ЖКТ, снижение гематокрита и (или) снижение количества лейкоцитов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Одновременный прием гемфиброзила и статинов** приводит к развитию рабдомиолиза и почечной недостаточности; возможно также повышение риска возникновения миозитов. При одновременном применении необходимо тщательно отслеживать клинические проявления миозита. АУС розувастатина ↑ на 90%; в комбинации с розувастатином следует использовать фенофибрат.
- **Пероральные антикоагулянты:** препарат может усиливать действие варфарина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С.

ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ГОРМОН РОСТА (Growth hormone, human) [Соматотропин (Somatropin)]

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Серостим* (Serono)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы: 4 мг (около 12 международных единиц — МЕ), 5 мг (около 15 МЕ) и 6 мг (около 18 МЕ) по 42 долл./мг. Средняя стоимость составляет 252 долл. в сутки или 21 000 долл. за 12-недельный курс.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 888-628-6673; пациентам, отвечающим определенным критериям, и у которых расходы на препарат превышают 36 000 долл. за календарный год, фирма-производитель продает необходимый годовой запас препарата за фиксированную цену 36 000 долларов.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: рекомбинантный человеческий гормон роста

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: лечение гипотрофии или кахексии у больных СПИДом (эти показания к применению одобрены FDA). Вводить п/к перед сном. Доза препарата зависит от массы тела пациента:

- >55 кг — 6 мг п/к 1 раз в сутки.
- 45–55 кг — 5 мг п/к 1 раз в сутки.
- 35–45 кг — 4 мг п/к 1 раз в сутки.
- <35 кг — 0,1 мг/кг п/к 1 раз в сутки.

Оценить состояние больного через 2 недели от начала терапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Положительные эффекты применения гормона роста у больных СПИДом включают увеличение веса тела, увеличение тощей массы тела и поддержание физической формы (*Am J Managed Care* 2000; 6:1003).

- В клиническом исследовании, в котором приняли участие 178 больных СПИДом в состоянии истощения, у пациентов, получавших соматотропин в течение 12 недель, отмечалось увеличение веса тела в среднем на 3,0 кг и увеличение сухой массы тела в среднем на 1,6 кг по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. У пациентов, получавших гормон роста, также наблюдалось повышение медианы результата тестирования на беговой дорожке на 13%. Статистически значимо-

го увеличения продолжительности жизни пациентов не обнаружено (*Ann Intern Med* 1996; 125:873).

- В ходе другого исследования, в котором участвовали 60 истощенных больных, были получены аналогичные результаты (*Ann Intern Med* 1996; 125:865). Стоимость препарата превышала 1000 долл. в неделю, что вызывает сомнения относительно экономической эффективности такого лечения (*Ann Intern Med* 1996; 125:932). Можно снизить стоимость терапии, уменьшив длительность курса лечения до 2 недель и проводя его в периоды обострения оппортунистических инфекций с целью уменьшения потери веса, обусловленной этими инфекциями (*AIDS* 1999; 13:1195), или применяя препарат в более низкой дозе — 1–4 мг/сут (*Ann Intern Med* 1996; 125:865).
- Наиболее информативные результаты о применении гормона роста для лечения липодистрофии были получены в обсервационном исследовании, в котором участвовали 30 пациентов с повышенным отложением висцерального жира, связанным с ВААРТ. Пациентам вводили гормон роста в дозе 6 мг/сут на протяжении 6 месяцев, после чего по истечении периода «вымывания» некоторым пациентам назначили поддерживающий курс лечения гормоном роста в дозе 4 мг через день. Было выявлено снижение объема висцерального жира в среднем на 42% при применении препарата в дозе 6 мг/сут, однако объем висцерального жира восстанавливался после прекращения лечения. Изменения липидного спектра крови на фоне терапии варьировали в широких пределах; у четырех больных развился диабет; многие пациенты жаловались на боли в суставах и низкое качество жизни (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:379).

РЕЗЮМЕ. В консенсусном документе, составленном специалистами из нескольких федеральных агентств, занимающихся вопросами лечебного питания при ВИЧ-инфекции, сделан вывод о том, что гормон роста и другие белковые анаболические препараты могут способствовать предотвращению или замедлению быстрой потери веса, которая часто наблюдается при острых инфекциях (*Clin Infect Dis* 2003; 36:S69).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность при подкожных инъекциях:** 70–90%.
- $T_{1/2}$: 3,9–4,3 часа.
- **Выведение:** метаболизируется преимущественно клетками почек, а также в печени.
- **Коррекция дозы при печеночной или почечной недостаточности:** наблюдается снижение клиренса гормона, однако клиническая значимость этого неясна, и рекомендации по коррекции дозы не разработаны.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Гормон роста может вызывать дозозависимую задержку жидкости и натрия, что приводит к отекам (преимущественно на конечностях), артралгиям, миалгиям и гипертензии. К наиболее распространенным побочным эффектам относятся скелетно-мышечный дискомфорт (20–50%) и повышение тургора тканей с отечностью рук и ступней (25%); выраженность обоих побочных эффектов постепенно уменьшается при продолжении терапии. Об атрофии жировой ткани и резистентности к инсулину упоминалось выше. К прочим побочным эффектам относятся гриппоподобная реакция, озноб, боли в спине, недомогание, туннельный синдром запястья, боли в грудной клетке, тошнота и диарея.

Побочные эффекты могут быть ослаблены путем уменьшения суточной дозы или уменьшения числа инъекций в неделю.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: не изучались.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что человеческий гормон роста не проникает сквозь плацентарный барьер в кровотоки плода.

ХАЛЬЦИОН (Halcion) — см. Бензодиазепины (стр. 188)

ГУМАТИН (Humatin) — см. Паромомицин (стр. 330)

ИНДИНАВИР (Indinavir, IDV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Криксиван (Merck)

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** капсулы, содержащие 200, 333 и 400 мг индинавира
- **Режимы дозирования:** IDV, 800 мг каждые 8 часов; IDV/r, 800/100 или 800/200 мг 2 раза в сутки
- **СОЦ:** 500 долл. в месяц

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ. Без усиления ритонавиром — принимать за 1 час до еды или через 2 часа после еды или с легкой, нежирной пищей. Для IDV/r зависимости от приема пищи нет.

ПОТРЕБЛЕНИЕ ЖИДКОСТИ. Пациентам необходимо выпивать $\geq 1,5$ л жидкости в сутки.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: без ограничений.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при комнатной температуре, 15–30°C (59–86°F); защищать от влажности окружающего воздуха.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-850-3430

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ. Стандартный режим дозирования индинавира без усиления ритонавиром: 800 мг каждые 8 часов натощак (за 1 час до еды или через 2 часа после еды) или с легкой, нежирной пищей, такой как поджаренные тосты с джемом, сок, кофе (с обезжиренным молоком и сахаром), кукурузные хлопья с обезжиренным молоком. Для профилактики нефролитиаза, связанного с приемом индинавира, пациентам необходимо выпивать $\geq 1,5$ л жидкости в сутки, лучше всего воды. В настоящее время применение индинавира ограничено схемами, в которых используется индинавир, усиленный ритонавиром, что позволяет принимать препарат 2 раза в сутки независимо от приема пищи. Стандартный режим дозирования IDV/RTV: 800 мг/100 мг 2 раза в сутки или 800 мг/200 мг 2 раза в сутки (повышенный риск образования камней в почках) или 400 мг/400 мг (повышенный риск развития побочных эффектов ритонавира).

ПРЕИМУЩЕСТВА: обширный опыт применения; проводилось длительное наблюдение.

НЕДОСТАТКИ: необходимость приема каждые 8 часов натошак при применении без ритонавира; риск нефролитиаза и необходимость потребления большого количества жидкости (как при усилении ритонавиrom, так и без него); дерматологические побочные эффекты, включая сухость кожи, алопецию и паронихии (независимо от усиления ритонавиrom). По вирусологическому действию схемы с индинавиром уступают многим другим схемам АРТ; DHHS и IAS-USA не рекомендуют назначать схемы с индинавиром в качестве схем начальной антиретровирусной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 5.31. Клинические исследования индинавира с участием пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–500 копий/мл
ACTG 320 (<i>N Engl J Med</i> 1997; 537:725)	IDV 800 мг каждые 8 ч/AZT/3TC	577	24		60%*
	AZT/3TC	579			9%
Merck 035 (<i>N Engl J Med</i> 1997; 337:734)	IDV/AZT/3TC	32	24		90%*
	IDV	28			43%
	AZT/3TC	31			0
Dupont 006 (<i>N Engl J Med</i> 1999; 341:1865)	EFV/3TC/AZT	154	48	64%*	70%*
	IDV/3TC/AZT	148		43%	48%
	IDV/EFV	148		47%	53%
Merck 060 (<i>AIDS</i> 2000; 14:367)	IDV/AZT/3TC	52	52		60%*
	AZT/3TC	50			46%
Atlantic (<i>AIDS</i> 2003; 17:987)	IDV/ddI/d4T	417	48	55%	57%
	NVP/ddI/d4T	394		54%	58%
	3TC/ddI/d4T	396		46%	59%
CNAAB 3005 (<i>JAMA</i> 2001; 285:1155)	ABC/3TC/AZT	282	48	40%	51%
	IDV/3TC/AZT	280		46%	51%
CNA 3014 (<i>Curr Med Res J</i> 2004; 20:103)	ABC/3TC/AZT	169	48	59%*	64%
	IDV/3TC/AZT	173		48%	50%
START-1 (<i>AIDS</i> 2000; 14:1481)	IDV/3TC/d4T	101	48	49%	53%
	IDV/3TC/3TC	103		47%	52%

* Значимо выше, чем в группах сравнения ($p < 0,05$).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Мутации 101/R/V, 20M/R, 24I, 32I, 36I, 54V, 71V/T, 73S/A, 77I, 82A/F/T, 84V и 90M приводят к снижению активности *in vitro* (*Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2775; *Topics HIV Med* 2006; 14:125). Замещения в кодонах 46, 82 и 84 относятся к основным мутациям, которые определяют резистентность, но необязательно возникают первыми. Вообще говоря, чтобы возникла фенотипическая резистентность, необходимы, по крайней мере, 3 мутации. Среди мутаций резистентности к индинавиру немногие вызывают также резистентность к другим ИП; однако множественные мутации приводят к развитию устойчивости ко всему классу препаратов (*Nature*, 1995, 374:569).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 65% при приеме натощак или с легкой нежирной пищей. Плотная еда снижает уровни индинавира на 77%; препарат следует принимать за час до еды или через 2 часа после еды, с легкой пищей или с ритонавиром. Пища оказывает минимальное влияние на концентрацию индинавира, если препарат применяется в комбинации с ритонавиром.
- **T_{1/2}:** 1,5–2 часа (из сыворотки крови).
- **C_{max}:** пик более 200 нмоль/л, через 8 часов после приема — 80 нмоль/л (95% ингибирование вируса *in vitro* достигается при 25–100 нмоль/л). По величине пиковых уровней можно судить о риске нефротоксичности, а по величине минимальных уровней — об эффективности, однако при усилении ритонавиром уровни препарата, по-видимому, менее предсказуемы (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:374). Проникновение в СМЖ умеренное (соотношение уровней в СМЖ и плазме крови = 0,06–0,16), но выше, чем для других ИП, и достаточное для подавления штаммов вируса, чувствительных к индинавиру (*Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2173). Достижимые уровни в СМЖ превышают IC₉₅ для большинства изолятов ВИЧ (*AIDS* 1999; 13:1227). Если индинавир сочетается с ритонавиром, то минимальные уровни индинавира в СМЖ повышаются более чем в 5 раз (VII CROI, Сан-Франциско, Калифорния, 2000, тезисы 312).
- **Выведение:** метаболизируется в печени путем связывания с глюкуроновой кислотой и при участии ферментов системы цитохрома P-450 (CYP3A4). С мочой выделяется 5–12% неизмененного препарата, а также соединения с глюкуроновой кислотой и окисленные метаболиты.
- **Доза при почечной недостаточности:** стандартная. Это также относится к гемодиализу и перитонеальному диализу (*Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1102).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- У 10–15% пациентов отмечается **бессимптомное повышение уровня непрямого билирубина** до величины $\geq 2,5$ мг/мл без повышения активности трансаминаз. Не приводит к клинически значимым последствиям; в редких случаях наблюдается желтуха или иктеричность (пожелтение) склер.
- **Кожа и слизистые:** паронихии и врастание ногтей пальцев стопы, алопеция, сухость кожи, сухость во рту, сухость глаз (часто).
- **Побочные эффекты, общие для всех препаратов данного класса:** гипергликемия по причине резистентности к инсулину, липодистрофия,

гиперлипидемия (повышение уровней триглицеридов, холестерина и ЛПНП), возможно усиление кровоточивости при гемофилии (*AIDS* 2001; 15:11). Пациентам с гемофилией в целом не рекомендуется назначать индинавир, поскольку есть много других ИП.

- **Нефролитиаз + гематурия** у 10–28% пациентов в зависимости от продолжительности терапии, возраста, усиления ритонавиром и про-филактической водной нагрузки (*J Urol* 2000; 164:1895). Основным механизмом камнеобразования служит кристаллизация препарата; риск нефролитиаза увеличивается при высокой концентрации препарата в сыворотке крови и (или) обезвоживании; кристаллы индинавира обнаруживаются в анализах мочи у почти 60% пациентов, получающих индинавир. Частота развития нефролитиаза, с почечными коликами, болями в боку, гематурией и (или) почечной недостаточностью в когортном исследовании ATHENA, где участвовали 1219 пациентов, получавших индинавир, составила 8,3/100 пациентов в год; факторами риска были низкий вес, низкая тощая масса тела, прием более 1000 мг индинавира в сутки и проживание в теплом климате (*Arch Intern Med* 2002; 162:1493). К факторам, которые, по всей вероятности, не влияли на риск, относились количество лимфоцитов CD4 и pH мочи. Для поддержания диуреза на уровне ≥ 150 мл/час на протяжении трех часов после приема препарата пациентам необходимо выпивать около 1500 мл жидкости в сутки; камни представляют собой кристаллы индинавира $\pm$ кальций (*Ann Intern Med* 1997; 349:1294). Нефролитиаз обычно развивается при пиковых концентрациях в плазме, превышающих 10 мкг/мл (*AIDS* 1999; 13:473). Такие пиковые концентрации наблюдаются при применении индинавира в стандартной дозе или при усилении ритонавиром, например, при приеме индинавира/ритонавира в дозе 800/100 мг или 800/200 мг 2 раза в сутки (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:374).
- **Нефротоксичность.** В ходе проспективного исследования, в котором участвовали 184 пациента, получавших индинавир, было обнаружено, что у 35% из них при проведении обычного анализа мочи выявлялась пиурия, которая часто сочеталась с протеинурией, гематурией и кристаллурией (кристаллы индинавира) (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:135). Примерно у 25% пациентов с персистирующей пиурией повышался уровень креатинина в сыворотке крови, причем после отмены индинавира высокий уровень креатинина сохранялся в течение трех месяцев и более. У 2% пациентов, получавших индинавир, отмечены интерстициальный нефрит с пиурией и почечная недостаточность (*Clin Infect Dis* 2002; 34:1033).
- **Алопеция (облысение)** — может проявляться на любых участках тела, покрытых волосами (*N Engl J Med* 1999; 341:618).
- **Расстройства ЖКТ:** в основном тошнота, иногда с рвотой; дискомфорт в эпигастрии.
- **Менее распространенные побочные эффекты:** повышение активности трансаминаз, головная боль, диарея, металлический привкус во рту, повышенная утомляемость, бессонница, нечеткость зрения, головокружение, сыпь и тромбоцитопения. Описаны редкие случаи фульминантной (молниеносной) печеночной недостаточности с летальным исходом. В биоптате печени больных фульминантными гепатитами обнаруживаются признаки жировой дистрофии печени и эозинофильные инфильтраты, что свидетельствует о лекарственной этиологии заболе-

вания (*Lancet* 1997; 349:924). Сообщалось о случаях гинекомастии (*Clin Infect Dis* 1998; 27:1539).

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Таблица 5.32. Рекомендации по применению индинавира в комбинациях с другими ИП и ННИОТ

Препарат	AUC	Одновременное применение
RTV*	AUC IDV ↑ в 2–5 раза	RTV 100–200 мг 2 раза в сутки + IDV 800 мг 2 раза в сутки <i>или</i> RTV 400 мг 2 раза в сутки + IDV 400 мг 2 раза в сутки
SQV	AUC SQV ↑ в 4–7 раз AUC IDV без изменений	Данные отсутствуют, по данным экспериментов <i>in vitro</i> возможен антагонизм (<i>J Infect Dis</i> 1997; 176:265)
NFV	AUC NFV ↑ на 80% AUC IDV ↑ на 50%	IDV 1200 мг 2 раза в сутки + NFV 1250 мг 2 раза в сутки (ограниченные данные)
NVP	AUC NVP без изменений AUC IDV ↓ на 28%	IDV 1000 мг каждые 8 часов <i>или</i> IDV/RTV + NVP в стандартных дозах
DLV	AUC DLV без изменений AUC IDV ↑ на 40%	DLV 400 мг 3 раза в сутки + IDV 600 мг каждые 8 часов
EFV	AUC EFV без изменений AUC IDV ↓ на 31%	EFV 600 мг перед сном + IDV 1000 мг каждые 8 часов <i>или</i> IDV/RTV 800/200 мг 2 раза в сутки + EFV, 600 мг перед сном
LPV/r	AUC LPV без изменений AUC IDV ↑ в 3 раза	IDV 600 мг 2 раза в сутки + LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки
ATV	Комбинация противопоказана, поскольку оба препарата вызывают непрямую билирубинемия	
FPV	Нет данных	Нет данных
TPV	Нет данных	Нет данных

* Возможно, IDV/RTV в дозе 1200/400 мг допустимо принимать 1 раз в сутки, но данные ограничены (VII CROI, Сан-Франциско, 2000 г., тезисы 512). Следует отметить, что режим приема IDV/RTV 400/400 мг 2 раза в сутки часто сопровождается непереносимостью со стороны ЖКТ, а режим приема 800/100–200 мг 2 раза в сутки характеризуется повышенным риском нефротоксичности (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:374).

- **Противопоказаны для одновременного применения:** рифампицин, атемизол, терфенадин, цизаприд, мидазолам, триаололам, производные алкалоидов спорыньи, симвастатин, ловастатин, атазанавир, препараты зверобоя, пимозид.
- **Одновременное применение с антимикобактериальными препаратами.** Рифабутин — уровни индинавира снижаются на 32%, а уровни рифабутина увеличиваются в 2 раза: снизить дозу рифабутина до 150 мг/сут *или* 300 мг 3 раза в неделю и увеличить дозу индинавира до 1000 мг 3 раза в сутки. При усилении ритонавиrom использовать стандартные дозы ИП, рифабутин 150 мг 1 раз в 2 дня *или* 150 мг 3 раза в неделю.
- **Диданозин (лекарственные формы с буферными веществами):** использовать лекарственную форму *Видекс ЕС* *или* соблюдать не менее чем двухчасовой интервал между приемами препаратов.

■ Прочие взаимодействия

- **Кетоконазол** и **итраконазол** повышают уровни индинавира на 70%; необходимо снизить дозу индинавира до 600 мг каждые 8 часов.
- **Вориконазол** — взаимодействие отсутствует, если индинавир применяется не в комбинации с ритонавиром.
- Уровни **кларитромицина** повышаются на 53% — коррекции дозы не требуется.
- **Грейпфрутовый сок** снижает уровни индинавира на 26%.
- **Оральные контрацептивы**: уровни норэтиндрона увеличиваются на 26%, уровни этинилэстрадиола увеличиваются на 24% — коррекции дозы не требуется.
- **Карбамазепин** значительно снижает уровни индинавира, следует рассмотреть возможность замены на другой препарат.
- Индинавир увеличивает AUC **силденафила** (*Виагры*) на 340% (*AIDS* 1999; 13:F10). Максимальная рекомендованная доза — 25 мг за 48 часов. При одновременном применении с **варденафилом** AUC варденафила увеличивается в 16 раз, AUC индинавира уменьшается на 30%; не принимать более 2,5 мг варденафила в сутки или использовать альтернативный препарат; при применении IDV/RTV дозу варденафила следует ограничить до 2,5 мг/72 часа. AUC **тадалафила** увеличивается; начальная доза тадалафила должна составлять 5 мг; не превышать дозу 10 мг/72 часа.
- **Метадон**: уровни метадона не меняются.
- **Препараты зверобоя** снижают AUC индинавира на 57% (*Lancet* 2000; 355:547); их применение противопоказано.
- **Витамин С** (в дозах ≥ 1 г/сут) снижает C_{min} индинавира на 32%.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Исследования на грызунах не выявили тератогенного эффекта. Исследования проникновения через плацентарный барьер выявили высокое соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и в крови матери у крыс, и низкое — у кроликов. При исследовании фармакокинетических свойств препарата в рамках клинического исследования PACTG 358 было выявлено, что средние концентрации препарата в крови на 30–32 неделе беременности ниже на 74%, чем через 6 недель после родов. Вызывает опасения риск развития гипербилирубинемии; кроме того, оптимальный режим дозирования препарата во время беременности не установлен (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года, стр. 97; <http://aidsinfo.nih.gov>).

ИНТЕРФЕРОН (Interferon) — см. также Пегилированный интерферон (Pegylated Interferon), стр. 331

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Роферон* (Roche), *Интрон* (Schering-Plough), *Инферген* (InterMune)

ПРИМЕЧАНИЕ. Все чаще вместо обычного интерферона применяют пегилированный интерферон по причине простоты его применения и лучших результатов при лечении гепатита С, вызванного ВГС генотипа 1. Интерферон включен сюда потому, что некоторые программы помощи пациентам и медицинские страховки не могут предоставить пациентам пегилированную форму по причине более высокой стоимости.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- Интерферон α -2a (*Роферон*): ампулы по 3, 6, 9, 18 и 36 млн Ед; стоимость 38,18 долл. за 3 млн. Ед
- Интерферон α -2b (*Интрон*): ампулы по 3, 5, 10, 18, 25 и 50 млн Ед; стоимость 48,83 долл. за 3 млн. Ед

ПРОГРАММЫ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: *Интрон*: 800-521-7157, *Роферон*: 800-443-6676; пациент оплачивает только 983 млн Ед в год, остальное необходимое количество препарата ему предоставляется бесплатно.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА. Интерферон альфа — семейство высоко гомогенных видоспецифичных белков человека (получают методом биосинтеза с использованием донорских клеток или линий культивируемых клеток человека, либо рекомбинантными методами с использованием генов человека), который обладает противовирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. α -2a и α -2b являются близкими подтипами интерферона альфа, которые синтезируются с использованием рекомбинантного метода.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ (интерферон α -2b)

- **Гепатит С.** Обычный режим дозирования интерферона — 3 млн Ед в/м или п/к 3 раза в неделю в течение 12–18 месяцев (*N Engl J Med* 1995; 332:1457). Данная лекарственная форма интерферона устарела после появления пегилированного интерферона, у которого более удобный режим дозирования (одна инъекция в неделю вместо трех) и который более эффективен (*Lancet* 2001; 358:958). Однако разница в стоимости препаратов значительна: курс лечения интерфероном и рибавирином длительностью 48 недель стоит 18 000 долл.; а курс лечения пегинтерфероном и рибавирином длительностью 48 недель стоит 26 000 долл. При лечении гепатита С, вызванного ВГС генотипов 2 и 3, показатели эффективности лечения пегинтерфероном и рибавирином и показатели эффективности лечения интерфероном были сопоставимы. Однако при лечении гепатита С, вызванного ВГС генотипа 1, терапия пегинтерфероном (1,5 мг/кг) и рибавирином (800 мг) была более эффективна, чем терапия интерфероном и рибавирином (1000–1200 мг); устойчивый вирусологический ответ был зарегистрирован у 42% и 33% пациентов соответственно (*Lancet* 2001; 358:958). Но в опорном сравнительном исследовании эффективности комбинации *Пегасиса* и рибавирина с комбинацией интерферона α -2b и рибавирина эффективность пегилированной формы была выше независимо от генотипа ви-

руса гепатита С (*N Engl J Med* 2002; 347:975). Добавление рибавирина к интерферону повышает эффективность лечения (*Lancet* 1998; 351:83).

- **Гепатит В:** 5 млн Ед в/м или подкожно 1 раз в сутки или 10 млн Ед 3 раза в неделю в течение 16–24 недель (HBeAg+) или >12 месяцев (HBeAg-). (В качестве альтернативы можно применять ламивудин, адефовир, тенофовир и энтекавир; пегинтерферон должен быть не менее эффективен, чем интерферон, но пока не завершены клинические исследования препарата, и он пока не получил одобрение FDA для лечения гепатита В.)
- **Саркома Капоши:** 30–36 млн Ед в/м или подкожно (3–7 раз в неделю) до разрешения очагов; при развитии токсических эффектов или быстром прогрессировании саркомы Капоши (в среднем в течение 7 месяцев) терапию прекращают. Оптимальный уровень ответа на терапию (40–50%) наблюдается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹, у которых отсутствуют общие «В»-симптомы*.

* По определению ACTG к «В»-симптомам относятся лихорадка неясной этиологии, ночные поты, немотивированная потеря веса >10% от исходного, диарея продолжительностью более 2 недель. — *Прим. пер.*

АКТИВНОСТЬ: противовирусный препарат широкого спектра действия с активностью *in vitro* в отношении ВИЧ, ВПЧ, вирусов гепатитов В и С, ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ и вируса *varicella-zoster*.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** белок, содержащий 165 аминокислот, с молекулярной массой около 18 000–20 000 дальтон; препарат не всасывается при приеме внутрь; биодоступность при в/м или подкожном введении — 80%.
- **T_{1/2}:** 2,0–5,1 часа.
- **Уровень в СМЖ:** не обнаруживается.
- **Выведение:** метаболизируется почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Побочные эффекты развиваются у всех пациентов, особенно при применении доз, превышающих 18 млн Ед. Большинство побочных эффектов ослабевают или развиваются реже при продолжении терапии.

- **Гриппоподобная реакция** (50–98%): лихорадка, озноб, утомляемость, головная боль, артралгии; обычно развивается в течение первых 6 часов после введения, проходит через 2–12 часов (купируется НПВС)
- **Расстройства ЖКТ** (20–65%): анорексия, тошнота, рвота, диарея, металлический привкус во рту и боли в животе
- **Токсическое действие на ЦНС:** раздражительность, депрессия и спутанность сознания (20–50%)
- **Угнетение кроветворения** с нейтропенией, анемией или тромбоцитопенией
- **Токсическое действие на печень** (10–50%) с повышением активности трансаминаз
- **Одышка и кашель**
- **Сыпь ± алопеция** (25%)
- **Протеинурия** (15–20%)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: зидовудин и другие препараты, угнетающие костный мозг (ганцикловир, пириметамин, флуцитозин) — усиление угнетения функции костного мозга, особенно анемии; повышение уровней теофиллина, барбитуратов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. При введении животным в дозах, в 20–500 раз превосходящих терапевтические дозы для человека, вызывает аборт. Клинические данные о применении препарата у беременных женщин отсутствуют. Применять только в тех случаях, когда ожидаемая польза от терапии для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

ИНТРОН (Intron) — см. Интерферон (выше)

ИНВИРАЗА (Invirase) — см. Саквинавир (стр. 354)

ИЗОНИАЗИД (Isoniazid, INH)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Нидразид*, *Ланиазид*, *Теебаконин* или генерическое. Комбинация с рифампицином — *Рифамат*; комбинация с рифампицином и пиразинамидом — *Рифатер* (Aventis).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 50, 100 и 300 мг; 0,16 долл. за таблетку 300 мг; *Гидразид* для в/в введения — раствор для инъекций 100 мг/мл в 10 мл флаконах, цена 20 долл. за флакон; изониазид в форме раствора для приема внутрь — 1,25 долл. за 300 мг; *Рифатер* — 1,90 долл. за таблетку.

КОМБИНАЦИИ: капсулы с рифампицином: 150 мг изониазида + 300 мг рифампицина (*Рифамат*); таблетки, содержащие 50 мг изониазида + 120 мг рифампицина и 300 мг пиразинамида (*Рифатер*).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: профилактика и лечение туберкулеза (см. стр. 440).

Таблица 5.33. Режимы дозирования изониазида (согласно рекомендациям CDC/ATS/IDSA 2003 г.) (*Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603)

	Ежедневно	Терапия под медицинским контролем (DOT)	Пиридоксин (витамин B6)
Профилактика в течение 9 месяцев	300 мг	900 мг 2 раза в неделю	50 мг/сут или 100 мг 2 раза в неделю
Терапия в течение 6–9 месяцев	300 мг	900 мг 2–3 раза в неделю*	50 мг/сут или 100 мг 2 раза в неделю

* ВИЧ-инфицированные пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ в фазе продолжения терапии должны принимать препараты 3 раза в неделю.

- **Терапия активной формы туберкулеза *Рифаматом*:** 2 капсулы в сутки.
- **Терапия активной формы туберкулеза *Рифатером*:** менее 65 кг — 1 таблетка/10 кг/сут; более 65 кг — 6 таблеток/сут. Принимать за 1 час до или через 2 часа после еды.

СОБЛЮДЕНИЕ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ. Поскольку существуют опасения по поводу соблюдения пациентами режима приема препаратов, при лечении всех пациентов с активной формой туберкулеза и иногда при лечении латентной формы туберкулеза у ВИЧ-инфицированных предпочтение отдается режимам DOT (терапии под медицинским наблюдением). Результаты многих исследований, проведенных с участием больных туберкулезом ВИЧ-инфицированных, выявили недостаточную степень соблюдения режима приема препаратов, которая улучшается при применении стратегии DOT (*Br Med J* 2003; 325:1282).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 90%.
- $T_{1/2}$: 1–4 часа; 1 час у лиц с высокой скоростью ацетилирования.
- **Выведение:** метаболизируется и выводится с мочой. Скорость ацетилирования генетически детерминирована. Медленная инаktivация отражает дефицит печеночного фермента N-ацетилтрансферазы и обнаруживается у приблизительно 50% пациентов с белой кожей и афроамериканцев. Скорость ацетилирования не влияет на эффективность стандартного режима (ежедневного приема препарата) или DOT.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** у лиц с низкой скоростью ацетилирования при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин назначать половинные дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Гепатит.** Повышение активности АЛТ наблюдается у 10–20% пациентов, клинические симптомы гепатита — у 0,6% пациентов. В 0,02% случаев лекарственный гепатит стал причиной смерти пациентов (*Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603). Риск развития лекарственного гепатита повышается с возрастом, при употреблении алкоголя, при наличии заболевания печени в анамнезе, во время беременности, а также при одновременном приеме с рифампицином. В одном исследовании было продемонстрировано, что частота гепатотоксичности (которая определялась как повышение активности АЛТ более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) составила 0,15% среди 11 141 пациентов, получавших лечение по поводу латентного туберкулеза, и 1% среди тех, кто получал интенсивное лечение (несколько противотуберкулезных препаратов) по поводу активной формы туберкулеза (*JAMA* 1999; 281:1014). Согласно рекомендациям CDC/ATS/IDSA 2003 года по лечению туберкулеза, необходимо осматривать всех пациентов, получающих изониазид, на предмет наличия признаков гепатита не реже одного раза в месяц. Показатели функции печени, в первую очередь активность трансаминаз, у большинства пациентов необходимо определять только при выявлении клинических симптомов гепатита; пациентам с заболеваниями печени и пациентам, у которых не фоне приема изониазида зарегистрированы патологические изменения показателей функции печени, биохимический анализ крови на ПФП выполняют ежемесячно. Прием изониазида необходимо прекратить, если активность трансаминаз превышает верхнюю границу нормы более чем в 5 раз.
- **Периферическая нейропатия** возникает вследствие повышенного выведения пиридоксина; это дозозависимый побочный эффект и он редко развивается при применении препарата в обычных дозах (0,2%); для профилактики нейропатии одновременно с изониазидом назначают

пиридоксин (10–50 мг/сут); назначать пиридоксин рекомендуется больным сахарным диабетом, страдающим алкоголизмом, беременным, больным СПИДом и истощенным пациентам. Обычная доза составляет 25 мг/сут. При передозировке изониазида могут потребоваться высокие дозы пиридоксина (*Pharmacotherapy* 2006; 26:529).

- **Прочие реакции:** сыпь, лихорадка, аденопатия, расстройства ЖКТ. Редко: психоз, артралгии, нейропатия зрительного нерва, угнетение кроветворения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Изониазид усиливает действие варфарина, бензодиазепинов, карбамазепина, циклосерина, этионамида, фенитоина и теофиллина.
- Всасывание изониазида снижается в присутствии антацидов, содержащих ионы алюминия.
- Кетоконазол: изониазид снижает уровень кетоконазола.
- При приеме изониазида во время еды всасывание препарата уменьшается.
- Тирамин (содержится в сыре, вине, некоторых видах рыбы): в редких случаях у пациентов возникает учащенное сердцебиение, потливость, крапивница, головная боль и рвота.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. У животных введение изониазида приводило к внутриутробной смерти эмбрионов; тератогенный эффект не выявлен. Крупные ретроспективные исследования не выявили случаев врожденных аномалий у новорожденных при применении препарата во время беременности; результаты небольших исследований указывают на возможную токсичность препарата в отношении ЦНС (*Clin Infect Dis* 1995; 21[suppl 1]:S24). Американское торакальное общество рекомендует назначать изониазид ВИЧ-инфицированным беременным при получении положительного результата туберкулиновой пробы; по возможности, лечение следует начинать после первого триместра.

ИТРАКОНАЗОЛ (*Itraconazole*)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Споранокс* (Janssen).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 100 мг — 9,63 долл.; 150 мл раствора для приема внутрь с концентрацией 10 мг/мл — 10,71 долл. за 100 мг; флаконы для инъекций 200 мг — 211,91 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-652-6227.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: триазол (по структуре похож на флуконазол) с тремя атомами азота в азольном кольце; другие имидазолы содержат два атома азота.

АКТИВНОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ: активен *in vitro* в отношении *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Candida spp.* Штаммы *Candida*, устойчивые к флуконазолу, могут быть чувствительными к итраконазолу (*Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1530). Итраконазол столь же эффективен, как и флуконазол, при лечении неменингеального кокцидиоидомикоза (*Ann Intern Med* 2000; 133:676), превосходит его по эффективности при лечении пенициллиоза (*Am J Med* 1997;

103:223), уступает при лечении криптококкоза (*Clin Infect Dis* 1999; 28:291) и сопоставим по эффективности при лечении большинства кандидозов (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47). Основными недостатками являются неустойчивый характер абсорбции, множественные лекарственные взаимодействия и кардиотоксическое действие с развитием застойной сердечной недостаточности (*FDA Health Advisory*, 5/09/02).

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. См. таблицу 5.34 на стр. 287.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** для всасывания капсул необходим желудочный сок; биодоступность в среднем составляет 55% и повышается, если препарат принимается во время еды. У пациентов с ахлоргидрией желудочного сока можно повысить абсорбцию препарата с помощью кислых напитков (кола, апельсиновый сок) (*Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1671). Для того чтобы удостовериться в достаточном уровне абсорбции, необходимо следить за уровнем препарата в сыворотке крови. Как правило, терапевтическая концентрация препарата на фоне приема стандартных доз составляет ≥ 1 мкг/мл и < 10 мкг/мл. Препарат в форме раствора для приема внутрь абсорбируется лучше, его нужно принимать натощак. Компания-производитель рекомендует применять итраконазол в форме раствора в половинной дозе по сравнению с капсулированной формой. Некоторые специалисты считают, что раствор для приема внутрь — лучшая лекарственная форма итраконазола для перорального применения. Однако почти во всех исследованиях назначалась капсулированная форма итраконазола, кроме того, результаты исследований биодоступности итраконазола существенно различаются. По этим причинам некоторые специалисты предпочитают назначать раствор для приема внутрь только при кандидозном стоматите, когда его местное действие повышает эффективность, а также пациентам с установленным диагнозом ахлоргидрии и пациентам, у которых при приеме капсул уровни препарата в сыворотке крови недостаточны.

Таблица 5.34. Режимы дозирования итраконазола (Clin Infect Dis 2000; 30:652)

Обычные дозы

- **Нагрузочная доза:** 200 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней при тяжелых инфекциях.
- **Капсулы:** 100–200 мг внутрь 1–2 раза в сутки *во время еды* (200–400 мг/сут)
- **Раствор для приема внутрь:** 100 мг внутрь 1–2 раза в сутки *напощак* (100–200 мг/сут)
- **Внутривенно:** 200 мг в/в 2 раза в сутки в течение 4 дней (нагрузочная доза), затем 200 мг в/в 1 раз в сутки

Терапия в зависимости от возбудителя

Заболевание или возбудитель	Доза (для приема внутрь)	Дополнительные сведения
Аспергиллёз	200–400 мг/сут (капсулы)	Предпочтительнее назначать вориконазол (см. стр. 397)
Бластомироз	200 мг 1–2 раза в сутки (капсулы)	
Кандидоз		
▪ Канд. стоматит	▪ 200 мг/сут (раствор), полоскать и глотать	▪ Так же эффективен, как флуконазол, но абсорбция более непредсказуема, и больше лекарственных взаимодействий (HIV Clin Trials 2000; 1:47). ▪ Для лечения инфекции, вызванной штаммами <i>Candida</i>, устойчивыми к флуконазолу, можно назначить итраконазол (внутрь или в/в), вориконазол (внутрь или в/в), каспифунгин (в/в) или амфотерицин (в/в). Активность вориконазола против <i>Candida</i> наиболее предсказуема по сравнению с другими триазолами.
▪ Эзофагит	▪ 200 мг/сут (раствор), полоскать и глотать	
▪ Кандидозный вагинит (см. стр. 400)	▪ 200 мг/сут в течение 3 дней или 200 мг 2 раза в сутки 1 день (капсулы)	
Кокцидиоидомикоз (см. стр. 406)	▪ Острый кокцидиоидомикоз, неменингеальная форма, легкое течение: 200–400 мг 2 раза в сутки ▪ Хронический кокцидиоидомикоз, супрессивная терапия: итраконазол, 200 мг внутрь 2 раза в сутки	Неменингеальная форма (при менингеальной форме предпочтительнее флуконазол, 400–800 мг/сут)
Криптококкоз (см. стр. 408)	200 мг 2 раза в сутки (капсулы) в течение 8 недель, затем поддерживающая терапия (200 мг 1 раз в сутки)	▪ Для пациентов с менингеальной формой, которые не переносят флуконазол, и при неменингеальном криптококкозе ▪ Предпочтительнее назначать флуконазол
Дерматомикозы (см. стр. 472 и предостережение FDA)	200 мг 1 раз в сутки (капсулы)	▪ <i>Tinea corporis</i> и <i>T. cruris</i> — 15 дней ▪ <i>T. pedis</i>, <i>T. manum</i> — 30 дней ▪ <i>T. capitis</i> — 4–8 недель
Гистоплазмоз (см. стр. 427)	▪ Лечение острой стадии: 400 мг в/в в сутки ▪ Закрепление эффекта: 200 мг внутрь 3 раза в сутки x 3 дня, затем 200 мг 2 раза в сутки (капсулы) ▪ Поддерживающая терапия: 200 мг внутрь 2 раза в сутки (капсулы)	▪ Итраконазол — препарат выбора. ▪ Для начальной терапии тяжелого диссеминированного гистоплазмоза предпочтительнее назначать амфотерицин В; итраконазол подходит для терапии в острой фазе при легком течении
Онихомикоз	200 мг/сут (капсулы)	Предупредить пациентов о кардиотоксичности и гепатотоксичности и наблюдать за состоянием пациентов
▪ на руках	▪ 1 неделя в месяц x 2 месяца	
▪ на стопе	▪ 1 неделя в месяц x 4 месяца	
Пенициллиоз (см. стр. 452)	▪ Острый: 200 мг внутрь 2 раза в сутки + амфотерицин В 0,7 мг/кг/сут в течение 1–2 недель ▪ Поддерживающая терапия: 200 мг внутрь 2 раза в сутки	Итраконазол — препарат выбора.
Споротрихоз	200 мг 2 раза в сутки	

- **Референтные лаборатории** для определения концентрации препарата в сыворотке крови:
 - Майкл Ринальди, кафедра патологии, Центр медицинских наук Техасского университета (Dr. Michael Rinaldi, Dept. of Pathology, Mail Code 7750, University of Texas Health Science Center, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, TX 78229-3900), тел. 210-567-4131. Стоимость исследования — 59 долл.
 - Для исследования необходимо 2–4 мл сыворотки или плазмы крови, которые доставляют в лабораторию в замороженном виде. Забор крови следует выполнять приблизительно через 2 часа после введения дозы, при этом от начала терапии должно пройти не менее 5 дней. Это необходимо для того, чтобы результат исследования отражал стабильную концентрацию препарата в крови. Результаты сообщаются через 3 дня. Стабильная концентрация препарата в сыворотке крови должна быть ≥ 1 мкг/мл.
- $T_{1/2}$: 64 часа.
- **Выведение:** ингибитор и субстрат фермента CYP3A4; среди метаболитов образуется гидроксипитраконазол, который активен *in vitro* против многих грибов. Почечная экскреция: 0,03% в неизменном виде выводится с мочой, а 40% введенной дозы выводится в виде метаболитов.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется.
- **Коррекция дозы при заболевании печени:** нет данных. Компания-производитель рекомендует отслеживать уровни препарата в сыворотке крови.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Кардиотоксичность.** Негативный инотропный эффект был обнаружен при исследовании токсичности в экспериментах на животных и в клинических исследованиях. Кроме того, в работающую при FDA Службу сбора информации и оповещения о побочных эффектах лекарственных препаратов «Drug Watch» на май 2001 года поступили сообщения о 58 отдельных случаях развития застойной сердечной недостаточности на фоне приема итраконазола (*Drug Saf* 2006; 29:567).
- **Гепатотоксичность.** Повышение активности печеночных ферментов наблюдается у 4% пациентов, но клинически значимый гепатит развивается редко (*Lancet* 1992; 340:251). При лечении итраконазолом пациентов, страдающих заболеваниями печени, необходимо следить за активностью печеночных ферментов; пациентов следует предупреждать о необходимости сообщать лечащему врачу о симптомах гепатита.
- **Прочие.** Наиболее частыми побочными реакциями являются расстройства ЖКТ (3–10%) и сыпь (1–9%, чаще всего у пациентов с иммунодефицитом).
- **Редкие.** К редким дозозависимым побочным эффектам относятся гипокалиемия, недостаточность надпочечников, импотенция, гинекомастия (при дозах >600 мг/сут), гипертензия и отеки. Сообщалось о случаях фибрилляции желудочков из-за гипокалиемии (*J Infect Dis* 1993; 26:348).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Нарушение всасывания итраконазола (капсулы) наблюдается при одновременном применении с диданозином в лекарственных формах, содержащих буферные вещества,

с H₂-блокаторами, ингибиторами протонного насоса, антацидами и су-кралфатом. Итраконазол следует принимать за 2–4 часа до приема ле-карственных форм диданозина, содержащих буферные вещества, либо перейти на прием диданозина в кишечнорастворимых капсулах, либо запивать колой для снижения pH желудочного сока. Итраконазол являет-ся сильным ингибитором и одновременно субстратом изофермента CYP3A4; поэтому в результате лекарственных взаимодействий наблюда-ется угнетение метаболизма как итраконазола, так и лекарственного препарата, взаимодействующего с ним; в итоге происходит повышение концентраций обоих препаратов. Это относится к лекарственным взаимо-действиям с кларитромицином, эритромицином, делавирдином, всеми ИП, особенно усиленными ритонавиром. При одновременном применении с индинавиром необходимо снизить дозу индинавира до 600 мг каждые 8 часов и назначать не более 400 мг итраконазола в сутки. Невирапин и эфавиренз могут снижать концентрацию итраконазола; следить за уров-нем препарата в крови (терапевтический мониторинг). При одновремен-ном применении с TPV/г и LPV/г не следует назначать более 200 мг итра-коназола в сутки. При одновременном применении с любым ИП необхо-димо отслеживать появление токсических побочных реакций. Нельзя назначать одновременно с терфенадином (*Селданом*), цизапридом, пимозидом, хинидином, дофетилидом, астемизолом, триазололом (*Халь-ционом*), ловастатином (*Мевакором*), симвастатином (*Зокором*), рифам-пицином, рифабутином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом. Итраконазол повышает уровни циклоспорина, сиролимуса, такролимуса, пероральных гипогликемических препаратов, блокаторов кальциевых каналов и дигоксина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В экспериментах на крысах выявлены тератогенные свойства. Вообще говоря, не рекомендуется применять при беременности, но результаты некоторых исследований свидетельствуют о безопасности препарата (*Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:617).

КАЛЕТРА (Kaletra) — см. Лопинавир/Ритонавир (стр. 297)

КЕТОКОНАЗОЛ (Ketoconazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Низорал* (Janssen)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ЦЕНЫ: таблетки 200 мг — 3,09 долл.; 2% крем в тубиках: 15 г — 19,19 долл., 30 г — 28,32 долл., 60 г; шампунь 2%: 120 мл — 27,75 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-652-6227

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: противогрибковый препарат класса азолов

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ. Применяется нечасто ввиду непредсказуемой абсорбции, многочисленных лекарственных взаимодей-ствий и наличия большого числа альтернативных препаратов. Главным основанием для его применения служит невысокая стоимость по сравне-нию с другими азолами.

- **Кандидозный стоматит:** 200 мг внутрь 1–2 раза в сутки

- **Кандидозный эзофагит:** 200–400 мг внутрь 2 раза в сутки. Примечание: флуконазол (200 мг/сут) более эффективен, однако с точки зрения экономической эффективности предпочтительнее начинать лечение кетоконазолом (*Ann Intern Med* 1992; 117:655).
- **Кандидозный вагинит:** 200–400 мг/сут внутрь в течение 7 дней или 400 мг/сут в течение 3 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 75% при нормальной кислотности желудочного сока: биодоступность уменьшается при снижении кислотности желудочного сока, что часто наблюдается у больных СПИДом.
- **Лечение больных с низкой кислотностью желудочного сока:** лучше всего применять азол, для всасывания которого не требуется желудочный сок, например, флуконазол. Либо следует принимать препарат одновременно с 580 мг гидрохлорида глютаминовой кислоты или запивать его стаканом (240 мл) кислого питья, например, колой, имбирным пивом или апельсиновым соком (*Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1671).
- **T_{1/2}:** 6–10 часов.
- **Выведение:** метаболизируется в печени, однако при печеночной недостаточности период полувыведения не увеличивается.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройства ЖКТ; преходящее повышение активности трансаминаз (2–5%); дозозависимое снижение синтеза стероидных гормонов и тестостерона с развитием импотенции, гинекомастии, олигоспермии, снижением либидо, расстройствами менструального цикла (обычно при приеме доз ≥ 600 мг/сут в течение длительного времени); головная боль, головокружение, астения; сыпь; гепатит (чаще, чем при приеме других азолов); фульминантный гепатит с печеночной недостаточностью (1:15 000); сообщалось о редких случаях некроза печени

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: угнетение кроветворения (редко); гипотиреоз (генетически детерминированный); появление галлюцинаций (редко).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Важные взаимодействия:** при повышении pH желудочного сока (т. е. при снижении кислотности) всасывание кетоконазола снижается; между приемом кетоконазола и приемом антацидов, H₂-блокаторов, ингибиторов протонного насоса и содержащих буферные вещества форм дидазона должно проходить не менее двух часов; можно назначить другой противогрибковый препарат (*MMWR* 1999; 48[RR-10]:47) или *Видекс ЕС* (диданозин в кишечнорастворимых капсулах). Изониазид снижает эффективность кетоконазола; при одновременном применении с рифампином снижается активность обоих препаратов; при одновременном приеме с терфенадином (*Селданом*), цизапридом, хинидином и пимозидом — риск развития желудочковых аритмий (не назначать одновременно). Другие лекарственные взаимодействия, указанные для итраконазола, относятся также и к кетоконазолу.
- **ИП и ННИОТ:** см. таблицу 5.35.

Таблица 5.35. Взаимодействия кетоконазола с антиретровирусными препаратами

Препарат	ИП / ННИОТ	Кетоконазол	Режим дозирования
IDV	↑68%	—	IDV 600 мг каждые 8 часов
RTV	—	↑ в 3 раза	Доза кетоконазола ≤200 мг в сутки
SQV	↑ в 3 раза	—	Стандартные дозы. Отслеживать побочные эффекты кетоконазола при дозе >200 мг в сутки
NFV	↑ на 35%	—	Стандартные дозы
APV	↑ на 31%	↑ на 44%	Возможно, следует снизить дозу, если она превышает 400 мг/сут
LPV/r	↑ на 13%	↑ в 3 раза	Доза кетоконазола ≤200 мг в сутки
NVP	↑ на 15–30%	↓ на 63%	Не рекомендуется
EFV	—	Может ↓	Оптимальный режим дозирования не установлен; возможно, лучше назначить другой препарат из группы азолов
ATV	Не изменяется	—	Стандартные дозы
FPV	↑	↑	Предположительно так же, как для APV; с FPV/r — не превышать дозу 200 мг/сут
TPV	Может ↑	Может ↑	Не превышать дозу кетоконазола 200 мг/сут

- **Другие:** алкоголь — возможны дисульфирам-подобные реакции; пероральные антикоагулянты — повышение риска гипопротромбинемии; кортикостероиды — повышаются уровни метилпреднизолона; циклоспорин — повышается активность циклоспорина; фенитоин — могут снижаться уровни кетоконазола и повышаться уровни фенитоина; теофиллин — повышаются уровни теофиллина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. При введении животным больших доз препарата выявлены эмбриотоксический и тератогенный эффекты; исследования с участием людей не проводились; применять с осторожностью.

ЛАМИВУДИН (Lamivudine, 3TC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Эпивир* (GlaxoSmithKline)

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска и режимы дозирования**
 - *Эпивир* (3TC): таблетки по 150 мг и 300 мг; раствор 10 мг/мл (во флаконе 240 мл). Режим дозирования: 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки
 - *Комбивир* (AZT/3TC, 300/150 мг). Режим приема: 1 таблетка х 2 раза в сутки
 - *Тризивир* (AZT/3TC/ABC, 300/150/300 мг). Режим приема: 1 таблетка х 2 раза в сутки
 - *Элзиком* (3TC/ABC, 300/600 мг). Режим приема: 1 таблетка х 1 раз в сутки

■ СОЦ

- *Эпивир* (ЗТС): таблетки или раствор: 300 долл. в месяц
- *Комбивир* (AZT/ЗТС): 640 долл. в месяц
- *Тризивир* (AZT/ЗТС/ABC): 1020 долл. в месяц
- *Эпзиком* (ЗТС/ABC): 760 долл. в месяц

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать независимо от приема пищи.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. Ламивудин: при клиренсе креатинина >50 мл/мин — 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки; 30–49 мл/мин — 150 мг 1 раз в сутки; 15–29 мл/мин — 150 мг, затем 100 мг 1 раз в сутки; 5–14 мл/мин — 150 мг, затем 50 мг 1 раз в сутки; <5 мл/мин (диализ) — 50 мг, затем 25 мг 1 раз в сутки. При клиренсе креатинина <50 мл/мин комбинированные препараты *Комбивир*, *Тризивир* и *Эпзиком* противопоказаны.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации отсутствуют; вероятно, назначать стандартные дозы

ГЕПАТИТ В: стандартная доза — 100 мг/сут; при сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита В препарат назначают в дозе 300 мг/сут (как при лечении ВИЧ-инфекции).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ

- **ВИЧ-инфекция:** в клинических стандартах DHHS и IAS-USA от 2006 года дано указание включать ламивудин или эмтрицитабин в состав любой начальной схемы терапии. Стандартная доза составляет 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Ламивудин входит в состав комбинированных препаратов *Комбивир*, *Тризивир* (см. стр. 162) и *Эпзиком*, которые назначают из соображений удобства приема, а также снижения расходов на медицинские услуги для пациента.
- **Гепатит В:** см. стр. 490. Ламивудин является сильным ингибитором репликации вируса гепатита В (*N Eng J Med* 2004; 350:1118). Активность препарата против ВГВ была доказана результатами нескольких исследований с участием пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ, в которых наблюдалось появление антител к HBeAg у 22–29% пациентов и снижение уровня ДНК ВГВ до неопределимого у 40–87% пациентов (*J Infect Dis* 1999; 180:607; *Hepatology* 1999; 30:1302; *Clin Infect Dis* 2001; 32:963; *Clin Infect Dis* 2006; 43:904), а также улучшение состояния печени по результатам гистологического исследования (*N Eng J Med* 1998; 339:61). Тем не менее, анализ экономической эффективности показал, что ламивудин уступает интерферону при лечении хронического гепатита В (*Ann Intern Med* 2005; 142:821). Мутации в локусе YMDD гена полимеразы ВГВ (YMDD-мутации) приводят к формированию резистентности к ламивудину у 15–20% пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ в первый год терапии и у 70–90% через 4 года от начала лечения (*AIDS* 2006; 20:863). Эти мутации приводят к вирусоло-

гической неудаче лечения гепатита В и, в некоторых случаях, к обострению гепатита (*J Clin Virol* 2002; 24:173; *Lancet* 1997; 349:20; *Clin Infect Dis* 1999; 28:1032). Обострения гепатита также могут развиваться после прекращения терапии ламивудином. Частота YMDD-мутации существенно увеличивается при сочетанной инфекции ВИЧ (*AIDS* 2003; 17:1649). Также с наличием резистентности коррелируют положительный результат лабораторного исследования на HBeAg, концентрация ДНК ВГВ >500 пг/мл и активность АЛТ, превышающая ВГН в 5 раз (Chang ML, *J Hepatol* 2005; 43:72). Тенофовир, энтекавир, телбивудин и адефовир обладают активностью в отношении резистентных к ламивудину штаммов вируса гепатита В и резистентности к ним развивается значительного реже (вероятность развития резистентности <2% в год). Для лечения пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В применяются следующие рекомендации (*Clin Infect Dis* 2006; 43:904):

- **Лечение только ВИЧ-инфекции:** не включать в схему антиретровирусной терапии НИОТ, обладающие активностью в отношении ВГВ (тенофовир, эмтрицитабин, ламивудин).
- **Лечение только вирусного гепатита В:** рассмотреть возможность применения энтекавира, телбивудина, адефовира или пегилированного интерферона, поскольку они не приводят к появлению мутаций резистентности у ВИЧ.
- **Лечение и ВИЧ-инфекции, и вирусного гепатита В:** рассмотреть возможность применения TDF/FTC (препарата *Трувада*) или TDF/3TC.

ПРЕИМУЩЕСТВА. Обладает активностью против ВИЧ, хорошо переносится, прием препарата не зависит от приема пищи, можно принимать 1 раз в сутки; есть комбинированные лекарственные формы с зидовудином (*Комбивир*), зидовудином/абакавиром (*Тризивир*) и абакавиром (*Элзиком*), активен против вируса гепатита В. Мутация резистентности к ламивудину (M184V) повышает чувствительность к зидовудину, ставудину и тенофовиру, замедляет накопление МРАТ и может отчасти нивелировать вызываемую ими резистентность. Иногда только наличие мутации 184V позволяет снизить вирусную нагрузку у пациентов с полирезистентными штаммами ВИЧ.

НЕДОСТАТКИ. Резистентность высокого уровня обеспечивается точечной мутацией (184V); применение для лечения вирусного гепатита В в качестве монотерапии (без одновременного назначения других препаратов, обладающих активностью против вируса гепатита В) с высокой вероятностью приведет к возникновению резистентности ВГВ к ламивудину. Отмена препарата у пациентов с хроническим гепатитом В может вызвать обострение гепатита В.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Мутация 184V обеспечивает снижение чувствительности ВИЧ к ламивудину более чем в 100 раз. Эта мутация появляется очень быстро, часто в течение первых трех недель монотерапии. (Все это справедливо и для эмтрицитабина.) Кроме того, мутация 184V немного уменьшает чувствительность вируса к абакавиру, без клинически значимых последствий. Тем не менее, некоторые последствия возникновения мутации 184V весьма благоприятны и в некоторых случаях обуславливают целесообразность сохранения штаммов с этой мутацией на доминирующем уровне: 1) мутация 184V повышает чувствительность вируса к

AZT>d4T>TDF и всегда замедляет возникновение и накопление МРАТ; 2) она снижает жизнеспособность вируса, поэтому добавление ламивудина или эмтрицитабина в схемы «спасения» усиливает вирусологический ответ на терапию (*Clin Infect Dis* 2005; 41:236; *J Infect Dis* 2005; 192:1537); 3) существует гипотеза, что эта мутация снижает вероятность передачи вируса; она косвенно подтверждается тем, что мутация 184V при недостаточном вирусологическом ответе на терапию встречается часто, а среди штаммов ВИЧ, выделенных от недавно инфицированных пациентов — достаточно редко.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Имеется обширный опыт применения ламивудина в комбинации с зидовудином, тенофовиrom, ставудином, диданозином, который подтверждает наличие мощного противовирусного действия препарата, прекрасной краткосрочной и долгосрочной переносимости, но также раннее появление мутации резистентности M184V при недостаточном подавлении репликации вируса.

- В ходе клинического исследования **ACTG 384** было обнаружено, что комбинация AZT/3TC/EFV более эффективно снижает вирусную нагрузку и лучше переносится, чем комбинация ddI/d4T/EFV (*N Engl J Med* 2003; 349:2298).
- В исследовании **Gilead 903** проводилось сравнение эффективности комбинаций 3TC/TDF/EFV и 3TC/d4T/EFV при применении в качестве схем начальной терапии. Результаты через 144 недели оказались похожими: в обеих группах вирусная нагрузка составила <50 копий/мл у 69–73% пациентов согласно ИТТ-анализу (M=Ж) (*JAMA* 2004; 292:194).
- В исследовании **CNA 30024** проводилось сравнение эффективности схем ABC/3TC/EFV и AZT/3TC/EFV у 699 пациентов, ранее не получавших АРТ. Через 48 недель согласно ИТТ-анализу вирусная нагрузка была <50 копий/мл у 69% и 70% пациентов соответственно (*Clin Infect Dis* 2004; 39:1038). Результаты этого исследования стали предпосылкой для создания комбинированного препарата *Элзиком*.
- В ходе исследования **ESS 30008** проводилось сравнение схем приема ABC/3TC два раза в сутки и один раз в сутки. В исследование были включены пациенты, получавшие ABC/3TC 2 раза в сутки в комбинации с ИП или ННИОТ, у которых на фоне терапии был достигнут достаточный уровень вирусологического ответа (см. стр. 161).
- **Схемы, состоящие из трех НИОТ.** В исследовании ACTG 5095 проводилось сравнение схем AZT/3TC/ABC и EFV/3TC/AZT ± ABC. См. таблицу 5.1, стр. 161.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Монотерапия ламивудином или отсутствие адекватного подавления репликации вируса при приеме схемы АРТ, включающей ламивудин, приводят к быстрой селекции штаммов с мутацией M184V, которая обеспечивает резистентность высокого уровня к ламивудину и эмтрицитабину. Штаммы с мутацией M184V характеризуются повышенной чувствительностью к зидовудину, ставудину и тенофовиру и немного сниженной чувствительностью к абакавиру и диданозину; это снижение клинически незначимо в отсутствие других мутаций резистентности к НИОТ. Мутация 184V, по-видимому, приводит к снижению способности вируса к репликации, поэтому применение ламивудина у пациентов с полирезистентными штаммами ВИЧ приводит к снижению вирусной нагрузки в среднем на 0,5 log₁₀ копий/мл (*J Infect Dis* 2005; 192:1537), предположительно, за счет снижения жизнеспособности вируса (*New*

Microbiol 2004; 27 Suppl 2:31; *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2:147). При наличии мутации K65R и нескольких МРАТ противовирусная эффективность ламивудина снижается в 3–9 раз. Комплекс Q151M и вставка T69 обеспечивают резистентность к ламивудину, а также полирезистентность к НИОТ. Все вышеперечисленное справедливо также и для эмтрицитабина (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 713).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 86%.
- $T_{1/2}$: 5–7 часов; из клетки: 18–22 часа.
- **Проникновение в ЦНС:** 13% (соотношение концентраций в СМЖ и плазме крови = 0,11). Уровень препарата в СМЖ превышает IC_{50} , и было продемонстрировано исчезновение РНК ВИЧ из СМЖ на фоне терапии (*Lancet* 1998; 351:1547).
- **Выведение:** 71% принятой дозы выводится почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Опыт применения препарата более чем у 25 000 пациентов, получавших ламивудин по программе расширенного доступа к лечению, и более чем у 8000 участников клинических исследований свидетельствует о его минимальной токсичности (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года). Нечастые осложнения включают головную боль, тошноту, диарею, боли в животе и бессонницу. Сравнение побочных реакций, развившихся у пациентов, которые получали ламивудин + зидовудин ($n=231$), и у пациентов, получавших только зидовудин ($n=230$), в четырех исследованиях (A3001, A3002, B3001 и B3002), не выявило клинических или лабораторных отклонений, которые можно было бы объяснить только приемом ламивудина. Сообщалось о случаях развития панкреатита при применении ламивудина у детей.

- **Побочные эффекты, характерные для всех препаратов данного класса:** в списке общих побочных эффектов препаратов класса НИОТ указывают лактацидоз и жировую дистрофию печени, хотя неясно, развиваются ли эти побочные эффекты вследствие применения ламивудина. Чаще всего они связаны с приемом ставудина, зидовудина и диданозина (*Clin Infect Dis* 2002; 34:838).
- **Гепатит В:** у ВИЧ-инфицированных пациентов с сочетанной инфекцией вирусом гепатита В отмена ламивудина может привести к молниеносному обострению гепатита с повышением уровня ДНК ВГВ и повышением активности АЛТ (**предостережение FDA в черной рамке**). У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В необходимо в течение нескольких месяцев после прекращения приема ламивудина тщательно следить за показателями функции печени и проявлять настороженность в отношении клинических проявлений гепатита. Восстановление иммунной системы и развитие резистентности к вирусу гепатита В также могут вызвать обострение гепатита В.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: 1) лактацидоз; 2) печеночная недостаточность у больных хроническим вирусным гепатитом В при восстановлении иммунной системы, возникновении резистентности вируса гепатита В к ламивудину или при прекращении приема любого АРВ препарата, обладающего активностью в отношении ВГВ (ТДФ, ЗТС, FTC).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: ТМП-СМК (160/800 мг 1 раз в сутки) повышает уровни ламивудина, однако, учитывая профиль безопасности ламивудина, коррекция дозы не требуется.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. В экспериментах на грызунах препарат не оказывал канцерогенного или тератогенного эффекта; исследование проникновения через плаценту у человека установило, что соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и крови матери составляет 1,0. Исследования с участием беременных показали хорошую переносимость ламивудина; также было установлено, что фармакокинетические свойства препарата во время беременности практически не изменяются (MMWR 1998; 47[RR-2]:6). Препарат широко используется во время беременности, безопасность его применения установлена, также установлена его эффективность в отношении профилактики перинатальной передачи ВИЧ при применении в комбинации с зидовудином (*Lancet* 2002; 359:1178). По данным Регистра случаев приема АРВ препаратов во время беременности, частота пороков развития среди новорожденных, чьи матери получали ламивудин во время беременности, составила 2,7% (45 случаев пороков развития на 1663 случая приема ламивудина во время беременности). Среди новорожденных, чьи матери не получали ламивудин, этот показатель был выше и составлял 3,1% (данные сайта www.apregistry.com на 1 сентября 2006 года). Согласно клиническим стандартам DHHS, AZT/3ТС является предпочтительной базовой комбинацией НИОТ в составе схемы ВААРТ для лечения ВИЧ-инфекции у беременных (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года, стр. 95).

ЛЕЙКОВОРИН (Leucovorin) [Фолиевая кислота (Folinic Acid)]

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- Таблетки: 5, 10, 15, 25 мг; таблетка 5 мг стоит 2,85 долл.
- Формы для парентерального введения: 50, 100 и 350 мг; 3 мг/мл; 100 мг стоит 36,69 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: кальциевая соль фолиевой кислоты

ПОКАЗАНИЯ: применяется в качестве антидота для устранения токсического действия препаратов-антагонистов фолиевой кислоты.

ПРИМЕЧАНИЕ. Простейшие не в состоянии усваивать лейковорин, поскольку им в качестве кофактора необходима парааминобензойная кислота. Препарат не ослабляет противомикробное действие триметоприма и пириметамина. Обычно ВИЧ-инфицированным пациентам препарат назначают для профилактики гематологических токсических эффектов пириметамина и триметрекса. Препарат обычно назначают внутрь, но при рвоте или при предписании «ничего через рот» необходимо парентеральное введение.

- **Лечение токсоплазмоза:** пириметамин 50–75 мг/сут + лейковорин 10–20 мг/сут на протяжении 6 недель; поддерживающая терапия: пириметамин 50 мг/сут + лейковорин 15 мг/сут.

- **Профилактика токсоплазмоза:** пириметамин + лейковорин 25 мг каждую неделю (с дапсоном).

ФАРМАКОКИНЕТИКА: нормальный уровень фолатов составляет 0,005–0,015 мкг/мл, уровни ниже 0,005 мкг/мл свидетельствуют о дефиците фолатов, а при уровне менее 0,002 мкг/мл развивается мегалобластная анемия. Прием препарата в дозе 15 мг/сут позволяет поддерживать уровень фолатов в среднем 0,268 мкг/мл.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: не токсичен при применении в терапевтических дозах. Редко развиваются реакции гиперчувствительности.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ЛОПИНАВИР/РИТОНАВИР (Lopinavir/Ritonavir, LPV/r)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Калемпа* (Abbot Laboratories).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-659-9050

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки, содержащие 200 мг лопинавира и 50 мг ритонавира; раствор LPV/r для приема внутрь, 80/20 мг/мл.
- **Режимы дозирования:** 400/100 мг 2 раза в сутки или 800/200 мг 1 раз в сутки; раствор для приема внутрь 5 мл 2 раза в сутки или 10 мл 1 раз в сутки. При наличии непереносимости со стороны ЖКТ в некоторых случаях предпочтительнее назначать раствор для приема внутрь; он содержит 42% алкоголя. Режим приема препарата 1 раз в сутки (800/200 мг) оказался терапевтически равноценным стандартному режиму 2 раза в сутки при лечении пациентов, ранее не получавших АРТ; этот режим теперь одобрен FDA, но только для пациентов, ранее не получавших АРВ препараты. Однако при приеме один раз в сутки минимальные уровни препарата ниже и более вариабельны (*J Infect Dis* 2004; 189:265), поэтому при лечении пациентов, ранее получавших АРТ, предпочтителен стандартный режим приема препарата (2 раза в сутки).
- **СОЦ:** 650 долл. в месяц.

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: таблетки можно принимать независимо от приема пищи; раствор для приема внутрь следует принимать во время еды.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации отсутствуют; изменять с осторожностью.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: таблетки стабильны при комнатной температуре. Раствор для приема внутрь сохраняет стабильность до указанного на упаковке срока годности при температуре 2–8° и в течение двух месяцев при комнатной температуре ($\leq 25^{\circ}\text{C}$ или $\leq 77^{\circ}\text{F}$).

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ. Противовирусная активность лопинавира в отношении ВИЧ дикого типа приблизительно в 10 раз выше, чем у ритонавира. Величина IC_{50} для вируса дикого типа с учетом связывания препарата с белками составляет 0,07 мкг/мл. При приеме 2 раза в сутки средние минимальные уровни лопинавира превышают IC_{50} более чем в 75 раз. Наблюдается аддитивный эффект *in vitro* при одновременном применении с индинавиром и ампренавиром и синергизм при одновременном применении с саквинавиром (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2249).

ПРЕИМУЩЕСТВА: мощное противовирусное действие; в клинических исследованиях показывал неизменно лучшие результаты по сравнению с другими ИП; продолжительность лечебного эффекта доказана результатами пятилетних наблюдений; отсутствие формирования резистентности к ИП при вирусологической неэффективности терапии, если ранее не применялись другие ИП; комбинированный препарат с ритонавиром; часто более эффективен против резистентного к ИП ВИЧ, чем некоторые другие утвержденные к применению ИП, за исключением TPV/r и DRV/r.

НЕДОСТАТКИ: необходимость принимать во время еды; необходимость принимать препарат два раза в сутки, если пациент ранее получал ИП; непереносимость со стороны ЖКТ; гиперлипидемия и другие метаболические побочные эффекты ингибиторов протеазы; ограниченный опыт применения у беременных.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 5.36. Клинические исследования LPV/r у пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	N	Продолжительность (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <400 копий/мл
AB M98-863 (<i>New Engl J Med</i> 2002; 346:2039)	d4T/3TC/LPV/r	326	48	67%	75%*
	d4T/3TC/NFV	327		53%	63%
KLEAN (<i>Lancet</i> 2006; 368:476)	3TC/ABC/FPV/r	434	48	66%	73%
	3TC/ABC/LPV/r	444		65%	71%
AB M02-418 (Gath, XI CROI 2004, тезисы 570)	TDF/FTC/ (LPV/r 2 п/сут)	75	48	64%	—
	TDF/FTC/ (LPV/r 1 п/сут)	115		70%	—
ACTG 5142	LPV/r/3TC/ (d4T или AZT)	250	96	77%	86%
	EFV/3TC/ (d4T или AZT)	253		89%*	93%
	LPV/r/EFV	250		83%	92%

* Результаты значительно лучше, чем в группах сравнения ($p < 0,05$).

- **Монотерапия:** ниже приведены результаты клинических исследований монотерапии LPV/r, представленные на XVI Международной конференции по СПИДу в Торонто (прошедшей в августе 2006 года).

- **MONARK** (тезисы THLB-0202)

Критерии включения: отсутствие АРТ в анамнезе, исходный уровень вирусной нагрузки <100 000 копий/мл, количество лимфоцитов CD4 >100 мкл⁻¹. Пациенты были рандомизированы в группы приема LPV/r и LPV/r/AZT/3TC.

Результаты через 48 недель:

	LPV/r n = 83	LPV/r/3TC/AZT n = 53
Преращение АРТ	19%	30%
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	71%	75%
Медиана прироста кол-ва лимфоцитов CD4	+152 мкл ⁻¹	+159 мкл ⁻¹
Кол-во мутаций резистентности	2	1

- **OK04** (тезисы THLB-0203)

Исследование индукционно-поддерживающей схемы АРТ среди пациентов, получавших LPV/r + 2 НИОТ в течение ≥6 месяцев с достаточным вирусологическим ответом. При недостаточном вирусологическом ответе на монотерапию LPV/r при условии отсутствия у ВИЧ мутаций резистентности к ИП возобновлялся прием прежней схемы LPV/r + 2 НИОТ.

Результаты через 48 недель:

	LPV/r n = 100	Исходная схема n = 98
Неудача лечения (ИТТ-анализ; возобновление приема прежней схемы = неудача)	6%	10%
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	85%	90%
Вирусная нагрузка >50 копий/мл, возобновление терапии по прежней схеме	4/4	

- **KaIMo** (тезисы TUAB-0103)

Исследование индукционно-поддерживающей схемы АРТ среди пациентов, получавших ВААРТ в течение ≥6 месяцев с достаточным вирусологическим ответом (уровень вирусной нагрузки <80 копий/мл), у которых не было неудачи АРТ в анамнезе. Пациенты были рандомизированы в две группы: группу монотерапии LPV/r и группу, которая продолжала получать исходную схему терапии. Запланированная продолжительность исследования — 96 недель.

Промежуточные результаты исследования через 48 недель (ITT-анализ):

	LPV/r n = 30	Исходная схема n = 30
Вирусная нагрузка <80 копий/мл	87%	83%
Недостаточный вирусологический ответ	1 пациент*	1 пациент

* У этого пациента после добавления к LPV/r комбинации TDF/3ТС был снова достигнут достаточный вирусологический ответ.

□ **МО3-613** (тезисы THLB-0201)

Исследование индукционно-поддерживающей схемы АРТ среди 155 ранее не получавших АРТ пациентов, рандомизированных в соотношении 1:2 в две группы терапии: первая группа получала EFV/AZT/3ТС, а вторая LPV/r/AZT/3ТС. Пациентов второй группы, у которых три последовательных результата измерения вирусной нагрузки с месячным интервалом были <50 копий/мл, переводили на монотерапию LPV/r.

Результаты через 96 недель:

	LPV/r n = 104	EFV/AZT/3ТС n = 51
Вирусная нагрузка <50 копий/мл через 96 недель	50%	61%
Доля пациентов, у которых через 72 недели поддерживающей терапии вирусная нагрузка сохранялась на уровне <50 копий/мл	62%	91%

■ **Пациенты, ранее получавшие АРТ**

- Исследование **M98-957** было посвящено схемам спасения. В исследовании приняли участие 57 пациентов, у которых прежде по крайней мере две попытки лечения ИП-содержащими схемами оказались неудачными. В этом исследовании сравнивались результаты применения двух режимов дозирования LPV/r (533/133 мг 2 раза в сутки и 400/100 мг 2 раза в сутки); препарат применяли в комбинации с эфавирензом. По результатам ИТТ анализа через 72 недели вирусная нагрузка была <400 и <50 копий/мл у 67% и 61% пациентов соответственно. Ответ на лечение зависел от числа мутаций резистентности к лопинавиру до начала терапии. Вирусная нагрузка <400 копий/мл была достигнута у 91% пациентов с 0–5 мутациями, у 71% пациентов с 6–7 мутациями и у 33% с 8–10 мутациями резистентности (*Antiviral Ther* 2002; 7:165).
- **M97-765** — клиническое исследование II фазы, в котором приняли участие 70 пациентов, ранее не получавших ННИОТ, с вирусной нагрузкой 1000–100 000 копий/мл (медиана вирусной нагрузки составляла 10 000 копий/мл, а медиана количества лимфоцитов CD4 — 349 мкл⁻¹) на фоне приема ИП-содержащей схемы АРТ. Пациенты получали LPV/r + NVP + 2 НИОТ. Через 48 недель у 60% пациентов вирусная нагрузка была <50 копий/мл по результатам ИТТ анализа (*J Virol* 2001; 70:7462).

- **BMS 043** — открытое рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивалась эффективность не усиленного ритонавиrom атазанавира (ATV) и LPV/r; оба препарата назначались в комбинации с двумя НИОТ, выбранными на основании результатов исследования вируса на резистентность. В исследовании приняли участие 300 пациентов, у которых текущая схема АРТ с ИП была неэффективна, т. е. концентрация РНК ВИЧ составляла ≥ 1000 копий/мл (II конференция IAS, 2003 г., тезисы 117). Вирусологический ответ через 24 недели терапии был лучше в группе LPV/r (снижение на $2,11 \log_{10}$ копий/мл в группе LPV/r и на $1,57 \log_{10}$ копий/мл в группе ATV, $p = 0,032$). По результатам ИТТ анализа, снижение вирусной нагрузки до уровня < 50 копий/мл произошло у 54% в группе LPV/r и у 38% в группе ATV ($p = 0,008$). Различия между показателями эффективности LPV/r и ATV были более выражены у пациентов, которые в прошлом получали больше антиретровирусных препаратов или у которых вирус обладал более выраженными резистентными свойствами.
- **Исследование RESIST.** При анализе подгрупп пациентов, у которых была зарегистрирована неэффективность АРВ препаратов трех классов, было обнаружено, что у пациентов, получавших TPV/r, через 24 недели частота вирусологического ответа (< 400 копий/мл) была выше (116/293, 40%), чем у пациентов, рандомизированных в группу LPV/r (62/290, 21%) (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 560). См. стр. 376.
- **ACTG 51250** — клиническое исследование, в котором пациенты были рандомизированы на две группы: в первой группе пациентам назначили новую схему терапии (LPV/r, 533/133 мг 2 раза в сутки + EFV, 600 мг 1 раз в сутки), а вторая продолжала получать прежнюю схему ВААРТ с двумя НИОТ. Применение схемы АРТ без НИОТ сопровождалось уменьшением липоатрофии и повышением уровней липидов в сыворотке крови; уровень глюкозы в крови не менялся (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 40).
- **A5116** — рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивались схемы LPV/r, 533/133 мг 2 раза в сутки + EFV, 600 мг 1 раз в сутки, и EFV + два НИОТ у пациентов, получавших ВААРТ более 18 месяцев, с вирусной нагрузкой < 200 копий/мл. НИОТ-содержащая схема АРТ была менее токсичной (по причине токсичности прекратили участие в исследовании 17% и 5% пациентов соответственно; $p < 0,002$), и характеризовалась более высокой частотой вирусологической неэффективности ($p = 0,09$, ИТТ анализ) (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 162).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Наличие ≥ 6 мутаций из перечисленных ниже приводит к снижению противовирусной активности LPV/r: 10F/I/R/V, 20M/R, 24U, 32I, 33F, 46I/L, 47V/A, 50V, 53L, 54V/L/A/M/T/S, 63P, 71V/Y, 73S, 82A/F/T/S, 84V, 90M. К основным («большим») мутациям относятся мутации 32I, 47V/A, 82A/F/T/S (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2926; *J Virol* 2001; 75:7462). У большинства штаммов ВИЧ, выделенных от пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на терапию LPV/r-содержащей схемой АРТ в качестве первой ИП-содержащей схемы, не обнаруживаются мутации резистентности к LPV/r. Мутации 47A и 32I могут обеспечивать резистентность высокого уровня (*Topics HIV Med* 2006; 14:125). Мутация 150V, закрепление которой происходит на фоне приема ампренавира, приводит к существенному снижению чувствительности к лопинавиру. Можно выполнить фенотипирование, чтобы облегчить интерпретацию

генотипического анализа. Мутация 63P часто встречается у пациентов, не получавших ИП; эта мутация в комбинации с другими мутациями резистентности к ИП увеличивает частоту неэффективности терапии лопинавиrom/ритонавиrom (Topics in HIV Med 2003; 11:92).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность.** Существенной разницы между показателями AUC и $C_{\max}$ лопинавира после приема таблеток LPV/r на полный и на пустой желудок не обнаружено. Прием раствора LPV/r вместе с умеренно жирной пищей увеличивает AUC лопинавира на 80%. Добавление ритонавира приводит к существенному увеличению концентраций лопинавира, AUC и $T_{1/2}$, что обусловлено ингибированием изоферментов CYP3A4 цитохрома P450. Средние концентрации лопинавира в плазме крови в состоянии равновесия при одновременном приеме ритонавира в 15–20 раз выше по сравнению с приемом без ритонавира. Поскольку активность ритонавира *in vitro* в 10 раз ниже, чем активность лопинавира, ритонавир в основном действует как фармакологический усилитель, а не как антиретровирусный препарат *per se*. Препарат активно связывается с белками, однако его способность проникать через гематоэнцефалический барьер обеспечивает концентрацию в ЦНС выше IC_{50} (AIDS 2005; 19:949).
- $T_{1/2}$: 5–6 часов.
- **Метаболизм и выведение:** в основном метаболизируется изоферментами CYP3A4 цитохрома P450. При приеме LPV/r происходит ингибирование изоферментов CYP3A4, в меньшей степени, чем при приеме ритонавира в терапевтической дозе, и в той же степени, что и при приеме индинавира. Фармакокинетика ампренавира, назначаемого в комбинации с LPV/r, дает возможность предположить, что LPV/r является индуктором изофермента CYP3A4. Менее 3% препарата выделяется в неизменном виде с мочой.
- **Почечная недостаточность:** данных нет, рекомендуется обычная доза. LPV/r не удаляется во время гемодиализа (AIDS 2001; 15:662).
- **Печеночная недостаточность:** какие-либо рекомендации по коррекции режима дозирования отсутствуют. При терминальной стадии заболевания печени применять с осторожностью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Лекарственный препарат в целом хорошо переносится, в фазе II и III клинических исследований в течение первых 48 недель терапии прекращение терапии вследствие побочных реакций на препарат потребовалось в 2% случаев. Новая форма выпуска (таблетки) переносится лучше, чем прежняя (капсулы). Выпуск LPV/r в капсулах прекращен.

- **Диарея.** Наиболее частые побочные эффекты были со стороны ЖКТ; диарея, по крайней мере, умеренной степени тяжести, развивалась в 15–25% случаев. Пациенты часто жалуются на боли в животе и тошноту; при использовании раствора для приема внутрь побочные эффекты со стороны ЖКТ могут уменьшиться.
- **Активность трансаминаз.** Изменения лабораторных показателей через 72 недели терапии включали повышение активности трансаминаз (превышение верхней границы нормы более чем в 5 раз) в 10–12% случаев.

- **Побочные эффекты, характерные для всех препаратов данного класса:** резистентность к инсулину, увеличение объема жировых отложений и гиперлипидемия. Клинические исследования показали увеличение уровня триглицеридов (>750 мг/дл) в 12–22% случаев и повышение уровня холестерина (>300 мг/дл) в 14–22% случаев у ранее не получавших АРТ пациентов, принимающих LPV/r. В клиническом исследовании M98-863, в котором сравнивались эффекты терапии LPV/r и NFV у 653 пациентов, был обнаружен сопоставимый прирост уровня холестерина (в среднем примерно на 50 мг/дл), а повышение уровня триглицеридов составило в среднем около 100 мг/дл в группе LPV/r и 25 мг/дл в группе NFV. В группе не инфицированных ВИЧ мужчин-добровольцев, получавших LPV/r в течение 10 дней, главным образом наблюдалось значимое повышение уровня триглицеридов (в среднем на 83%); чувствительность к инсулину менялась незначительно (*AIDS* 2004; 18:641).
- Сообщалось о 7 случаях образования камней в почках или в протоках околоушных слюнных желез (*AIDS* 2004; 18:705).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: в основном связаны с ингибированием изоферментов CYP3A4 и заключаются в увеличении периода полувыведения лекарственных препаратов, которые метаболизируются этим путем.

- **Лекарственные препараты, одновременное применение которых с LPV/r противопоказано:** астемизол, терфенадин, флекаинид, пропafenон, рифампицин, симвастатин, ловастатин, мидазолам, триазолам, цизаприд, вориконазол, флутиказон, пимозид, производные алкалоидов спорыньи, препараты зверобоя и рифапентин.
- **Лекарственные препараты, одновременное применение которых с LPV/r требует коррекции режима дозирования:**
 - **Рифабутин:** C_{min} повышается в 3 раза; уменьшить дозу рифабутина до 150 мг 3 раза в неделю, лопинавир назначать в стандартной дозе.
 - **Кларитромицин:** AUC кларитромицина увеличивается на 77%; при почечной недостаточности необходимо снизить дозу кларитромицина: при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин назначать кларитромицин в половинной дозе, а при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин назначать четверть дозы кларитромицина.
 - **Метадон:** AUC метадона снижается на 26–36%; необходимо наблюдение за состоянием пациента в связи с риском развития синдрома отмены (единые диагностические критерии синдрома отмены не определены).
 - **Аторвастатин:** AUC увеличивается в 5–6 раз; использовать минимальную дозу (10 мг/сут) или назначить другой препарат, например, правастатин, флувастатин или розувастатин.
 - **Правастатин:** уровни увеличиваются на 33%; коррекции дозы не требуется.
 - **Кетоконазол:** уровни увеличиваются в 3 раза; суточная доза кетоконазола не должна превышать 200 мг.
 - **Вориконазол:** ритонавир в дозе 200 мг/сут уменьшает AUC вориконазола на 40%. Не назначать одновременно или отслеживать уровень вориконазола в крови (терапевтический мониторинг).

- **Оральные контрацептивы:** AUC этинилэстрадиола уменьшается на 42%; при продолжении приема ОК применять дополнительный метод контрацепции или перейти на другой метод предохранения от беременности.
- **Препараты для лечения эректильной дисфункции:** следует ожидать увеличения уровня силденафила; следует принимать не более 25 мг с интервалом не менее 48 часов. Варденафил: нет данных; следует принимать не более 2,5 мг с интервалом не менее 72 часов. Тадалафил: начать с дозы 5 мг и в дальнейшем принимать не более 10 мг с интервалом не менее 72 часов.
- **Дисульфирам:** раствор для приема внутрь содержит алкоголь.
- **Флутиказон:** возможно повышение концентрации флутиказона в крови, приводящее к снижению сывороточного уровня кортизола; не назначать одновременно.
- **Преднизон:** возможно увеличение концентрации преднизона; при длительном применении следует решить вопрос о необходимости коррекции дозы препарата.
- **Противосудорожные средства:** уровни лопинавира и фенитоина снижаются на 33% и на 31% соответственно. Карбамазепин и фенобарбитал могут снижать уровень лопинавира в сыворотке крови. Может быть целесообразным терапевтический мониторинг препаратов или назначение других противосудорожных препаратов (т. е. вальпроевой кислоты, ламотриджина, леветирацетама).
- **Атоваквон:** уровни атоваквона могут снижаться, что требует коррекции дозы.
- **Тенофовир:** уровни тенофовира возрастают на 34%; клиническая значимость неизвестна; коррекция дозы не рекомендуется.
- **Такролимус:** период полувыведения такролимуса возрастает в 10 раз (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 662); возможно значительное увеличение периодов полувыведения сиролимуса и циклоспорина.
- **Дигоксин:** AUC дигоксина увеличивается на 81%. Тщательно отслеживать уровни и побочные эффекты препарата.

Таблица 5.37. Рекомендации по коррекции режимов дозирования АРВ препаратов при одновременном применении их с LPV/r

АРВ препарат	Изменения концентраций АРВ препарата, применяемого одновременно с лопинавиром	Изменения концентраций лопинавира	Рекомендации по коррекции режима дозирования
Эфавиренз (EFV)	Не изменяются	C_{min} ↓ на 39%	EFV, 600 мг перед сном + LPV/r, 400/100 мг 2 раза в сутки (ранее не получавшим АРТ) или 600/150 мг 2 раза в сутки (ранее получавшим АРТ)
Индинавир (IDV)	↑ C_{min} в 3 раза	Не изменяются	IDV, 600 мг 2 раза в сутки + LPV/r, 400/100 мг 2 раза в сутки
Невиралапин (NVP)	Не изменяются	↓ C_{min} на 55%	NVP в стандартной дозе + LPV/r, 400/100 мг 2 раза в сутки (ранее не получавшим АРТ) или 600/150 мг 2 раза в сутки (ранее получавшим АРТ)
Саквинавир (SQV)	↑ C_{min} в 3,6 раза	C_{min} + AUC ↑	SQV 1000 мг 2 раза в сутки + LPV/r, 400/100 мг 2 раза в сутки*
Нелфинавир (NFV)	↑ на 25%	↓ на 27%	Недостаточно данных; не применять одновременно
Делавердин (DLV)	Не изменяются	↑ на 8–134%	Данные ограничены
Атазанавир (ATV)	↑ C_{min} на 45%	↔	ATV, 300 мг 1 раз в сутки + LPV/r, 400/100 мг 2 раза в сутки
Фосампренавир (FPV)	↓↓	↓↓	Определенные рекомендации по режимам дозирования отсутствуют. Не применять одновременно или возможен режим дозирования FPV, 1400 мг 2 раза в сутки + LPV/r, 600/150 мг 2 раза в сутки
Дарунавир (DRV)	AUC ↓ на 50%	AUC ↑ на 37%	Не применять одновременно
Типранавир (TPV)	—	AUC ↓ на 55%	Не применять одновременно

* В исследованиях *in vitro* обнаружен синергический эффект (Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:2249).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Проникновение через плаценту установлено в экспериментах на крысах (соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и крови матери составляет 0,08). Исследования канцерогенности на животных не завершены. Препарат не оказывал тератогенного действия в экспериментах на грызунах (однако наблюдались задержка окостенения скелета и аномалии строения скелета у новорожденных при применении доз, токсических для материнского организма). Данные по применению у беременных женщин ограничены, но может потребоваться увеличение дозы из-за ожидаемого снижения уровня лопинавира в третьем триместре. В клинических стандартах DHHS от 10 октября 2006 года схемы АРТ, содержащие LPV/r, отнесены к схемам первого ряда для лечения беременных, наряду со схемами, содержащими NFV. В ходе фармакокинетических исследований капсул LPV/r, содержащих 133 мг LPV и 33 мг RTV, было установлено, что в третьем триместре беременности только у 18% беременных AUC лопинавира превышает

10-й процентиль (Stek A, Международная конференция по СПИДу, Бан-кок, 2004 г., тезисы LBOB08). В третьем триместре беременности рекомендуется увеличить дозу до трех таблеток LPV/r (600/150 мг) 2 раза в сутки (на усмотрение лечащего врача), а после родов вернуться к приему стандартной дозы препарата (*Clin Pharmacokinet* 2004; 43:1071; клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года, стр. 96).

ЛОРАЗЕПАМ (Lorazepam)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Ативан* (Wyeth) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 0,5 мг — 1,10 долл.; 1 мг — 1,58 долл.;
2 мг — 2,53 долл.; флаконы: 2 мг, 4 мг, 20 мг, 40 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: бензодиазепин, препарат строгой отчетности, категория IV (см. стр. 159)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: препарат выбора из класса бензодиазепинов при одновременном применении с ИП и ННИОТ.

- Тревога: 1–2 мг 2–3 раза в сутки; начинать с малых доз с постепенным повышением до стандартной суточной дозы 2–6 мг/сут, разделяемой на 2–3 приема.
- Внутривенное введение: 2 мг.
- Бессонница с тревогой: 2–4 мг перед сном.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90%.
- $T_{1/2}$: 10–25 часов.
- **Выведение:** подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой в печени и выводится с мочой в виде неактивного метаболита. Не рекомендуется назначать при тяжелых заболеваниях печени и почек.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: см. «Бензодиазепины» (стр. 188). Аддитивный эффект угнетения ЦНС при одновременном применении с другими депрессантами ЦНС, включая алкоголь. Необходимо предупреждать пациентов о продолжительном седативном действии и о снижении памяти в течение более 8 часов. Инъекция лоразепама может нарушать координацию движений на период от 24 до 48 часов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Токсичен для плода. Противопоказан.

ЛОТРИМИН (Lotrimin) — см. Клотримазол (стр. 202)

МАРИНОЛ (Marinol) — см. Дронабинол (стр. 222)

МЕГЕЙС (Megace) — см. Мегестрола ацетат (стр. 307)

МЕГЕСТРОЛА АЦЕТАТ (Megestrol acetate)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Мегайс* (Bristol-Myers Squibb) или генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 20 мг — 0,65 долл., 40 мг — 1,36 долл.; суспензия для приема внутрь: 40 мг/мл — 144 долл. за 240 мл или 0,60 долл. за 40 мг

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-272-4878

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический прогестин, по структуре близкий к прогестерону

ПОКАЗАНИЯ: стимулятор аппетита, способствует увеличению веса у пациентов с ВИЧ-инфекцией или с онкологическим заболеванием; опасения связаны с тем, что увеличение веса тела происходит за счет жировой ткани. На фоне приема препарата у мужчин может развиваться гипогонадизм. Относится к категории D в отношении применения во время беременности (см. ниже).

СТАНДАРТНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Суспензия для приема внутрь:** 400 мг/сут (20 мл 1 раз в сутки), максимальная доза 800 мг/сут.
- **Таблетки:** 400–800 мг/сут (предпочтительнее суспензия).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ. Контролируемое исследование с участием 271 ВИЧ-инфицированного пациента с истощением показало, что испытуемые, получавшие мегестрол в дозе 800 мг/сут, прибавили в весе в среднем на 4 кг больше, чем испытуемые, получавшие плацебо (*Ann Intern Med* 1994; 121:393). Однако в основном увеличение веса происходило за счет жировой ткани. В другом исследовании было обнаружено, что суточный прирост количества потребляемых калорий спустя 8 недель от начала приема препарата сохранялся не у всех пациентов (*Ann Intern Med* 1994; 121:400). Опубликованные данные относятся только к применению препарата у мужчин. Большинство специалистов рекомендуют мужчинам принимать мегестрол в комбинации с тестостероном (заместительной терапией в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели) или анаболическими стероидами и выполнять физические упражнения на преодоление сопротивления (с отягощением) (*N Engl J Med* 1999; 340:1740).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90%.
- $T_{1/2}$: 30 часов.
- **Выведение:** от 60 до 80% выделяется с мочой, от 8 до 30% — с калом.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Наиболее серьезными** являются гипогонадизм (который может усугубить истощение), диабет и недостаточность надпочечников.
- **Наиболее частыми** являются диарея, импотенция, сыпь, метеоризм, астения, гипергликемия (5%) и боли.

- **Менее частые или редкие** включают туннельный синдром запястья, тромбозы, тошноту, рвоту, отеки, вагинальное кровотечение и алопецию; при приеме высоких доз препарата (от 400 мг до 1600 мг/сут) — гиперпноз, тяжесть в грудной клетке, небольшое повышение АД, одышку, застойную сердечную недостаточность.
- В службу FDA по сбору информации и оповещению о побочных эффектах лекарственных препаратов поступили сообщения о 5 случаях синдрома Кушинга, 12 случаях впервые проявившегося диабета и 17 случаях предположительной недостаточности надпочечников на фоне приема мегестрола (*Arch Intern Med* 1997; 157:1651). В одной статье утверждалось, что прием мегестрола ацетата в 6 раз увеличивает риск развития тромбоза глубоких вен (*J Am Med Dir Assoc* 2003; 4:255). В другой обзорной статье была показана связь приема мегестрола и развития остеонекроза (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:19).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: не является субстратом CYP3A4.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Прием прогестагенов в течение первых 4 месяцев беременности приводит к аномалиям развития половых органов у плодов мужского и женского пола.

МЕПРОН (Mepron) — см. Атоваквон (стр. 184)

МЕТАДОН

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Долофин* (Roxane) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Таблетки: 5 мг — 0,09 долл., 10 мг — 0,15 долл. Обычная стоимость годового курса поддерживающей терапии метадонном составляет в среднем 180 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: опиат, препарат строгой отчетности, категория II. FDA ограничивает число врачей, имеющих право назначать курс поддерживающей терапии метадонном, теми, кто имеет лицензию на предоставление такой услуги, и теми, кто принимает участие в работе программ метадонной поддержки. Однако врачи, имеющие лицензию, могут назначать метадон для купирования болевого синдрома.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Детоксификация** при выраженных симптомах опиатной абстиненции: начальная доза определяется исходя из степени толерантности к опиату и обычно составляет 15–20 мг; может потребоваться увеличение дозы. При назначении препарата в суточной дозе 40 мг состояние пациента обычно стабилизируется; через 2–3 дня после стабилизации состояния пациента дозу начинают снижать на 20% в сутки. Детоксификация должна быть завершена за <180 дней, иначе встает вопрос о назначении поддерживающей терапии.
- **Поддерживающая терапия**, в которой метадон, принимаемый внутрь, заменяет пациенту героин и другие морфиноподобные препараты: начальная доза 15–30 мг в зависимости от интенсивности потребления опиатов, вплоть до 40 мг/сут. В дальнейшем дозу метадона корректируют в зависимости от состояния пациента. Как правило, поддерживающая доза составляет 40–100 мг/сут, но иногда требуются более вы-

ские дозы. В большинстве штатов максимальная ежедневная доза не может превышать 80–120 мг/сут.

- **Примечание:** в течение первых 3 месяцев и всем пациентам, получающим метадон в дозе >100 мг/сут, необходимо приходить в клинику 6 раз в неделю для приема препарата под медицинским контролем. При хорошем соблюдении режима терапии и улучшении состояния, посещение клиники для приема препарата под медицинским контролем может быть сокращено до трех раз в неделю, при этом пациенту выдают запас препарата для самостоятельного приема, достаточного максимум на 2 дня. Спустя 2 года можно сократить количество посещений клиники до 2 раз в неделю, во время которых выдается трехдневный запас метадона. Спустя 3 года пациенту можно выдавать уже запас препарата на 6 дней, сократив количество посещений до одного раза в неделю.
- **Купирование болевого синдрома:** 2,5–10,0 мг внутрь каждые 3–4 часа или 5–20 мг внутрь каждые 6–8 часов при сильных хронических болях у пациентов с терминальной стадией ВИЧ-инфекции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** всасывается >90%.
 - $T_{1/2}$: 25 часов. Продолжительность действия при повторном введении составляет 24–48 часов.
- **Выведение:** метаболизируется в печени с помощью системы цитохрома P450 (2B6>2C19>3A4). В неизмененном виде выводится с мочой; скорость выведения увеличивается при подкислении мочи; метаболиты выводятся с мочой и калом.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Острая токсическая реакция:** угнетение ЦНС (ступор или кома), угнетение дыхания, слабость мышц, холодная кожа, брадикардия, гипотензия.

Лечение: респираторная поддержка ± промывание желудка (даже через несколько часов после приема, поскольку метадон вызывает пилороспазм) ± налоксон (однако действие налоксона может закончиться раньше, чем восстановится функция дыхательного центра, поэтому может потребоваться повторное введение препарата; кроме того, налоксон может спровоцировать развитие острого синдрома отмены).

- **Хроническое токсическое действие:** толерантность/физическая зависимость с синдромом абстиненции после отмены препарата, который развивается через 3–4 дня после приема последней дозы. У пациента появляются слабость, тревога, анорексия, бессонница, боли в животе, головные боли, повышенное потоотделение, чередование ощущений жара и холода. **Лечение:** детоксификация.

Таблица 5.38. Лекарственные взаимодействия метадона

Лекарственный препарат	Изменения уровней метадона	Изменения уровня препарата, применяемого одновременно с метадонам	Комментарии
НИОТ			
Абакавир (ABC)	↓ уровней	↓ C _{max}	Необходимость коррекции дозы маловероятна
Зидовудин (AZT)	Не изменяются	AUC AZT ↑ на 43%	Отслеживать токсические эффекты AZT
Ламивудин (3TC)	Не изменяются	—	Стандартные дозы
Диданозин (ddl)	Не изменяются	При приеме ddl с буферными веществами AUC ↓ на 63% <i>Видекс EC</i> – без изменений	Предпочтительно назначать диданозин в кишечнорастворимых капсулах (<i>Видекс EC</i>)
Ставудин (d4T)	Не изменяются	AUC ↓ на 27%	Коррекция дозы не требуется
Тенофовир (TDF)	Не изменяются	Не изменяются	Стандартные дозы
Делапирдин (DLV)	Нет данных	Не изменяются	Применять стандартную дозу DLV
ННИОТ			
Эфавиренз (EFV)	AUC ↓ на 52%	Нет данных	Вероятно, потребуется ↑ дозу метадона
Невирапин (NVP)	AUC ↓ на 46–51%	Не изменяются	Вероятно, потребуется ↑ дозу метадона
ИП			
Дарунавир/ритонавир (DRV/r)	AUC ↓ на 16%	—	Наблюдение
Фосампренавир (FPV)	↓ на 13% (активный метадон)	↓ на 25%	Наблюдение
Ритонавир (RTV)	↓ на 37%	Не изменяются	Наблюдение; возможно, потребуется увеличить дозу метадона
Саквинавир/ритонавир (SQV/RTV)	↓ на 10% при приеме SQV/RTV в дозе 1600/100 мг 1 раз в сутки	Не изменяются	SQV/RTV: не менять дозу ИП; наблюдение; возможно, потребуется увеличить дозу метадона
Атазанавир (ATV)	Не изменяются	Не изменяются	Коррекция дозы не требуется. ATV/r: нет данных; наблюдение
Типранавир (TPV)	↓ на 50%	—	Коррекция дозы не требуется; наблюдение; возможно, потребуется увеличить дозу метадона
Индинавир (IDV)	Не изменяются	Не изменяются	Стандартные дозы
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	↓ на 26–36%	Не изменяются	Наблюдение; возможно, потребуется увеличить дозу метадона (противоречивые данные)
Нелфинавир (NFV)	↓ неактивного метаболита	—	Наблюдение. Проявления синдрома отмены отсутствуют.
Прочие			
Флуконазол	↑ на 30%	—	Коррекция дозы не требуется
Рифампицин	↓↓	—	Необходимо увеличить дозу метадона
Рифабутин	Не изменяются	—	Коррекция дозы не требуется
Фенитоин	↓↓	—	Возможно, потребуется увеличить дозу метадона

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Не назначать в течение первого триместра, а в течение последующих триместров применять с осторожностью, в небольших дозах.

МЕТРОНИДАЗОЛ (Metronidazole)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Флагил* (Pharmacia & Upjohn); *Фемазол*, *Метизол*, *Метрогель* (Galderma), *Метрил*, *Нео-Трик*, *Новонидазол*, *Протостат* или генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 250 мг — 0,48 долл.; 500 мг — 0,73 долл.; порошок для приготовления раствора для внутривенных инъекций во флаконах: 15,42 долл. за 500 мг; вагинальный гель 81,81 долл. за 70 г.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетическое производное нитроимидазола

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Гингивит:** 250 мг внутрь 3 раза в сутки или 500 мг внутрь 2 раза в сутки.
- **Абдоминальный сепсис:** 1,5–2,0 г/сут внутрь или в/в, разделить на 2–4 приема.
- **Амебиаз:** 750 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5–10 дней.
- **Бактериальный вагиноз:** 2 г однократно или 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней.
- **Трихомониаз:** 2 г однократно или 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней.
- **Колит, вызванный *C. difficile*:** 500 мг внутрь 3 раза в сутки или 250 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10–14 дней.
- **Лямблиоз:** 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5–10 дней.

АКТИВНОСТЬ: активен против практически всех анаэробных бактерий (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1238) и отдельных возбудителей кишечных инфекций (*E. histolytica*, *Giardia*). Препарат выбора для лечения большинства анаэробных инфекций, гингивитов, вызванной *C. difficile* диареи, амебиоза, лямблиоза и бактериального вагиноза. При смешанных анаэробно-аэробных инфекциях необходимо одновременно назначать антибиотик, действующий против аэробных бактерий, поскольку метронидазол активен только против анаэробов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90%.
- **Примечание:** метронидазол практически полностью всасывается при приеме внутрь; в/в введение показано только в случаях, когда пациент не может принимать препарат внутрь.
- **T_{1/2}:** 10,2 часа; уровень в сыворотке крови после приема 500 мг составляет 10–30 мкг/мл.
- **Выведение:** метаболизируется в печени; метаболиты выводятся с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности** не нужна.
- **Печеночная недостаточность:** период полувыведения увеличивается; при тяжелых заболеваниях печени необходимо уменьшить суточную дозу.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: наиболее частые — расстройства ЖКТ и неприятный привкус во рту. Менее частые — глосситы, налеты на языке, головные боли, атаксия, крапивница, окрашивание мочи в темный цвет. Редко — судорожные припадки. При длительном применении может развиваться обратимая периферическая нейропатия; при одновременном приеме с алкоголем развивается дисульфирам (*Антабус*)-подобная реакция.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: повышает уровни кумадина и лития. При приеме алкоголя наблюдаются слабо выраженные дисульфирам-подобные реакции (приливы, головные боли, тошнота, рвота, мышечные спазмы, повышенное потоотделение). Эти проявления редки и непредсказуемы. Пациентов следует предупреждать о возможности развития такой реакции, и фармацевтическая компания–производитель настоятельно рекомендует отказаться от приема алкоголя во время лечения метронидазолом. Одновременное использование вместе с дисульфирамом может привести к развитию психоза или спутанности сознания; дисульфирам необходимо отменить за 2 недели до начала лечения метронидазолом.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. В экспериментах на животных выявлено токсичное действие на плод. Противопоказан в первом триместре, хотя при анализе 206 случаев приема метронидазола в течение первого триместра не было выявлено увеличения риска возникновения пороков развития плода. Применение метронидазола в течение двух следующих триместров беременности возможно только в случае крайней необходимости. Для лечения трихомоноза CDC рекомендует назначать 2 г однократно после первого триместра. Для лечения большинства других инфекций можно назначить другие препараты.

МИЦЕЛЕКС (Mycellex) — см. Клотримазол (стр. 202)

МИКОБУТИН (Mycobutin) — см. Рифабутин (стр. 345)

МИКОСТАТИН (Mycostatin) — см. Нистатин (стр. 327)

НЕБУПЕНТ (NebuPent) — см. Пентамидин (стр. 335)

НЕЛФИНАВИР (Nelfinavir, NFV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Bupacem* (Pfizer)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки по 250 и 625 мг; порошок для приема внутрь, 50 мг/мл.
- **Режимы дозирования:** 1250 мг 2 раза в сутки (таблетки); 25 мл 2 раза в сутки (раствор для приема внутрь).
- **СОЦ:** 756,66 долл. в месяц.

ПРИЕМ ВО ВРЕМЯ ЕДЫ приводит к увеличению концентрации препарата в 2–3 раза; принимать с жирной пищей.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартные дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации отсутствуют; применять с осторожностью.

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

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-777-6637

ПРЕИМУЩЕСТВА: большой опыт применения; хорошо переносится при беременности.

НЕДОСТАТКИ: меньшая эффективность по сравнению с большинством АРВ препаратов; необходимость принимать с жирной пищей; диарея; комбинация с ритонавиром не приводит к эффективному увеличению уровней нелфинавира.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Предрегистрационные исследования** показали, что лекарственный препарат переносится хорошо. Из-за побочных реакций из 696 пациентов прекратили лечение 4%. Основной побочный эффект — диарея (10–30%), которая у 1,6% испытуемых была настолько тяжелой, что послужила основанием для прекращения приема нелфинавира.

Таблица 5.39. Клинические исследования у пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка <50 ко- пий/мл	Вирусная нагрузка <200 или <400 копий/мл
Combine (<i>Antiviral Ther</i> 2002; 7:81)	NFV/AZT/3TC	70	48	50%	60%
	NVP/AZT/3TC	72		65%*	75%*
SOLO (<i>AIDS</i> 2004; 18:1529)	FPV/r (1400/200 мг 1 раз в сутки)/AZT/3TC	322	48	56%	68%
	NFV (1250 мг 2 раза в сутки)/AZT/3TC	327		42%	65%
NEAT (<i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2004; 35:22)	FPV (1400 мг 2 раза в сутки)/AZT/3TC	166	48	58%	66%*
	NFV (1250 мг 2 раза в сутки)/AZT/3TC	83		42%	51%
ACTG 384 (<i>N Engl J Med</i> 2003; 349:2293)	EFV/3TC/AZT	155	48		88%*
	NFV/3TC/AZT	155			67%
	NFV/EFV/3TC/AZT	178			84%
INITIO (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 165 LP)	EFV/ddI/d4T	915	192	74%	
	NFV/ddI/d4T			62%	
	EFV/NFV/ddI/d4T			62%	
Abbott M98-863 (<i>N Engl J Med</i> 2002; 346:2039)	LPV/r/d4T/3TC	326	48	67%*	75%*
	NFV/d4T/3TC	327		52%	63%
BMS 007 (<i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2003; 32:18)	ATV 200, 400, 500 мг/сут + d4T/ddI	103	48	36%	64%
	NFV/d4T/ddI	103		39%	56%
BMS 008 (листок- вкладыш в упаковку препарата <i>Pemaz</i>)	ATV/d4T/3TC	181	48	33%	67%
	NFV/d4T/3TC	91		38%	59%
Agouron 542 (листок-вкладыш в упаковку препарата <i>Vipacem</i>)	NFV (750 3 раза в сутки)/d4T/3TC	192	48	54%	58%
	NFV (1250 2 раза в сутки)/d4T/3TC	323		51%	61%
AI 454-148 (листок- вкладыш в упаковку препарата <i>Видекс</i>)	ddI 1 раз в сутки/d4T/ NFV	503	48	34%	50%
	AZT/3TC/NFV	327		47%	59%
AI 454-152 (<i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2002; 31:399)	ddI EC 1 раз в су- тки/d4T/ NFV	258	48	33%	55%
	AZT/3TC/NFV	253		33%	56%

* Значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Основная мутация резистентности к нелфинавиру — D30N, которая вызывает фенотипическую резистентность к нелфинавиру, но не к другим ингибиторам протеазы (*Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2775). Однако может возникать и мутация L90M, которая, в отличие от 30N, обеспечивает перекрестную резистентность ко всем ИП, кроме TPV/r и DRV/r. Прочие менее важные или второстепенные мутации — 10F/I, 36I, 46I/L, 71V/T, 77I, 82A/F/T/S, 84V, 88D/S.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 20–80% при приеме во время еды. Жирная пища увеличивает всасывание препарата в 2–3 раза.
- **T_{1/2}:** 3,5–5 часов (из сыворотки крови).
- **Проникновение в ЦНС:** в СМЖ не обнаруживается (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 20:39).
- **Выведение:** главным образом метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450 CYP2C19 (основной путь метаболизма) и CYP3A4 (второстепенный путь метаболизма). Ингибирует CYP3A4. Только 1–2% обнаруживаются в моче; до 90% выделяется с калом, преимущественно в виде гидроксилированного метаболита, обозначаемого M8, который так же активен против ВИЧ, как и нелфинавир (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1086).
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется. При гемодиализе нелфинавир удаляется, поэтому важно принимать препарат после сеанса гемодиализа (*AIDS* 2000; 14:89). Препарат не удаляется при перитонеальном диализе (*J Antimicrob Chemother* 2000; 45:709).
- **Коррекция дозы при печеночной недостаточности:** при тяжелых заболеваниях печени необходимо контролировать уровни препарата (терапевтический мониторинг). Судя по всему, аутоиндукция метаболизма нелфинавира уменьшается при остром заболевании печени; наблюдается также снижение уровня активного метаболита M8. При приеме стандартных доз могут обнаруживаться как высокие, так и низкие уровни препарата в крови.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Диарея.** Сообщалось о том, что у примерно 10–30% из 1500 пациентов, получавших нелфинавир, развивалась диарея, в том числе профузная. Диарея секреторная, характеризуется низкой осмолярностью каловых масс и высоким содержанием в кале ионов натрия, что, возможно, обусловлено секрецией хлоридов (VII CROI, Сан-Франциско, 2000, тезисы 62). Методы лечения включают применение нескольких недорогих (4–10 долл. в месяц), отпускаемых без рецепта препаратов, в том числе овсяных отрубей (1500 мг 2 раза в сутки), порошка оболочки семян подорожника (1 чайная ложка 1–2 раза в сутки), лоперамида (4 мг, затем 2 мг после каждого жидкого стула, вплоть до 16 мг/сут) или кальция 500 мг 2 раза в сутки. В некоторых случаях наступает улучшение на фоне приема панкреатических ферментов (1–2 таблетки во время еды) стоимостью 30–111 долл. в месяц (*Clin Infect Dis* 2000; 30:908).
- **Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов:** липодистрофия, повышение уровней триглицеридов и (или) холестерина, гипергликемия с инсулинорезистентностью и сахарный диабет 2-го

типа, остеопороз и усиление кровоточивости при гемофилии (*HIV Med* 2006; 7:85).

ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ НЕЛЬЗЯ НАЗНАЧАТЬ ОДНОВРЕМЕННО С НЕЛФИНАВИРОМ: симвастатин, ловастатин, рифампицин, астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, мидазолам, триазолам, производные алкалоидов спорыньи, препараты зверобоя и ингибиторы протонного насоса.

ПРЕПАРАТЫ, РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ КОТОРЫХ ТРЕБУЕТ КОРРЕКЦИИ ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ПРИЕМЕ С НЕЛФИНАВИРОМ:

- **Оральные контрацептивы:** уровни этинилэстрадиола снижаются на 47%; рекомендуется перейти на другой метод контрацепции или использовать двойной метод предохранения от беременности.
- **Противосудорожные препараты:** фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин могут существенно снижать уровни нелфинавира; также необходим контроль уровня противосудорожных средств. Может потребоваться мониторинг уровней нелфинавира.
- **Препараты для лечения эректильной дисфункции:** AUC силденафила увеличивается в 2–11 раз; следует принимать не более 25 мг с интервалом не менее 48 часов. Варденафил: не превышать дозу 2,5 мг/сут. Тадалафил: начать с дозы 5 мг и в дальнейшем принимать не более 10 мг с интервалом не менее 72 часов.
- **Рифабутин:** уровни рифабутина повышаются в 2 раза, а уровни нелфинавира снижаются на 32%; следует увеличить дозу нелфинавира до 1000 мг 3 раза в сутки и уменьшить дозу рифабутина до 150 мг в сутки или 300 мг 3 раза в неделю.
- **Метадон:** нелфинавир снижает уровень метадона, но в большинстве случаев коррекции режима дозирования не требуется (VII CROI, Сан-Франциско, 2000 г., тезисы 87).
- **Статины:** уровни аторвастатина повышаются на 74%; начать с минимальной дозы (10 мг/сут) или назначить правастатин, флувастатин или розувастатин.
- **Кетоконазол:** AUC нелфинавира повышается на 35% (использовать стандартные дозы).
- **Кларитромицин:** данные отсутствуют. При почечной недостаточности врач может принять решение о снижении дозы кларитромицина.
- **Вориконазол:** ожидается взаимное ингибирование метаболизма с повышением уровней обоих препаратов.

Таблица 5.40. Комбинации нелфинавира с ИП и ННИОТ

Лекарственный препарат	AUC	Режим дозирования
Индинавир (IDV)	IDV ↑ на 50% NFV ↑ на 80%	IDV, 1200 мг 2 раза в сутки + NFV, 1250 мг 2 раза в сутки (данные ограничены)
Ритонавир (RTV)	RTV без изменений NFV ↑ в 1,5 раза	Недостаточно данных
Саквинавир (SQV)	SQV ↑ в 3–5 раз (Формоваза) NFV ↑ на 20%	Недостаточно данных
Фосампренавир (FPV)	APV ↑ в 1,5 раза NFV ↑ на 15%	Недостаточно данных для FPV
Невирапин (NVP)	NVP без изменений NFV ↑ на 10%	Стандартные дозы для обоих препаратов
Эфавиренз (EFV)	NFV ↑ на 20% EFV без изменений	Стандартные дозы для обоих препаратов
Лопинавир/ ритонавир (LPV/r)	LPV ↓ на 27% NFV ↑ на 25%	Недостаточно данных; не применять одновременно
Типранавир/ ритонавир (TPV/r)	Возможно ↓ NFV	Нет данных; не применять одновременно
Дарунавир/ ритонавир (DRV/r)	Возможно ↓ DRV	Не применять одновременно

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. Тератогенный эффект в экспериментах на животных не выявлен. Долгосрочные исследования канцерогенности на животных показали рост опухолей у крыс, получавших дозы ≥ 300 мг/кг; проникновение через плаценту — неизвестно. Накоплен обширный клинический опыт, подтверждающий безопасность применения препарата при беременности. По данным Регистра случаев приема APB препаратов во время беременности пороки развития были обнаружены у 21 из 572 новорожденных (3,7%), чьи матери получали нелфинавир во время беременности (данные сайта www.apregistry.com на 1 сентября 2006 года). При приеме нелфинавира в дозе 750 мг 3 раза в сутки концентрации препарата в крови у беременных женщин варьировали в широких пределах, но были в целом ниже, чем у небеременных. При приеме препарата в дозе 1250 мг 2 раза в сутки достигался адекватный уровень препарата в сыворотке крови (*Clin Infect Dis* 2004; 39:736). Нелфинавир — один из двух ИП, рекомендуемых DHHS к применению во время беременности в качестве препаратов первого ряда (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года, стр. 96).

НЕЙПОГЕН (Neupogen) — см. Г-КСФ (стр. 270)

НЕВИРАПИН (Nevirapine, NVP)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Вирамун* (Boehringer Ingelheim)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки по 200 мг; раствор для приема внутрь, 50 мг/мл (флакон 240 мл).
- **Режимы дозирования:** 200 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель (индукционная терапия), затем 200 мг 2 раза в сутки. После временной отмены терапии продолжительностью >7 дней необходимо вновь начать с приема 200 мг/сут. Если в первые 2 недели приема препарата появляется сыпь, не следует увеличивать дозу до исчезновения сыпи и нужно исключить гепатит. В случае замены эфавиренза на невирапин тактику повышения дозы не используют; невирапин начинают принимать сразу в дозе 200 мг 2 раза в сутки (AIDS 2004; 18:572).
- **СОЦ:** 483 долл. в месяц.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ. 1) Не назначать невирапин в составе схемы начальной терапии женщинам с исходным количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ из-за высокой вероятности развития симптоматического гепатита. 2) См. рекомендации по прекращению терапии невирапином на стр. 104.

ПРИЕМ ПИЩИ не оказывает значимого влияния на всасывание препарата.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: стандартный режим приема.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: не назначать невирапин пациентам с заболеванием печени тяжелой или умеренной степени тяжести.

ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТАМ: 800-556-8317 (пн–пт, 7:30–17:30 по центральному поясному времени)

ПРЕИМУЩЕСТВА: большой опыт применения; результаты клинического исследования 2NN показали, что невирапин близок к эфавирензу по силе противовирусного действия; нет зависимости от приема и состава пищи; наиболее дешевый «третий препарат». Невирапин представляет собой безопасный и эффективный препарат для профилактики перинатальной передачи ВИЧ в условиях ограниченных ресурсов.

НЕДОСТАТКИ: высокая частота развития тяжелого лекарственного гепатита у ранее не получавших АРТ женщин, у которых на момент начала лечения количество лимфоцитов CD4 превышало 250 мкл⁻¹, высокая частота развития лекарственной сыпи, включая токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса–Джонсона; единичная мутация обеспечивает резистентность ко всем препаратам данного класса; прием одной дозы невирапина для профилактики перинатальной передачи ВИЧ может привести к формированию резистентности. Об эффективности эфавиренза накоплено больше данных.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 5.41. Клинические исследования с участием пациентов, ранее не получавших АРВ препараты

Исследование	Схема	N	Продолж. (неделя)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200 или <400 копий/мл
Atlantic (AIDS 2000; 15:2407)	NVP/ddI/d4T	89	48	54%*	58%
	IDV/ddI/d4T	100		55%*	57%
	3TC/ddI/d4T	109		46%	59%
Combine (Antiviral Ther 2002; 7:81)	NVP/AZT/3TC	72	48	65%	75%
	NFV/AZT/3TC	70		50%	60%
2NN (Lancet 2004; 363:1253)	NVP 400 мг 1 раз в сутки/3TC/d4T	220	48	70%	
	NVP 200 мг 2 раза в сутки/3TC/d4T	387		65%	
	EFV/3TC/d4T	400		70%	
	EFV/NVP/3TC/d4T	209		63%	

* Значимо выше, чем в группах сравнения ($p < 0,05$). Значение p для исследования Combine составило 0,06.

- **2NN** — опорное сравнительное исследование эффективности эфавиренза и невирапина (см. таблицу 5.41). Согласно результатам ИТТ анализа через 48 недель частота вирусологического ответа на схему, включающую невирапин (2 раза в день), и на схему, содержащую эфавиренз, была сопоставима: вирусная нагрузка <50 копий/мл была достигнута у 65% и 70% пациентов соответственно. Различия в эффективности не было статистически значимым, однако результаты исследования не показали, что невирапин не уступает эфавирензу (non-inferiority) по критериям FDA. У пациентов, получавших невирапин, чаще развивалось лекарственное поражение печени (9,6% по сравнению с 3,5%), и токсичность невирапина стала причиной смерти двух пациентов (Lancet 2004; 363:1253). При режиме приема невирапина 1 раз в сутки проявления гепатотоксичности препарата проявлялись чаще (13,6%); частота вирусологического ответа при применении комбинации EFV/NVP была ниже, чем при применении только эфавиренза.

■ Смена терапии

- Переход от ИП-содержащей схемы ВААПТ к NVP-содержащей схеме: по результатам анализа данных различных исследований «переход от ИП-содержащей схемы ВААПТ к NVP-содержащей схеме ВААПТ можно осуществлять безопасно для пациента с сохранением вирусологической супрессии... без ущерба для состояния иммунной системы... и с пользой для метаболических процессов» (HIV Med 2006; 7:537). Такая смена терапии характеризуется хорошими вирусологическими показателями, быстрым улучшением липидного баланса и снижением инсулинорезистентности, однако уменьшения проявлений липодистрофии практически не наблюдается (AIDS 1999; 13:805; J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 27:229). Результаты исследования

ATHENA также показали хорошую частоту вирусологического ответа, при этом у половины пациентов наблюдалось улучшение контуров тела (*AIDS* 2000; 14:807).

В исследовании **ATHENA** участвовали 125 пациентов, которые перешли к схеме ВААРТ с невирапином, и 321 пациент, которые продолжали прием ИП-содержащей схемы ВААРТ. Критерием включения в исследование было снижение вирусной нагрузки до уровня <500 копий/мл. Неудача лечения по причине токсичности, потребовавшей замены схемы лечения (36%), и недостаточный вирусологический ответ на терапию (6%) чаще наблюдались в группе, продолжавшей лечение ИП (*J Infect Dis* 2002; 185:1261).

- **Переход на схемы, содержащие невирапин или эфавиренз.** Ретроспективный анализ данных 162 пациентов, получавших ВААРТ на основе ИП, которые были рандомизированы в группы, получавшие схемы с невирапином или эфавирензом для «спасения» или «упрощения режима приема препаратов». Среди пациентов, у которых замена схемы терапии была с целью упрощения режима приема препаратов, у 36 из 55 (66%) через 48 недель вирусологический ответ сохранялся, и частота вирусологического ответа при применении NVP и EFV была сопоставима. Среди пациентов, у которых замена схемы терапии проводилась с целью «спасения», вирусологический ответ был достигнут у 15 из 58 (22%) в группе невирапина и у 19 из 49 (38%) в группе эфавиренза (*HIV Clin Trials* 2003; 4:244).
- **NEFA** — рандомизированное клиническое исследование с участием 460 пациентов, получавших ИП-содержащие схемы ВААРТ. Все пациенты были рандомизированы в группы абакавира, невирапина и эфавиренза (каждый препарат назначался в комбинации с двумя НИОТ). Через 48 недель вирусологическая неэффективность была зарегистрирована у 13%, 10% и 6% пациентов соответственно ($p = 0,1$). Ни в одной группе не произошло уменьшения проявлений липодистрофии (*N Engl J Med* 2003; 349:1036).
- **Высокая исходная вирусная нагрузка:** анализ данных 6 исследований, включавших в общей сложности 416 пациентов, получавших невирапин, показал, что снижение вирусной нагрузки до уровня <500 копий/мл при исходной величине этого показателя больше и меньше 100 000 копий/мл наблюдалось у 83% и 89% соответственно (*HIV Clin Trials* 2001; 2:317).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. На фоне монотерапии происходит быстрое формирование резистентности высокого уровня; основные мутации гена, кодирующего обратную транскриптазу — 103N, 100I, 181C/L, 188C/L/H, 190A — увеличивают IC_{50} более чем в 100 раз (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 8:141; *J Infect Dis* 2000; 181:904). Наблюдается перекрестная резистентность к делавирдину; степень перекрестной резистентности к эфавирензу варьирует и *in vitro* обычно связана с мутацией K103N, которая обнаруживается чаще всего. Мутация K103N вызывает перекрестную резистентность ко всем ННИОТ, применяющимся в настоящее время. Сочетание длительного периода полувыведения невирапина из организма и низкого генетического барьера вируса к возникновению резистентности к невирапину способствуют формированию резистентности вируса в двух клинических ситуациях, описанных ниже, что вызывает большие опасения у специалистов.

Наиболее интенсивно изучалось формирование резистентности после приема одной дозы невирапина для профилактики перинатальной передачи ВИЧ, режима профилактики, часто применяющегося в развивающихся странах. Клиническое исследование HIVNET 012 показало, что этот режим профилактики высокоэффективен в отношении снижения риска передачи ВИЧ, однако исследования вируса на резистентность, проведенные с использованием стандартных методов, выявили мутации резистентности вируса у 19% женщин, получавших невирапин в родах (*J Infect Dis* 2002; 186:181). Последующие исследования с применением методики ПЦР в реальном времени, предназначенной для выявления мутаций резистентности у недоминирующих штаммов ВИЧ, составляющих не менее 0,2% от общей популяции, выявили присутствие штаммов с мутацией K103N еще у 40% женщин (*J Infect Dis* 2005; 192:16). Частота обнаружения мутаций зависела от принадлежности вируса к определенному подтипу (клайду): клайд С — 69%; клайд D — 36%; клайд А — 19% (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:610). Мутации резистентности также обнаруживались у штаммов ВИЧ, выделенных из крови рожденных ВИЧ-инфицированными матерями детей, и у штаммов ВИЧ, выделенных из грудного молока (*J Infect Dis* 2005; 192:1260). Клинические последствия этого явления неясны, однако, по результатам одного исследования, у женщин, получавших невирапин в родах, схемы с невирапином, назначенные впоследствии для лечения ВИЧ-инфекции, были менее эффективны, чем у женщин, которые не получали невирапин ранее (*N Engl J Med* 2004; 351:217).

Вторая клиническая ситуация, в которой необходимо учитывать риск формирования резистентности к невирапину — **отмена схемы ВААРТ с невирапином** (при одновременном прекращении приема всех препаратов). Гипотетически, длительный период полувыведения невирапина должен привести к тому, что в течение некоторого времени будет сохраняться эффект «монотерапии невирапином». Методы предупреждения формирования резистентности в этом случае еще до конца не изучены, однако было предложено либо продолжать прием двух НИОТ в течение 1–2 недель после прекращения приема невирапина, либо за 2–4 недели до предполагаемой отмены терапии заменить невирапин на ИП или усиленный ритонавиром ИП, а затем отменить все препараты одновременно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 93%; не меняется при приеме во время еды или натощак, приеме диданозина или антацидных средств.
- **T_{1/2}:** 25–30 часов.
- **Проникновение в ЦНС:** уровни в СМЖ составляют <45% от пикового уровня в сыворотке крови (соотношение СМЖ:плазма = 0,45).
- **Метаболизм:** метаболизируется с помощью цитохрома P450 (CYP3A4) с образованием гидроксированных метаболитов, которые выводятся преимущественно с мочой (около 80% дозы, принятой внутрь). Невирапин ускоряет собственный метаболизм, индуцируя изоферменты CYP3A4 цитохрома P450, поэтому через 2–4 недели терапии период полувыведения невирапина из плазмы уменьшается с 45 до 25 часов (*J Infect Dis* 1995; 171:537).
- **Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности:** невирапин интенсивно метаболизируется в печени, а метаболиты не-

вирапина выводятся почками; в моче содержится <5% неизмененного препарата. При почечной недостаточности рекомендуются обычные дозы (*Nephro Dial Transplant* 2001; 16:192). Пациентам с тяжелыми заболеваниями печени невирапин противопоказан из-за гепатотоксичности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Гепатотоксичность.** Ранее лекарственное поражение печени (гепатит) обычно развивается в первые 6 недель терапии и, судя по всему, является проявлением реакции гиперчувствительности, которая может протекать с DRESS синдромом (лекарственной сыпью, эозинофилией и общими (системными) симптомами). Отличия данного побочного эффекта от простого повышения активности трансаминаз до значений, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 3 раза («трансаминита»), которое наблюдается на фоне приема ИП и эфавиренза, состоят в том, что (1) это симптоматический гепатит; (2) он может прогрессировать до некроза печени и привести к смерти больного даже при раннем выявлении и незамедлительной отмене препарата; (3) возникает в первые 16 недель, как правило, в первые 6 недель терапии; (4) развивается преимущественно у пациентов, у которых на момент начала терапии количество лимфоцитов CD4 было высоким, особенно у женщин. Частота симптоматического гепатита у женщин с количеством лимфоцитов CD4 ≥ 250 мкл⁻¹ на момент начала терапии составляет 11%, а у женщин с меньшим количеством лимфоцитов CD4 — 0,9%. Риск развития лекарственного гепатита у мужчин выше, если на момент начала терапии количество лимфоцитов CD4 ≥ 400 мкл⁻¹, однако частота развития данного побочного эффекта меньше — 6,4% по сравнению с 2,3% мужчин, у которых количество лимфоцитов CD4 <400 мкл⁻¹. По-видимому, наличие хронического вирусного гепатита В или С не влияет на риск развития лекарственного поражения печени (*J Infect Dis* 2005; 191:825). Патогенез развития этой реакции неизвестен, однако связь с высоким количеством лимфоцитов CD4 позволяет предположить иммунный механизм поражения печени; предполагается наличие генетической предрасположенности (*Clin Infect Dis* 2006; 43:783). Известно как минимум о шести случаях смерти беременных, получавших непрерывно схемы ВААРТ с невирапином (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:772). Многие специалисты считают, что невирапин не следует назначать ране не получавшим АРВ препараты женщинам, у которых количество лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года). Кроме того, CDC опубликовал предостережение о недопустимости применения невирапина для постконтактной профилактики, поскольку у двух медицинских работников на фоне приема невирапина с целью ПКП развились тяжелые гепатиты; одному из медицинских работников потребовалась трансплантация печени (*Lancet* 2001; 357:687; *MMWR* 2001; 49:1153). Оно не относится к применению однократной дозы невирапина в родах для профилактики перинатальной передачи ВИЧ. У некоторых пациентов, получающих невирапин, нарушения функции печени возникают позже; в этом случае наблюдается гепатит, характеризующийся более доброкачественным течением и похожий на гепатит, развивающийся при приеме других препаратов против ВИЧ. Этот гепатит характеризуется повышением активности трансаминаз, обычно протекает бессимптомно, развивается примерно у 15% пациентов, получающих невирапин, чаще у больных хроническими гепатитами В или С. Рекомендации в отношении раннего

тяжелого поражения печени включают частое определение показателей функции печени в первые 12–16 недель терапии, предупреждение пациента и незамедлительную отмену невирапина при появлении симптомов поражения печени. Рекомендации в отношении позднего бессимптомного повышения активности трансаминаз четко не определены, однако многие специалисты рекомендуют отменять невирапин, если активность АЛТ повышается до значений, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 5 или более чем в 10 раз (*Hepatology* 2002; 35:182).

- **Сыпь.** Сыпь возникает у $\approx 17\%$ пациентов; как правило, это макулопапулезная или эритематозная сыпь, которая может сопровождаться зудом и локализуется на туловище, лице и конечностях. Некоторые пациенты с сыпью нуждаются в госпитализации, а у 7% от общего числа пациентов требуется отмена препарата; этот показатель составил 4,3% для получавших делавирдин и 1,7% для получавших эфавиренз (листок-вкладыш в упаковку препарата, *Настольный справочник врача [Physicians' Desk Reference]*). Частота тяжелой сыпи (3–4 степени тяжести по классификации побочных эффектов) в клиническом исследовании 2NN составила 6% у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ и 1–2% у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ (*AIDS* 2005; 19:463). Препараты ННИОТ следует отменять в случаях появления сыпи, сопровождающейся лихорадкой, конъюнктивитом, отеками, болями в суставах и недомоганием, а также при появлении пузырей и поражении слизистых оболочек. Стероиды неэффективны (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:41). Сообщалось о случаях развития синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза и о трех летальных исходах в связи с сыпью, вызванной приемом невирапина (*Lancet* 1998; 351:567). Пациентов с сыпью всегда следует обследовать на наличие лекарственного гепатита, поскольку эти побочные эффекты часто сочетаются. При анализе данных 122 пациентов, у которых на фоне приема невирапина возникла лекарственная сыпь и которым заменили NVP-содержащую схему на EFV-содержащую схему АРТ, было обнаружено, что у 10 из них возникла сыпь также на фоне приема эфавиренза (8%), при этом частота случаев вызванной эфавирензом сыпи составила 20% среди пациентов с тяжелыми формами сыпи, вызванной невирапином (*HIV Med* 2006; 7:378).
- **Липодистрофия.** По результатам клинического исследования D:A:D NVP повышает уровень холестерина ЛПВП, уменьшает отношение уровня общего холестерина к уровню холестерина ЛПВП и не влияет на риск возникновения острых сердечно-сосудистых заболеваний (*Drugs* 2006; 66:1971).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Невирапин, подобно рифампицину, индуцирует ферменты семейства CYP3A4. Максимальный индуцирующий эффект развивается на 2–4 неделе после начала терапии.

- **Лекарственные препараты, которые противопоказаны или не рекомендуются для одновременного применения:** рифампицин, кетоконазол, препараты зверобоя, рифапентин.

Таблица 5.42. Рекомендованные режимы дозирования при применении комбинаций невирапина и ИП

ИП	Уровень ИП	Уровень невирапина	Рекомендованный режим
IDV	↓ на 28%	Без изменений	IDV, 1000 мг каждые 8 часов (NVP в стандартной дозе) или TPV/r
RTV	↓ на 11%	Без изменений	Стандартные дозы
SQV	↓ на 25%	Без изменений	Рекомендуется SQV/r, 1000 мг/100 мг 2 раза в сутки
NFV	↑ на 10%	Без изменений	Стандартные дозы
FPV	↓ на 25%	Может ↓ или ↑	FPV 700 мг/RTV 100 мг 2 раза в сутки + NVP в стандартной дозе (<i>Antimicrob Ag Chemother</i> 2006; 50:3157).
LPV/r	LPV ↓ на 55%	Без изменений	LPV/r, 400/100 мг 2 раза в сутки (ранее не получавшим АРТ) или 600/150 мг 2 раза в сутки (ранее получавшим АРТ)
ATV	↓	Нет данных	Ожидается ↓ уровней атазанавира. Возможно, ATV/r, 300/100 мг 1 раз в сутки (NVP в стандартной дозе). Данные ограничены.
TPV	Может ↓ или ↑	Может ↓ или ↑	Стандартные дозы: TPV/r, 500/200 мг 2 раза в сутки + NVP, 200 мг 2 раза в сутки. Данные ограничены.
DRV	↔	↓ на 27%	DRV/r, 600/100 мг 2 раза в сутки, NVP в стандартной дозе. Получены ограниченные данные обсервационных исследований.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ТРЕБУЮТ КОРРЕКЦИИ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ПРИМЕНЕНИИ

- **Оральные контрацептивы:** невирапин уменьшает AUC этинилэстрадиола примерно на 30% (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:471); следует перейти на другой метод контрацепции или применять двойной метод предохранения от беременности. **Кларитромицин:** невирапин уменьшает AUC кларитромицина на 30%, но увеличивает уровни 14-гидроксикларитромицина — метаболита, который обладает антибактериальной активностью, компенсирующей это снижение, поэтому необходимости в коррекции дозы препарата нет. Уровни невирапина увеличиваются на 26%. Назначать кларитромицин в стандартных дозах и следить за уровнем в крови (терапевтический мониторинг) или назначить азитромицин. **Кетоконазол:** уровни кетоконазола снижаются на 63%, а уровни невирапина повышаются на 15–30%; не рекомендуется назначать одновременно. **Вориконазол:** данные отсутствуют, но с большой вероятностью можно ожидать снижения уровней вориконазола и (или) повышения уровней невирапина в сыворотке. **Рифабутин:** уровни рифабутина снижаются на 16%; нет необходимости в коррекции дозы. **Рифампицин:** AUC невирапина уменьшается на 20–58%; также

есть опасения, что при одновременном применении этих препаратов возможен аддитивный гепатотоксический эффект. **Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин:** данные отсутствуют. Отслеживать уровни противосудорожных средств (терапевтический мониторинг). Возможно снижение уровней невирапина. **Метадон:** невирапин снижает AUC метадона примерно вдвое. Появляется риск развития синдрома отмены, и были сообщения о таких случаях; требуется увеличение дозы метадона в среднем на 15–25% (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1595). **Статины:** известных лекарственных взаимодействий нет.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Невирапин — единственный препарат из класса ННИОТ, рекомендуемый для применения во время беременности, но только при условии, что на момент начала приема невирапина количество лимфоцитов CD4 у беременной меньше 250 мкл⁻¹ (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года, стр. 96). Эта рекомендация основана на результатах исследований на грызунах, в которых не было выявлено тератогенного эффекта препарата, результатах исследований проникновения препарата через плаценту у людей, в которых было установлено, что концентрации препарата в пуповинной крови и крови матери одинаковы (соотношение концентраций = 1,0), а также на результатах фармакокинетических исследований, которые не выявили значимых различий фармакокинетических показателей у женщин в третьем триместре беременности и у небеременных женщин (*Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:552). По данным Регистра случаев приема APB препаратов во время беременности применение схем ВААРТ с невирапином сопровождается низкой частотой возникновения пороков развития у плода (9 из 479 случаев или 1,9%) по сравнению с частотой 3,1% среди женщин, не получавших АРТ (данные сайта www.apregistry.com на 12 января 2007 года). Установлена безопасность препарата для новорожденных, однако женщинам с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ не следует назначать невирапин из-за высокого риска развития тяжелого лекарственного поражения печени и тяжелых форм сыпи, как указывалось выше. Этот запрет не относится к проведению профилактики перинатальной передачи ВИЧ с помощью одной дозы невирапина, которая очень эффективно снижает риск передачи ВИЧ от матери ребенку, однако сопровождается высоким риском развития резистентности ко всему классу ННИОТ (см. ниже).

- **Прием одной дозы невирапина для профилактики перинатальной передачи ВИЧ:** ниже приведены основные положения и результаты исследований.
 - **Эффективность.** В ходе проведенного в Таиланде исследования, в котором сравнивались схемы профилактики перинатальной передачи ВИЧ, комбинированная профилактика зидовудином (по протоколу 076) и невирапином (одна доза матери в родах + одна доза новорожденному) снизила риск передачи ВИЧ в группе из 636 женщин до 1,9%; частота передачи ВИЧ в группе, получавшей только зидовудин, была 6,5% (*N Engl J Med* 2004; 351:217).
 - В клинических стандартах DHHS невирапин включен в список препаратов для профилактики перинатальной передачи у ВИЧ-инфицированных женщин, которые ранее не получали APB препараты и обратились за медицинской помощью во время родов. Схема профилактики ПМР невирапином включает прием однократной дозы невирапина матерью при наступлении родовой деятельности (200 мг внутрь) и однократное введение препарата (2 мг/кг) новорожденному в первые 48–72 часа после рождения (<http://www.aidsinfo.org>).

- **ВОЗ рекомендует** назначать невирапин ВИЧ-инфицированным беременным и женщинам, проживающим в регионах с ограниченными ресурсами, которым недоступны эффективные методы контрацепции («Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии», ВОЗ, 2003). Рекомендации ВОЗ по профилактике перинатальной передачи ВИЧ: зидовудин (по протоколу 076) + невирапин, 200 мг в начале родов и однократная доза 6 мг новорожденному в возрасте 48–72 часа (*N Engl J Med* 2004; 351:289).
- **Резистентность.** Высокий риск развития резистентности к невирапину после приема одной дозы невирапина для профилактики перинатальной передачи ВИЧ вызывает серьезные опасения (см. стр. 136). Резистентность вируса к невирапину после приема одной дозы препарата обнаруживалась у 19% женщин по результатам исследования HIVNET 012 (*Lancet* 1999; 354:795) и у 15% женщин по результатам исследования PACTG 316 (*J Infect Dis* 2002; 186:181). Последующие исследования с применением чувствительного метода обнаружения точечных мутаций выявили мутацию K103N у штаммов ВИЧ в крови 42–70% женщин, получивших одну дозу NVP в родах (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:610). За время наблюдения (через 3, 7 и 12 месяцев) высокая частота обнаружения мутации K103N постепенно снижалась (*AIDS* 2006; 20:995). В исследовании HIVNET 012 через 13–18 месяцев после рождения ребенка эти мутации более не обнаруживались стандартными методами исследования резистентности вируса (*AIDS* 2001; 15:1951), однако их можно было выявить с помощью аллелеспецифичной ПЦР (*Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:7094). Результаты исследования, проведенного позже в Таиланде, показали, что у пациенток, получавших однократную дозу невирапина, выше частота вирусологической неэффективности схем с невирапином, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции (показатели частоты вирусологической неэффективности составили 49% и 68%, $p < 0,03$; *N Engl J Med* 2004; 351:229).

НИЗОРАЛ (Nizoral) — см. Кетоконазол (стр. 289)

НОРТРИПТИЛИН (Nortriptyline) — см. также Трициклические антидепрессанты (стр. 383)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Авентил* (Eli Lilly), *Памелор* (Mallinckrodt) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы: 10 мг — 0,44 долл., 25 мг — 0,77 долл., 50 мг — 1,45 долл., 75 мг — 2,21 долл.; суспензия для приема внутрь: 10 мг/5 мл — 132,95 долл. за 480 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: трициклический антидепрессант

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Депрессия:** начальная доза 25 мг (перед сном); увеличивать на 25 мг каждые 3 дня до 75 мг, затем через 5 дней определить уровень препарата в сыворотке крови (ожидается концентрация 100–150 нг/дл).
- **Нейропатические боли:** начальная доза 10–25 мг (перед сном); увеличивать дозу в течение 2–3 недель до максимальной 75 мг (перед сном). При применении высоких доз следить за уровнем в сыворотке крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА:

- **Биодоступность:** >90%.
- $T_{1/2}$: 13–79 часов, в среднем — 31 час.
- **Выведение:** метаболизируется и выводится почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: антихолинергические эффекты (сухость губ, головокружение, нечеткость зрения, запоры, затрудненное мочеиспускание), ортостатическая гипотензия (выражена в меньшей степени, чем при применении других трициклических антидепрессантов), седативный эффект, сексуальная дисфункция (снижение либидо) и прибавка веса.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: нельзя применять одновременно с блокаторами адренергических нейронов, клонидином, другими агонистами альфа-2-рецепторов, фенфлурамином, циметидином, ингибиторами МАО и другими лекарственными средствами, которые увеличивают уровни нортриптилина (хинидином, флуконазолом). Также следует избегать чрезмерного употребления алкоголя. Все ИП и делавирдин могут увеличивать уровни нортриптилина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. В исследованиях на животных получены неубедительные результаты, а опыт применения у беременных недостаточен. Нельзя применять в течение первого триместра, а в следующих двух триместрах применение по возможности следует ограничить.

НОРВИР (Norvir) — см. Ритонавир (стр. 350)

НИСТАТИН (Nystatin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Микостатин* (Bristol-Myers Squibb) или генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ (генерик):

- **Леденцы:** 200 000 единиц — 1,03 долл. за леденец.
- **Крем:** 100 000 Ед/г; 15 г — 2,64 долл.; 30 г — 5,96 долл.
- **Мазь:** 100 000 Ед/г; 15 г — 3,00 долл.; 30 г — 7,12 долл.
- **Суспензия:** 100 000 Ед/мл; 60 мл — 16,94 долл.; 480 мл — 116,07 долл.
- **Таблетки для приема внутрь:** 500 000 единиц — 0,69 долл. за таблетку.
- **Вагинальные таблетки:** 100 000 единиц — 0,47 долл. за таблетку.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ (Bristol-Myers Squibb): 800-272-4878

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: полиеновый макролид, по структуре близкий к амфотерицину В

АКТИВНОСТЬ: активен в отношении *C. albicans* в концентрации 3 мкг/мл и других видов *Candida* в более высоких концентрациях.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Кандидозный стоматит:** полоскать рот 5 мл суспензии 4–5 раз в сутки в течение 14 дней. Недостатки: у нистатина горький вкус, он вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ, полоскать рот необходимо не менее 4 раз в сутки, и он уступает по эффективности пастилкам клотримазола и препаратам флуконазола для приема внутрь (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47). Эффективность зависит от длительности контакта со слизистой.
- **Вагинит:** вагинальная таблетка 100 000 единиц, 1–2 раза в сутки в течение 14 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** практически не всасывается и после приема внутрь в крови не обнаруживается.
 - Терапевтические уровни в слюне сохраняются спустя 2 часа после рассасывания двух леденцов во рту.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: редко наблюдается дозозависимое расстройство ЖКТ (преходящие тошнота, рвота, диарея).

ОКСАНДРОЛОН (Oxandrolone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Оксандрин (BTG)

ФОРМЫ ВЫПУСКА: таблетки по 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.

ЦЕНЫ: за 1 таблетку — 6,14 долл. (2,5 мг), 10,60 долл. (5 мг) и 18,88 долл. (10 мг табл.); стоимость из расчета на 1 день лечения (20 мг): 37,76–42,40 долл. (Примечание: нандролон для в/м применения более экономичен; стоимость лечения составляет 120 долл. в месяц вместо 900 долл.)

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 866-692-6374

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: анаболический стероид

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Истощение. В ранних клинических исследованиях наблюдалось умеренное увеличение веса через 16 недель терапии при применении препарата в дозе 15 мг/сут (*AIDS* 1996; 10:1657; *AIDS* 1996; 10:745; *Br J Nutr* 1996; 75:129). В ходе недавно проведенного клинического исследования, в котором участвовали 262 ВИЧ-инфицированных мужчины с потерей веса 10–20% от исходного, прием оксандролона приводил к увеличению веса тела. Однако прирост клеточной массы тела наблюдался только при приеме оксандролона в дозе 40 мг/сут, при этом на фоне лечения происходило выраженное снижение уровней общего и свободного тестостерона, повышение уровня холестерина ЛПНП и повышение активности трансаминаз (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41:304). Мужчинам с гипогонадизмом лучше назначать эфиры естественного тестостерона (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S73).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность составляет 97%.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Явления вирилизации, преимущественно у женщин, в том числе снижение тембра голоса, гирсутизм, акне (угревая сыпь), гипертрофия клитора и нарушения менструального цикла. Некоторые вирилизующие изменения могут быть необратимыми даже при быстром прекращении лечения. У мужчин может наблюдаться появление или обострение акне и повышение частоты эрекций. Особое беспокойство вызывает токсическое действие на печень с развитием холестатического гепатита; прием препарата следует прекратить при возникновении желтухи или при изменениях показателей функции печени. Желтуха, вызванная лекарственным средством, обратима. Сообщалось о случаях пелиозного (пурпурного) гепатита (формирование кист, заполненных кровью), который может привести к угрожающей жизни печеночной недостаточности или внутрибрюшному кровотечению. Прочие побочные эффекты: тошнота, рвота, изменение цвета кожи, припухлость голеностопных суставов, депрессия, бессонница и изменения либидо. Возможно повышение уровня холестерина ЛПНП и усиление липоатрофии.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: увеличивает активность пероральных антикоагулянтов и пероральных гипогликемических препаратов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X. Тератогенен.

ОКСИМЕТОЛОН (Oxymetholone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Анадрол-50 (Unimed Pharmaceuticals)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 50 мг — 22,38 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: анаболический стероид

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Истощение. 1–5 мг/кг/сут; показания к применению см. выше (оксандролон). Предпочтительнее назначать оксандролон и нандролон, поскольку они реже вызывают лекарственные гепатиты.

КОНТРОЛЬ: показатели функции печени, рентгенологическое исследование плотности костей (денситометрия) каждые 6 месяцев, липиды крови, клинический анализ крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА:

- $T_{1/2}$: 1–2 дня.
- **Выведение:** метаболизируется в печени; 20–25% выделяется с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Пелиозный (пурпурный) гепатит (заполненные кровью кисты в печени, которые могут также обнаруживаться в селезенке + небольшие отклонения показателей функции печени); препарат может также вызывать холестатическую желтуху, симптоматическую печеночную недостаточность, некроз печени (редко), рак печени (редко) и внутрибрюшное кровотечение. Снижение уровня ЛПВП увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Вирилизация у женщин. Расстройства ЖКТ: тошнота, рвота, диарея. Остеопороз, снижение уровней тиреостимулирующего гормона и T_4 , увеличение протромбинового времени и повышение сахара в крови. Возможно повышение уровня холестерина ЛПНП и усиление липоатрофии.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: при одновременном приеме с *Кумадином* — увеличение протромбинового времени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: рак груди, тяжелые заболевания печени, нефроз, рак простаты.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X. Исследования на животных выявили эмбриотоксичное и фетотоксичное действие, бесплодие и маскулинизацию.

ПАМЕЛОР (Pamelor) — см. Нортриптилин (стр. 326)

ПАРОМОМИЦИН (Paromomycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Хуматин* (Monarch Pharmaceuticals и Caraco) или генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 250 мг — 2,72 долл. (457 долл. за 21-дневный курс).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: аминогликозид (для приема внутрь)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Криптоспориديоз: 1 г внутрь 2 раза в сутки или 500 мг внутрь 4 раза в сутки.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ: см. стр. 412. Установлена активность препарата против криптоспоридий *in vitro* и в экспериментах на животных, однако только в концентрациях, превышающих те, что могут быть достигнуты у людей. Есть единичные сообщения о клиническом улучшении на фоне применения препарата, но контролируемые исследования выявили крайне незначительный клинический эффект и отсутствие случаев излечения (*Clin Infect Dis* 1992; 15:726; *Am J Med* 1996; 100:370). В неконтролируемом клиническом исследовании были получены хорошие результаты при применении паромомицина 1 г 2 раза в сутки + азитромицина 600 мг 4 раза в сутки в течение 4 недель, с последующим приемом только паромомицина 1 г 2 раза в сутки в течение 8 недель (*J Infect Dis* 1998; 178:900); также были опубликованы описания отдельных клинических случаев, в которых эта схема была эффективной (*Parasitol Res* 2006; 98:593). В настоящее время специалисты пришли к единому мнению о том, что для криптоспоридиоза эффективной химиотерапии не существует, за исключением восстановления иммунной системы на фоне ВААРТ. Даже небольшое увеличение количества лимфоцитов CD4 приводит к значимому улучшению состояния пациентов (*N Engl J Med* 2002; 346:1723).

ФАРМАКОКИНЕТИКА: не всасывается; большая часть принятой внутрь дозы выделяется в неизменном виде с калом; заболевания ЖКТ могут способствовать всасыванию препарата, и его уровни в сыворотке крови могут возрастать при почечной недостаточности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройства ЖКТ (анорексия, тошнота, рвота, боли в эпигастрии), стеаторея и мальабсорбция; к редким осложнениям, возникающим при попадании препарата в системный кровоток, относятся сыпь, головная боль, головокружение. При всасывании в системный

кровоток также возможны проявления ототоксичности и нефротоксичности, характерные для всего класса аминокгликозидов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ПЕГИЛИРОВАННЫЙ ИНТЕРФЕРОН (Pegylated Interferon)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: пегинтерферон альфа-2a — *Пегасис* (Roche); пегинтерферон альфа-2b — *Пег-Интрон* (Schering-Plough).

ФОРМЫ ВЫПУСКА

- Пегинтерферон альфа-2a (*Пегасис*) поставляется в виде готового раствора для инъекций, содержащего 180 мкг препарата в 1 мл, стоимостью 497 долл. Раствор следует хранить при низкой температуре.
- Пегинтерферон альфа-2b (*Пег-Интрон*) поставляется в виде лиофилизированного порошка, который следует разводить с помощью 0,7 мл солевого раствора. Препарат выпускается в нескольких дозировках.

ЦЕНА (СОЦ): *Пегасис* — 23 856 долл. в год и *Пег-Интрон* — 23 040 долл. в год. Средняя оптовая цена курса лечения продолжительностью 48 недель для пациента весом 70 кг: пегинтерферон + рибавирин — приблизительно 36 612–46 548 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 877-734-2797 (*Пегасис*) и 800-521-7157 (*Пег-Интрон*)

ОПИСАНИЕ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА: рекомбинантный альфа-интерферон, конъюгированный с полиэтиленгликолем (ПЭГ), который снижает клиренс интерферона и поддерживает постоянную концентрацию препарата в крови, что позволяет реже вводить препарат.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: аутоиммунный гепатит или печеночная недостаточность ≥ 6 баллов по шкале Чайлда-Пью до начала лечения или во время лечения. (Противопоказания к рибавирину: 1) беременность (женщины), 2) наличие партнерши, способной забеременеть (мужчины), 3) гемоглобинопатии.)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Показания, утвержденные FDA: лечение компенсированного хронического гепатита С у пациентов, ранее не получавших терапию интерфероном альфа. У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С показанием к назначению интерферонов служит наличие высокого риска развития цирроза на основании исследования биоптата печени, в котором обнаруживаются мостовидный фиброз и воспаление, в сочетании с уровнем РНК ВГС >50 МЕ/мл. При применении комбинации пегинтерферона и рибавирина вероятность излечения в отсутствие сочетанной инфекции ВИЧ составляет 42–46% для инфекции, вызванной вирусом генотипа 1, и 76–82% для инфекции, вызванной вирусами генотипов 2 и 3 (*Lancet* 2001; 358:958; *N Engl J Med* 2002; 347:975). Пациенты с вирусным гепатитом С, вне зависимости от наличия ВИЧ-инфекции, не рассматриваются в качестве кандидатов для данного лечения при активном злоупотреблении психоактивными веществами, наличии декомпенсированного заболевания печени, наличии тяжелого психического заболевания в стадии обострения или отказе от терапии

(*Ann Intern Med* 2002; 136:288). Во всех трех клинических исследованиях участвовали пациенты с медианой количества лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹. Однако анализ по подгруппам данных 17 испытуемых с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹, получавших пегинтерферон + рибавирин, показал, что у них частота вирусологического ответа для вируса гепатита С составила 47%, а у испытуемых с более высоким количеством лимфоцитов CD4 — 40% (*N Engl J Med* 2004; 351:2340). Большинство экспертных организаций рекомендуют проводить лечение вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов только при условии хорошего вирусологического контроля ВИЧ и количества лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ (*Hepatology* 2006; 44:S49).

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Пегилированный интерферон (альфа-2а, 180 мг или альфа-2b, 1,5 мг/кг) подкожно 1 раз в неделю + рибавирин, 400 мг 2 раза в сутки. (В клинических исследованиях пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ рибавирин назначался в дозе 800 мг/сут, однако более высокие дозы рибавирина (800 мг/сут для пациентов с массой тела <40 кг, 1000 мг/сут для пациентов с массой тела 45–75 кг и 1200 мг/сут для пациентов с массой тела >75 кг), возможно, более эффективны.) Продолжительность курса лечения обычно составляет 48 недель независимо от генотипа вируса гепатита С. При клиренсе креатинина <50 мл/мин рекомендуется уменьшить дозу пегинтерферона вдвое (*N Engl J Med* 2002; 347:975).

Таблица 5.43. Результаты трех клинических исследований применения комбинации пегинтерферона и рибавирина для лечения вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов

Источник (XI CROI, 2004 г.)	Кол-во пациентов	Схема (48 недель)	Частота устойчивого вирусологического ответа	
			Генотип 1	Генотипы 2 и 3
ACTG A5071 (<i>N Engl J Med</i> 2004; 351:451)	66	Пегинтерферон 180 мг/нед Рибавирин 600—1000 мг/сут	14%	73%
APRICOT (<i>N Engl J Med</i> 2004; 351:451)	289	Пегинтерферон 180 мг/нед Рибавирин 800 мг/сут	29%	62%
RIBAVIC (<i>JAMA</i> 2004; 292: 2839)	205	Пегинтерферон 180 мг/нед Рибавирин 800 мг/сут	15%	—

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА

- **Клинический ответ:** определяют РНК ВГС через 12 недель терапии (см. стр. 494–499). У пациентов, у которых через 12 недель не произошло снижение уровня РНК ВГС на $\geq 2 \log_{10}$ копий/мл, маловероятно достижение значимого вирусологического ответа, хотя не исключено наличие клинической пользы от терапии согласно другим критериям (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; PMID 17106276). Если через 12 недель РНК ВГС продолжает определяться в крови, можно рассмотреть вопрос о прекращении терапии. Критерием устойчивого вирусологического ответа является неопределяемый уровень РНК вируса гепатита С через 24 недели после прекращения терапии.
- **Токсичность:** клинический и биохимический анализы крови выполняют до начала лечения, через 2 недели, затем через каждые 6 недель.

Уровень тиреостимулирующего гормона определяют до начала лечения и затем через каждые 12 недель.

- **Пациенты с заболеваниями сердца:** ЭКГ до начала лечения и по показаниям.
- **Женщины детородного возраста, способные забеременеть:** анализ мочи на беременность каждые 4–6 недель.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Различия между двумя пегилированными интерферонами, предлагаемыми на фармацевтическом рынке: 1) *Пег-Интрон* (альфа-2b) имеет линейную структуру, а *Пегасис* (альфа-2a) имеет разветвленную структуру. Данное структурное различие обеспечивает более высокую концентрацию *Пегасиса* в сыворотке крови и более длительный период полувыведения. Несмотря на различия фармакокинетических свойств, оба препарата, по-видимому, клинически эквивалентны. 2) В клинических исследованиях ВИЧ-инфицированные пациенты с гепатитом С получали только *Пегасис*.

- **Биодоступность:** увеличивается в процессе лечения — средняя минимальная концентрация пегинтерферона альфа-2b при введении 1 мкг/кг подкожно через 4 недели после начала терапии = 94 пг/мл, через 48 недель = 320 пг/мл. Среднее значение $C_{\max}$ составляет 554 пг/мл, оно достигается через 15–44 часа после введения и сохраняется в течение 48–72 часов. По сравнению с непегилированным интерфероном $C_{\max}$ пегинтерферона выше примерно в 10 раз, а AUC больше в 50 раз.
- $T_{1/2}$: пегинтерферон альфа-2a = 77 часов; пегинтерферон альфа-2b = 40 часов (для сравнения: период полувыведения непегилированного интерферона составляет 8 часов).
- **Выведение:** почками — 30% (клиренс в 7 раз ниже, чем в случае применения непегилированного интерферона). Выделяется в основном с желчью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: такие же, как и у интерферона; при проведении клинических исследований 15–21% испытуемых прекращали лечение из-за побочных эффектов (*N Engl J Med* 2004; 351:438; *N Engl J Med* 2004; 351:451).

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: депрессия, тяжелые бактериальные инфекции, аутоиммунные заболевания, ишемические расстройства.

- **Психоневрологические:** депрессия, суицидальные и гомицидальные идеи, а также рецидивы злоупотребления психоактивными веществами. Препарат следует применять с особой осторожностью у пациентов с психическими расстройствами. Необходимо предостерегать пациентов и обеспечить медицинское наблюдение. Депрессия развивается у 21–29% пациентов. Сообщалось о случаях суицида. Обострение депрессии с суицидальными идеями является противопоказанием к лечению.
- **Угнетение костного мозга:** количество полиморфноядерных нейтрофилов снижается у 70% пациентов, $<500 \text{ мкл}^{-1}$ — у 1%; количество тромбоцитов снижается у 20% пациентов, $<20\,000 \text{ мкл}^{-1}$ — у 1%. Не назначать одновременно с зидовудином или отменить зидовудин. Рекомендации:

Таблица 5.44. Токсическое действие на костный мозг — критерии уменьшения дозы или отмены препарата

Лабораторные показатели	Критерии уменьшения дозы до 0,5 мкг/мл	Критерии отмены
Абсолютное количество нейтрофилов*	<750 мкл ⁻¹	<500 мкл ⁻¹
Количество тромбоцитов	<50 000 мкл ⁻¹	<25 000 мкл ⁻¹

* Лейкопения обычно поддается лечению Г-КСФ, что позволяет избежать снижения дозы.

- **Гриппоподобная реакция:** развивается наиболее часто; примерно у 50% пациентов возникает лихорадка, головная боль, симптомы простуды, миалгии и артралгии. При продолжении лечения интенсивность симптомов может снижаться. Для их устранения можно применять НПВС или ацетаминофен; при заболевании печени суточная доза ацетаминофена должна быть <2 г.
- **Щитовидная железа:** тиреоидит с повышенной или сниженной функцией щитовидной железы. Уровни тиреостимулирующего гормона следует определять до начала лечения, и затем каждые 12 недель.
- **Ретинопатия:** перед началом лечения необходимо провести осмотр сетчатки у пациентов с диабетом, гипертензией и другими заболеваниями, влияющими на зрение.
- **Реакция в месте инъекции:** воспаление, зуд, боль (умеренная) у 47% пациентов.
- **Расстройства ЖКТ:** тошнота, анорексия, диарея и (или) боль в животе у 15–30% пациентов.
- **Кожа/волосы:** алопеция (20%), зуд (10%) и (или) сыпь (6%).
- **Прочие:** гипергликемия, нарушения ритма сердца, увеличение в 2–5 раз активности печеночных трансаминаз, колит, панкреатит, аутоиммунные нарушения, реакции гиперчувствительности.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: не назначать вместе с препаратами, угнетающими кроветворение, в том числе с зидовудином и ганцикловиром. Рибавирин не следует назначать одновременно с диданозином.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Вызывает выкидыши у приматов. Рибавирин оказывает сильное тератогенное действие (относится к категории X), поэтому его нельзя применять во время беременности и следует назначать с осторожностью женщинам, которые способны забеременеть, а также их половым партнерам мужского пола. Кормление грудью: нет данных.

ПЕНТАМ (Pentam) — см. Пентамидин (ниже)

ПЕНТАМИДИН (Pentamidine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Пентам* для в/в инъекций; *НебуПент* для ингаляций (American Pharmaceutical Partners)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы по 300 мг — 98,75 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 888-391-6300 (пентамидин для в/в инъекций и в форме аэрозоля).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: антипротозойное средство, ароматическое производное диамидина, по структуре близок к стилбамидину

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Пневмоцистная пневмония (возбудитель *P. jiroveci*):** 3–4 мг/кг в/в в течение не менее 1 часа, на протяжении 21 дня. Рекомендуется принимать 4 мг/кг, однако некоторые клиницисты предпочитают назначать 3 мг/кг. Препаратом выбора является ТМП-СМК (*Ann Intern Med* 1986; 105:37; *AIDS* 1992; 6:301).
- **Профилактика пневмоцистной пневмонии:** пентамидин (аэрозольная форма) 300 мг 1 раз в месяц через распылитель (небулайзер) *Респиргард II*. Препарат растворяют в 6 мл стерильной воды и распыляют сжатым воздухом под давлением 3,5 атм (50 psi) со скоростью подачи воздуха 6 л/мин до тех пор, пока резервуар не опустеет. Для профилактики ПП предпочтительно назначать ТМП-СМК, поскольку он превосходит пентамидин по эффективности, также эффективен в отношении профилактики других инфекций, значительно дешевле и удобнее в применении (*N Engl J Med* 1995; 332:693). Аэрозольную форму пентамидина не следует использовать для лечения ПП (*Ann Intern Med* 1990; 113:203).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** не всасывается при приеме внутрь. При вдыхании аэрозольной формы через распылитель (небулайзер) *Респиргард II* 5% препарата попадает в альвеолярное пространство. Концентрации препарата в крови при применении аэрозольной формы в течение месяца не превышают порог определения.
- **T_{1/2}:** при парентеральном применении — 6 часов.
- **Выведение:** преимущественно внепочечное, однако препарат может накапливаться при почечной недостаточности.
- **Коррекция дозы при применении формы для парентерального введения при почечной недостаточности:** при клиренсе креатинина >50 мл/мин — 4 мг/кг с интервалом 24 часа; 10–50 мл/мин — 4 мг/кг с интервалом 24–36 часов; <10 мл/мин — 4 мг/кг с интервалом 48 часов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- **Аэрозольная форма пентамидина.** Кашель и свистящее дыхание — у 30% пациентов (предотвращается предварительным применением агониста бета-2-рецепторов), у 5% больных настолько тяжелые, что возникает необходимость в отмене препарата (*N Engl J Med* 1990; 323:769). Прочие реакции включают ларингит, боль в груди и одышку.

Роль аэрозольной формы пентамидина в обострении внелегочной инфекции *P. jiroveci* и возникновении пневмоторакса не ясна. Риск передачи туберкулеза пациентам и медицинскому персоналу.

- **Системная терапия пентамидином:** анализ 106 курсов в/в введения пентамидина выявил наличие побочных реакций в 76 случаях (72%); среди них в 31 случае (18%) побочные эффекты были настолько тяжелы, что стали основанием для прекращения приема препарата (*Clin Infect Dis* 1997; 24:854). Наиболее частыми причинами отмены препарата были нефротоксичность и гипогликемия. **Нефротоксичность** отмечается в 25–50% случаев. Как правило, наблюдается постепенное повышение уровня креатинина на второй неделе лечения, но бывают также случаи острой почечной недостаточности. Риск увеличивается при дегидратации и одновременном приеме других нефротоксических препаратов. **Артериальная гипотензия** наблюдается редко (6%), однако она может привести к смерти больного. Наиболее часто такое происходит при высокой скорости инфузии препарата; поэтому продолжительность инфузии пентамидина должна составлять не менее 60 минут. **Гипогликемия** с концентрацией глюкозы в крови 25 мг/дл наблюдается у 5–10% больных, обычно развивается через 5–7 дней лечения и иногда сохраняется в течение нескольких дней после прекращения введения препарата. Гипогликемия может сохраняться в течение нескольких дней или недель, для купирования гипогликемии вводят глюкозу в/в ± диазоксид внутрь. **Гипергликемия** (2–9%) и инсулинзависимый сахарный диабет могут развиваться независимо от наличия предшествующей гипогликемии. **Лейкопения и тромбоцитопения** обнаруживаются у 2–13% пациентов. Часто возникают **расстройства ЖКТ** с тошнотой, рвотой, болью в животе, анорексией и (или) неприятным привкусом во рту. **Местные реакции** включают формирование асептических абсцессов в местах внутримышечных инъекций (больше не применяются), а также боли, покраснение, болезненность и уплотнения (химический флебит) в местах в/в введения. **Прочие побочные эффекты** включают **панкреатит**, гепатит, гипокальциемию (иногда тяжелую), повышение активности амилазы, гипомagneмию, лихорадку, сыпь, крапивницу, токсический эпидермальный некролиз, спутанность сознания, головокружение (без гипотензии), анафилаксию, нарушения сердечного ритма, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт».

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА

- **Аэрозольная форма пентамидина:** эта форма считается безопасной для пациента, однако создает угрозу заражения туберкулезом медицинского персонала и других больных. Необходимо провести обследование пациента на наличие туберкулеза (туберкулиновая проба, рентген легких, анализ мокроты при наличии показаний). Лечение предполагаемого или подтвержденного туберкулеза следует завершить до начала применения аэрозоля. Необходимо обеспечить адекватный воздухообмен с усиленным проветриванием и использовать специальные воздушные фильтры. Некоторые специалисты рекомендуют беременным медицинским работникам стараться избегать пребывания в помещениях, где проводится ингаляция пентамидина, пока риск для плода не будет более четко определен.
- **Парентеральное введение:** побочные эффекты наблюдаются часто и могут привести к летальному исходу. В связи с риском гипотензии следует вводить препарат пациенту в положении лежа, обеспечивая дос-

точную гидратацию; продолжительность инфузии пентамидина должна быть не менее 60 минут; следует контролировать АД во время инфузии и после нее, пока оно не стабилизируется. Регулярный лабораторный контроль (каждый день или через день) должен включать определение уровней креатинина, калия, кальция и глюкозы; периодически должен проводиться клинический анализ крови и определение показателей функций печени.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Следует избегать одновременного применения парентеральной формы пентамидина с нефротоксическими препаратами, включая аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет и цидофовир. Применение вместе с амфотерицином В приводит к тяжелой гипокальциемии.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Ограниченный опыт применения у беременных.

ПРАВАСТАТИН (Pravastatin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Правахол* (Bristol Myers Squibb)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 10 мг — 3,57 долл., 20 мг — 3,49 долл., 40 мг — 5,12 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: статины (ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и (или) триглицеридов, а также низкий уровень холестерина ЛПВП. Этот препарат является препаратом выбора для лечения дислипидемий, развившихся на фоне приема ИП-содержащих схем ВААРТ, поскольку он не вступает в значимые лекарственные взаимодействия с ИП (*Clin Infect Dis* 2003; 37:613; *Clin Infect Dis* 2006; 43:645), хотя он может быть менее эффективен, чем другие статины. Начальная доза составляет 40 мг 1 раз в сутки. Если желаемых уровней холестерина не удается достичь при применении 40 мг в сутки, рекомендуют увеличить дозу до 80 мг 1 раз в сутки. Пациентам с выраженными нарушениями функции печени или почек в анамнезе рекомендуется начальная доза 10 мг 1 раз в сутки. Препарат принимают один раз в сутки, в любое время.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА. Липиды крови определяют каждые 4 недели до тех пор, пока не будет достигнут желаемый результат, затем реже. Рекомендуется определять активность трансаминаз перед началом лечения, перед увеличением дозы и по клиническим показаниям. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о появлении миалгий, болезненности или слабости мышц, особенно если эти симптомы сопровождаются лихорадкой или недомоганием; при подозрении на миопатию необходимо определить активность креатинфосфокиназы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Правастатин (и другие статины) противопоказан при беременности, кормлении грудью, при наличии сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к развитию почечной недостаточности (сепсис, гипотензия и т.д.), и при остром заболевании печени. Алкоголизм служит относительным противопоказанием к приему правастатина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 14%.
- **T_{1/2}:** 1,3–2,7 часа.
- **Выведение:** с калом (с желчью, а также неабсорбированный препарат) — 70%; с мочой — 20%.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Скелетные мышцы:** миопатия с повышением активности креатинфосфокиназы, а также миалгии, болезненность или слабость мышц + лихорадка или недомогание. Сообщалось о случаях рабдомиолиза с развитием почечной недостаточности.
- **Печень:** повышение активности трансаминаз у 1–2% пациентов; прием препарата прекращают, если активность АЛТ или АСТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза при отсутствии иных причин.
- **Прочие:** диарея, запор, тошнота, изжога, боли в желудке, головокружение, головная боль, кожная сыпь (экзема), бессонница, а также импотенция (редко).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. ИП: возможно одновременное применение с ИП и ННИОТ. Комбинация **RTV/SQV** уменьшает AUC правастатина на 50%; **EFV** уменьшает AUC правастатина на 40% — может потребоваться увеличение дозы правастатина. **DRV/r** увеличивает AUC правастатина в среднем на 81%, у некоторых пациентов AUC правастатина может увеличиваться до пятикратной величины; начальная доза правастатина должна составлять 10 мг в сутки. **LPV/r** увеличивает AUC правастатина в среднем на 33%; применять стандартные дозы. Данных о лекарственных взаимодействиях правастатина с **ATV, FPV, IDV, RTV, TPV** и **NVP** недостаточно; применять стандартные дозы. Возможно взаимодействие со спиронолактоном, циметидином и кетоконазолом, которое приводит к снижению уровней холестерина и может влиять на продукцию кортикостероидов и половых гормонов. Итраконазол увеличивает AUC и C_{max} правастатина в 1,7 и 2,5 раз соответственно. Холестирамин и коlestипол уменьшают AUC правастатина на 40%; принимать правастатин следует за час до или через 4 часа после приема этих препаратов. Никотиновая кислота и гемфиброзил повышают риск миопатии. Сообщалось о редких случаях рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, вторичной по отношению к миоглобинурии, у пациентов, принимавших правастатин или другие статины.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X. Противопоказан.

ПРЕЗИСТА (Prezista) — см. Дарунавир (стр. 206)

ПРИМАХИН (Primaquine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки, содержащие 15 мг примахина основания (или 26 мг примахина фосфата) — 1,17 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: противомаларийный препарат

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Пневмоцистная пневмония: примахин 15–30 мг (основание) в сутки + клиндамицин 600–900 мг в/в каждые 6–8 часов или 300–450 мг внутрь каждые 6–8 часов. **Примечание:** опубликованный опыт применения и рекомендации относятся к ПП только «легкой и средней тяжести» (*Ann Intern Med* 1996; 124:792; *Clin Infect Dis* 1994; 18:905; *Clin Infect Dis* 1998; 27:524). Метаанализ опубликованных сообщений, касающихся больных ПП, у которых наблюдалась неудача начального курса лечения, показал преимущество схемы лечения клиндамицином и примахином по сравнению со всеми остальными; она оказалась эффективной у 42 пациентов из 48 (87%) (*Arch Intern Med* 2001; 161:1529).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** хорошо всасывается.
- $T_{1/2}$: 4–10 часов.
- **Выведение:** метаболизируется в печени.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом Г-6-ФД; ее тяжесть зависит от дозы препарата и наличия генетически обусловленного дефицита Г-6-ФД. У афроамериканцев гемолитическая реакция обычно слабая, проходит самостоятельно и не сопровождается клиническими симптомами; у пациентов родом из стран Средиземноморья и определенных азиатских регионов гемолиз может протекать тяжело. Гемолитическая анемия может развиваться вследствие наличия других форм гемоглобинопатий. Нужно обратить внимание пациента, что темный цвет мочи служит симптомом опасного заболевания, и (или) измерить уровень Г-6-ФД перед началом лечения у пациентов из группы риска. Другие гематологические побочные эффекты: метгемоглобинемия, лейкопения. Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боль в эпигастриальной области (уменьшается при приеме во время еды). Прочие: головная боль, нарушение аккомодации, зуд, артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Ограниченный опыт применения у беременных. Есть теоретический риск гемолитической анемии, если у плода имеется дефицит Г-6-ФД.

ПРОКРИТ (Procrit) — см. Эритропоэтин (стр. 243)

ПИРАЗИНАМИД (Pyrazinamide, PZA)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 500 мг — 1,13 долл. (обычно 2 г/сут — 4,52 долл. в сутки).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: производное никотинамида

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Туберкулез; схема начального курса включает 3–4 препарата, обычная продолжительность лечения составляет 8 недель (*MMWR* 1998; 47 [RR-20]; *MMWR* 2000; 49:185). Лечение латентных форм туберкулеза с помощью комбинации пиразинамида и рифампицина более не рекомендуется по причине гепатотоксичности (*MMWR* 2003; 52:735). Дозы пиразинамида для

лечения активного туберкулеза см. в таблице ниже. Также см. стр. 440–450.

Таблица 5.45. Дозы пиразинамида для лечения активной формы туберкулеза

Масса тела	Ежедневно	2 раза в неделю*	3 раза в неделю*
40–55 кг	1 г	2,0 г	1,5 г
56–75 кг	1,5 г	3,0 г	2,5 г
76–90 кг	2,0 г	4,0 г	3,0 г

* ВИЧ-инфицированные пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ должны получать терапию ежедневно или 3 раза в неделю

ЛЕЧЕНИЕ РИФАТЕРОМ (таблетки, содержащие 50 мг изониазида, 120 мг рифампицина и 300 мг пиразинамида):

- <65 кг: 1 таблетка/10 кг/сут.
- >65 кг: 6 таблеток/сут.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** хорошо всасывается; у пациентов с симптоматической ВИЧ-инфекцией абсорбция уменьшается примерно на 25% (*Ann Intern Med* 1997; 127:289).
- **T_{1/2}:** 9–10 часов.
- **Концентрации в СМЖ** равны концентрациям в плазме.
- **Выведение:** гидролизуется в печени; от 4% до 14% исходного вещества и 70% метаболита выводится с мочой.
- **Почечная недостаточность:** обычная доза, если клиренс креатинина >10 мл/мин; при клиренсе креатинина <10 мл/мин — 12–20 мг/кг/сут (повышенный риск гиперурикемии).
- **Печеночная недостаточность:** противопоказан.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. По-видимому, применение пиразинамида служит основной причиной развития лекарственного поражения печени у пациентов, у которых развился гепатит как осложнение лечения туберкулеза (*Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1472). Лекарственное поражение печени развивается примерно у 15% пациентов, получающих препарат в дозе, превышающей 3 г/сут — транзиторный гепатит с повышением активности трансаминаз, желтухой и синдромом, включающим лихорадку, анорексию и гепатомегалию; редко — острая желтая атрофия печени. Необходимо проверять показатели функции печени ежемесячно при обнаружении патологических отклонений при обследовании перед началом терапии, при развитии симптомов гепатита или при повышении лабораторных показателей функции печени, но не до уровня, при котором лечение следует отменить (повышение активности АЛТ до значений, не превышающих верхнюю границу нормы более чем в 5 раз). Гиперурикемия встречается часто, но подагра развивается редко. Неподагрическая полиартралгия развивается у примерно 40% пациентов; гиперурикемия, как правило, поддается лечению урикозурическими средствами. Следует применять с осторожностью при подагре в анамнезе. Редкие побочные эффекты — сыпь, лихорадка, акне, дизурия, изменение цвета кожи, крапивница, зуд, расстройства ЖКТ, тромбоцитопения, сидеробластическая анемия.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Тератогенный эффект в экспериментах на мышах не выявлен, однако опыт применения у беременных женщин ограничен. В связи с тем, что риск тератогенности неизвестен, во время беременности рекомендуется назначать изониазид, рифампицин и этамбутол. Применение пиразинамида у беременных считается оправданным только в случаях предполагаемой или подтвержденной резистентности *M. tuberculosis*; оно допускается за пределами США согласно рекомендации ВОЗ.

ПИРИМЕТАМИН (Pyrimethamine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Дараприм* (GlaxoSmithKline) или генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 25 мг — 0,60 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 866-728-4368

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: противомаларийное средство, производное аминопиримидина, по структуре близок к триметоприму.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: токсоплазмоз (см. стр. 462)

Таблица 5.46. Лечение токсоплазмоза

	Острая стадия (3–6 недель)	Поддерживающая терапия
Схема первого ряда	Пириметамин, 200 мг однократно, затем 50 мг (<60 кг) или 75 мг (>60 кг) + лейковорин 10–20 мг/сут + сульфадiazин, 1 г 4 р/сут (<60 кг) или 1,5 г 4 р/сут (>60 кг) в течение ≥6 недель	Пириметамин (50% дозы, применявшейся на острой стадии) и сульфадiazин (50% дозы, применявшейся на острой стадии) + лейковорин 15 мг/сут
Схемы второго ряда	Пириметамин + лейковорин + один из следующих препаратов: ▪ клиндамицин, 600 мг внутрь или в/в каждые 6 часов, ▪ ТМП-СМК, (5 мг ТМП) в/в или внутрь 2 р/сут, ▪ атоваквон, 1500 мг внутрь 2 р/сут, ▪ азитромицин, 900–1200 мг внутрь 1 р/сут	Пириметамин, 25–50 мг 1 р/сут + лейковорин, 10–25 мг внутрь + один из следующих препаратов: ▪ клиндамицин, 300–450 мг внутрь каждые 6–8 часов, ▪ атоваквон, 750 мг внутрь каждые 6–12 часов
Прочие	▪ Атоваквон, 1500 мг внутрь 2 р/сут + сульфадiazин, 1,0–1,5 г внутрь каждые 6 часов ▪ Атоваквон, 1500 мг внутрь 2 р/сут (без пириметамина и лейковорина)	▪ Атоваквон, 750 мг внутрь каждые 6–12 часов (без пириметамина и лейковорина)

Первичная профилактика: пириметамин 50 мг в неделю внутрь + дапсон 50 мг/сут внутрь + лейковорин 25 мг в неделю, или пириметамин 75 мг в неделю + дапсон 200 мг в неделю и лейковорин 25 мг в неделю, или атоваквон 1500 мг/сут ± пириметамин 25 мг/сут + лейковорин 10 мг/сут.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** хорошо всасывается.
- $T_{1/2}$: 54–148 часов (в среднем 111 часов).
- **Выведение:** исходное вещество и метаболиты выводятся с мочой.

- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: обратимое угнетение кроветворения вследствие истощения запасов фолиевой кислоты, сопровождающееся дозозависимой мегалобластической анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией и агранулоцитозом; для профилактики и лечения применяется фолиевая кислота (лейковорин).

- **Расстройства ЖКТ:** состояние улучшается при снижении дозы или при приеме препарата во время еды.
- **Неврологические:** дозозависимая атаксия, тремор или судорожные припадки.
- **Гиперчувствительность:** наиболее часто наблюдается при применении пириметамина в комбинации с сульфадоксином (*Фанзидаром*); ее вызывает сульфаниламидный компонент терапии.
- **Лекарственные взаимодействия:** лоразепам — гепатотоксичность. Зидовудин, ганцикловир: аддитивный эффект угнетения кроветворения.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В экспериментах на животных выявлены тератогенные свойства, однако ограниченный опыт применения у людей не указывает на повышение частоты пороков развития у плода.

РЕБЕТОЛ (Rebetol) — см. Рибавирин (стр. 343)

РЕТРОВИР (Retrovir) — см. Зидовудин (стр. 392)

АНТИ-D-ИММУНОГЛОБУЛИН (Rho (D) Immune globulin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *ВинРо* (Univax)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы: 600 МЕ — 153,36 долл., 1500 МЕ — 350,46 долл. Стоимость иммуноглобулина для в/в введения (1000 мг/кг): 3570–4569 долл. (*Med Letter* 1996; 38:8). Стоимость *ВинРо* (СОЦ) составляет 1168 долл. за 4500 единиц.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у резус-положительных больных. Преимущества по сравнению с иммуноглобулином для в/в введения: короткое время инфузии, несколько меньшая стоимость и, в некоторых случаях, большая доступность. Обычная доза: 50 мг/кг или 3500 МЕ (70 кг). При уровнях гемоглобина <100 г/л назначают по 25–50 мг/кг для уменьшения тяжести анемии. К недостаткам относятся медленное развитие лечебного эффекта и снижение гемоглобина.

- **Примечание:** препарат эффективен для лечения ИТП только у лиц с положительным Rh-фактором и сохранной селезенкой.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ. Начальная доза — 50 мг/кг в/в, вводится в течение 3–5 минут. Можно повторить введение через 3–4 дня, при этом можно увеличить дозу до 80 мг/кг. Большинству пациентов требуется введение поддерживающих доз 25–60 мг/кг.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Этот препарат был создан для профилактики резус-конфликта у резус-отрицательных женщин, беременных резус-положительным плодом. После введения анти-D-иммуноглобулина резус-положительным больным с ИТП он соединяется с D-антигенами эритроцитов; селезенка частично переключается с разрушения покрытых антителами тромбоцитов на разрушение покрытых антителами эритроцитов (*Trans Med Rev* 1992; 6:17).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Среднее увеличение количества тромбоцитов, в том числе у больных с ВИЧ-ассоциированной ИТП, составляет $50\,000\text{ мкл}^{-1}$ (*Am J Hematol* 1986; 22:241; *Blood* 1991; 77:1884). Реакция на введение препарата развивается несколько позже по сравнению с внутривенным иммуноглобулином. Продолжительность лечебного эффекта в среднем составляет 3 недели.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Гемолиз со снижением гемоглобина $\geq 2\text{ г/дл}$ в 5–10% случаев. Необходим контроль показателей клинического анализа крови. Лихорадка и озноб через 1–2 часа после инфузии (вероятно, из-за гемолиза) в 10% случаев; избежать появления этих симптомов или уменьшить их интенсивность можно при помощи ацетаминофена, антигистаминных средств или преднизона, а также увеличив продолжительность инфузии до 15–20 минут. Не допускается встряхивание флакона в связи с возможным повреждением белка или образованием конгломератов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

РИБАВИРИН (Ribavirin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Ребетол* и *Ребетрон* (комбинированная форма *Ребетол* + *Интерон А*) (Schering-Plough); *Копегус* (Roche), лиофилизированное сухое вещество для приготовления раствора для ингаляций *Виразол* (Valeant)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Капсулы: 200 мг — 11,04 долл. за одну капсулу; таблетки: 200 мг (*Копегус*) — 10,12 долл. за одну таблетку; 1701 долл. за 1 флакон, содержащий 6 г сухого вещества для приготовления раствора для ингаляций (*Виразол*).

ПРИМЕЧАНИЕ. Одновременное применение с диданозином противопоказано из-за повышенного риска панкреатита и (или) лактацидоза. Применять с осторожностью на фоне терапии зидовудином (аддитивный эффект с повышением риска анемии) и ставудином (усиление токсического действия на митохондрии).

ПОКАЗАНИЯ (утвержденные FDA): рибавирин в комбинации с интерфероном рекомендован для лечения хронического гепатита С у ранее не лечившихся пациентов с компенсированным течением заболевания, а также больным, у которых возникло обострение гепатита после монотерапии интерфероном.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: беременность; у мужчин — наличие способной забеременеть партнерши; гемоглобинопатии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ. В терапевтических исследованиях обычно применялась доза 400 мг 2 раза в сутки; однако при применении доз в

диапазоне 1000–1200 мг чаще достигался устойчивый вирусологический ответ (см. стр. 331 и 494). Стандартная доза для не инфицированных ВИЧ пациентов: для пациентов весом <75 кг — 400 мг утром, 600 мг вечером, >75 кг — 600 мг 2 раза в сутки.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Было проведено несколько сравнительных исследований эффективности комбинации рибавирина и интерферона с монотерапией интерфероном при лечении вирусного гепатита С. Результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С устойчивое снижение вирусной нагрузки достигается у 15–25% пациентов с гепатитом С, вызванным вирусом генотипа 1, и у 70–80% пациентов с гепатитом С, вызванным вирусами генотипов 2 и 3 (*N Engl J Med* 2004; 351:451; *N Engl J Med* 2004; 351:438; *JAMA* 2004; 292:2909), см. стр. 497. По сравнению с больными гепатитом С, не инфицированными ВИЧ, этот показатель значительно ниже для генотипа 1 и приблизительно такой же для генотипов 2 и 3 (*Lancet* 2001; 358:958; *N Engl J Med* 2002; 347:975).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность при приеме внутрь:** 64%; всасывание увеличивается при приеме с жирной пищей.
- $T_{1/2}$: 30 часов.
- **Выведение:** метаболизируется путем фосфорилирования и дерибозилирования; лекарственные взаимодействия, основанные на изменении функции цитохрома Р450, незначительны или отсутствуют. Метаболиты выводятся с мочой. Не следует применять препарат при тяжелой почечной недостаточности.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: пороки развития у плода, смерть плода, гемолитическая анемия.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Около 15–20% пациентов, получающих рибавирин и интерферон, прекращают терапию из-за возникновения побочных эффектов. Основные побочные эффекты — анемия, кашель и диспепсия. **Гемолитическая анемия** развивается в первые 1–2 недели лечения, к четвертой неделе обычно происходит стабилизация состояния. По данным клинических исследований, у пациентов без сочетанной инфекции ВИЧ среднее снижение уровня гемоглобина составляло 30 г/л, и у 10% больных содержание гемоглобина было <100 г/л. Пациентам, у которых уровень гемоглобина снизился до уровня <100 г/л и пациентам с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе, у которых уровень гемоглобина снизился на 20 г/л и более, следует уменьшить дозу рибавирина до 600 мг/сут. Прием препарата необходимо прекратить, если гемоглобин падает до ≤85 г/л или постоянно находится на уровне <120 г/л у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Обычно эффективен эритропоэтин (40 000 единиц подкожно каждую неделю) (*Am J Gastro* 2001; 96:2802). По возможности, следует избегать одновременного применения зидовудина. Рибавирин, являясь нуклеозидом, оказывает **токсическое действие на митохондрии**, особенно при одновременном приеме с другими НИОТ, вызывающими нарушение функции митохондрий, в особенности ставудином; у 2 из 15 пациентов, получавших такую комбинацию, развился лактацидоз (*Lancet* 2001; 357:280). С приемом рибавирина связывают появление других побочных эффектов — **лейкопении, гипербилирубинемии, гиперурикемии и одышки**.

ПРИМЕЧАНИЕ: см. «Пегилированный интерферон» (стр. 331), где описаны все побочные эффекты данного препарата

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. При одновременном применении с зидовудином увеличивается риск анемии; необходимо тщательное наблюдение (*Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1231; *AIDS* 1998; 14:1661). При одновременном приеме с диданозином происходит усиление токсичности последнего ввиду ингибирования митохондриальной гамма-ДНК-полимеразы, что приводит к развитию панкреатита и лактацидоза (*Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:1613; *Lancet* 2001; 72:177). Рибавирин нельзя применять одновременно с диданозином.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X. Сильное тератогенное действие. Следует назначать с осторожностью способным забеременеть женщинам детородного возраста и их половым партнерам мужского пола. Обязательно применение надежных средств контрацепции.

РИФАБУТИН (Rifabutin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Микобутин (Pharmacia)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 150 мг — 7,92 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-242-7014

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: полусинтетическое производное рифампицина В, полученное из *Streptomyces mediterranei*

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Профилактика инфекции, вызываемой *M. avium*:** 300 мг внутрь 1 раз в сутки. Эффективность доказана (*N Engl J Med* 1993; 329:828); обычно предпочтительнее применять азитромицин или кларитромицин.
- **Лечение инфекции, вызванной *M. avium*:** см. стр. 434–437. Иногда комбинируют с кларитромицином или азитромицином и этамбутолом, используя дозу 300 мг/сут, за исключением пациентов, получающих ИП или ННИОТ, для которых рекомендуется изменить дозу (см. ниже).
- **Туберкулез:** см. стр. 440–450. Предпочтительнее рифамицина при одновременном применении с большинством ИП или ННИОТ (*MMWR* 2004; 53:37). Для профилактики и лечения туберкулеза обычно используют дозу 300 мг/сут, однако при одновременном назначении ИП и (или) ННИОТ необходимо корректировать дозу: см. таблицу 5.47, стр. 347.

АКТИВНОСТЬ: активен в отношении большинства штаммов *M. avium* и чувствительных к рифампицину *M. tuberculosis*; часто наблюдается перекрестная резистентность *M. tuberculosis* и *M. avium* к рифампицину и рифабутину.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 12–20%.
- $T_{1/2}$: 30–60 часов.

- **Метаболизм:** метаболизируется изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450 до 25-О-деацетилрифамбутина (10% от общего противомикробного действия).
- **Выведение:** метаболиты выводятся в основном с мочой и желчью.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Частые: красно-оранжевая окраска выделений (мочи (30%), слезной жидкости, слюны, пота, кала) и кожи. Нечастые: сыпь (4%), расстройства ЖКТ (3%), нейтропения (2%). Редкие: гриппоподобная реакция, гепатит, гемолиз, головная боль, тромбоцитопения, миозит. Риск развития увеита, который проявляется покраснением и болезненностью глаз, нечеткостью зрения, светобоязнью или слезотечением, зависит от дозы; обычно наблюдается при применении доз, превышающих 450 мг/кг, или при приеме стандартной дозы (300 мг/кг), но в комбинации с препаратами, увеличивающими концентрации рифамбутина: большинством ИП, кларитромицином и флуконазолом (*N Engl J Med* 1994; 330:868). Увеит лечат кортикостероидами и мидриатиками местно. Такие пациенты должны быть осмотрены офтальмологом.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Рифабутин индуцирует микросомальные ферменты печени (изофермент 3A4 системы цитохрома P450), хотя в меньшей степени, чем рифампицин. При одновременном приеме с эфавирензом AUC рифамбутина уменьшается в среднем на 37%, что требует увеличения дозы рифамбутина до 450–600 мг/сут (*Clin Infect Dis* 2005; 41:1343). При одновременном применении с рифабутином снижаются уровни ампренавира (на 14%), кумадина, барбитуратов, бензодиазепинов, бета-блокаторов, хлорамфеникола, клофибрата, оральных контрацептивов, кортикостероидов, циклоспорина, диазепама, дапсона, препаратов дигиталиса, доксициклина, галоперидола, пероральных гипогликемических средств, вориконазола, позаконазола, кетоконазола, метадона, фенитоина, хинидина, теофиллина, триметоприма и верапамила. Препараты, которые ингибируют ферменты системы цитохрома P450 и увеличивают период полувыведения рифамбутина: ИП и дельваирдин, эритромицин, кларитромицин (увеличение на 56%) и азолы (флуконазол, итраконазол и кетоконазол). При одновременном применении рифамбутина и флуконазола уровни рифамбутина значительно возрастают, что увеличивает вероятность побочных реакций рифамбутина (увеит, тошнота, нейтропения), а также увеличивает его эффективность (*Clin Infect Dis* 1996; 23:685).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ:

- Рифампицин и рифабутин близки по химической структуре, но активность *in vitro* и результаты клинических исследований свидетельствуют о преимуществе рифамбутина при лечении инфекции *M. avium*, а рифампицина — при лечении инфекции *M. tuberculosis*.
- Комбинация кларитромицина с этамбутолом без рифамбутина может быть предпочтительна для лечения диссеминированной инфекции, обусловленной *M. avium*, в связи с наличием лекарственного взаимодействия между кларитромицином и рифамбутином.
- Лекарственные взаимодействия рифамбутина и рифампицина с другими препаратами похожи, однако рифабутин в меньшей степени индуцирует микросомальные ферменты печени.

- При возникновении увеита следует немедленно прекратить прием препарата и направить пациента на консультацию офтальмолога.
- Для всех ИП и ННИОТ требуется коррекция доз, если их назначают вместе с рифабутином, исключением является невирапин (см. таблицу 5.47 ниже).

Таблица 5.47. Лекарственные взаимодействия рифабутина и коррекция режимов дозирования при одновременном применении антиретровирусных препаратов (клинические стандарты DHHS по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков, *MMWR* 2004; 53:37)

Препарат	AUC для		Коррекция режима дозирования
	АРВ препарата	рифабутина	
Нуклеозиды	Не изменяется	Не изменяется	Применяют стандартные дозы [†]
FPV	↓ на 15%	↑ на 193%	FPV — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
DLV	↓ на 80%	↑ на 100%	Противопоказано
EFV*	Не изменяется	↓ на 35%	EFV — в стандартной дозе; рифабутин — 450 мг/сут или 600 мг 3 раза в неделю
NVP*	Не изменяется	Не изменяется	NVP — 200 мг 2 раза в сутки; рифабутин — 300 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
NFV	↓ на 32%	↑ в 2 раза	NFV — 1250 мг 3 раза в сутки; рифабутин — 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
SQV	↓ на 40%		Не рекомендуется без усиления ритонавиром
LPV/r	Не изменяется	↑ в 3 раза	LPV/r — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю
ATV	Не изменяется	↑ в 2,5 раза	ATV — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю
Схемы ИП с усилением ритонавиром (DRV, SQV, ATV, IDV, APV, FPV)	—	—	ИП — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю
TPV/r	Не изменяется	↑ в 29 раз	TPV — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю
DRV/r	Нет данных	Нет данных	Рифабутин — 150 мг через день

[†] ВИЧ-инфицированным пациентам с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ следует назначать режимы терапии с частотой приема препаратов не реже трех раз в неделю из-за риска развития резистентности (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1319).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. В экспериментах на кроликах и крысах тератогенный эффект не наблюдался.

РИФАМАТ (Rifamate) — см. Изониазид (стр. 283) или Рифампицин (стр. 348) (Ann Intern Med 1995; 122:951)

РИФАМПИЦИН (Rifampicin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Рифадин* (Aventis) или генерическое; комбинация с изониазидом: *Рифамат*; комбинация с изониазидом и пиразинамидом: *Рифатер* (Aventis)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Капсулы: 150 мг, 300 мг — 1,59 долл. *Рифамат*: капсулы, содержащие 150 мг изониазида + 300 мг рифампицина — 3,12 долл. *Рифатер*: таблетки, содержащие 50 мг изониазида + 120 мг рифампицина + 300 мг пиразинамида — 2,31 долл. Порошок для приготовления раствора для в/в введения во флаконах: 600 мг — 77,50 долл.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: туберкулез (с изониазидом, пиразинамидом и стрептомицином или этамбутолом).

- **Дозы:** 10 мг/кг/сут (максимальная доза 600 мг/сут). См. стр. 445.
- **Терапия под медицинским контролем (DOT):** 600 мг 2–3 раза в неделю; ВИЧ-инфицированные пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 кл⁻¹ должны получать рифампицин 3 раза в неделю. Это связано с высокой частотой развития резистентности к рифамицинам в клинических исследованиях с участием больных туберкулезом ВИЧ-инфицированных пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 кл⁻¹, которые принимали рифапентин 1 раз в неделю или рифабутин 2 раза в неделю, каждый препарат в комбинации с изониазидом (*Lancet* 1999; 343:1843; *MMWR* 2002; 51:214).
- **Профилактика** (монотерапия или в комбинации с пиразинамидом или этамбутолом): 10 мг/кг/сут (максимальная доза 600 мг/сут).
- **Лечение туберкулеза и антиретровирусная терапия:** см. табл. 6.2, стр. 445–448. Рифамицины должны быть включены в любую схему лечения активного туберкулеза. Возможные комбинации с ВААРТ:
 - Рифампицин (стандартная доза) + EFV. Рассмотреть возможность увеличения дозы эфавиренза до 800 мг/сут.
 - Пациентам, получающим IDV, FPV, NFV, LPV/r, SQV, ATV или любой усиленный ритонавиром ИП, где доза ритонавира ≤200 мг 2 раза в сутки, следует назначать рифабутин (см. стр. 345).
 - Рассмотреть возможность отложить начало антиретровирусной терапии. См. стр. 441.
- **Лечение латентных форм туберкулеза:** комбинация рифампицина (600 мг/сут) с пиразинамидом (20 мг/кг/сут, максимальная доза 2 г/сут) в течение 2 месяцев была признана схемой выбора для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с положительной туберкулиновой пробой, поскольку по эффективности она сопоставима с эффективностью терапии изониазидом в течение 12 месяцев, а по степени соблюдения режима лечения она превосходит терапию изониазидом ввиду меньшей продолжительности курса лечения. В 2001 г. CDC сообщил о 6 летальных исходах среди пациентов, получавших эту схему лечения, вследствие гепатотоксичности, причем ни об одном пациенте не было известно, что у него была ВИЧ-инфекция (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1319), и в 2003 г. CDC объявил, что применение данной схемы

больше не рекомендуется из-за высокой частоты лекарственных поражений печени (MMWR 2003; 52:735). Последующий анализ данных показал, что не было ни одного случая смерти или тяжелых побочных эффектов среди 792 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших комбинацию рифампицина и пиразинамида; повышение активности АСТ до уровня >250 Ед/л через 2 месяца было зарегистрировано в 2,1% случаев (*Clin Infect Dis* 2004; 39:561).

- Дозы Рифатера:
 - <65 кг — 1 таблетка/10 кг/сут.
 - >65 кг — 6 таблеток/сут.
- **Рифампицин:** для лечения инфекций, вызванных *S. aureus* (в комбинации с ванкомицином, фторхинолонами или пенициллином, устойчивым к действию пенициллиназы, для повышения эффективности терапии): 300 мг внутрь 2 раза в сутки.

ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ: *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Legionella* и многие анаэробы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 90–95%, снижается при приеме во время еды. Абсорбция у пациентов с симптоматической ВИЧ-инфекцией снижается на 30%; клиническая значимость этого не установлена (*Ann Intern Med* 1997; 127:289).
- **T_{1/2}:** 1,5–5,0 часов, в среднем 2 часа.
- **Выведение:** метаболизируется и выводится с мочой (33%).
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Наиболее частые:** красно-оранжевое окрашивание мочи, кала, слез (контактных линз), пота, кожных покровов.
- **Менее частые:** расстройство ЖКТ; гепатит (у 2,7% получающих комбинацию изониазида с рифампицином), обычно с явлениями холестаза, возникает в первый месяц лечения; желтуха (как правило, проходит при снижении дозы или при продолжении приема препарата); реакция гиперчувствительности, в частности, появление зуда ± сыпи (6%); гриппоподобная реакция у 0,4–0,7% пациентов при приеме рифампицина 2 раза в неделю, проявляющаяся одышкой, стридорозным дыханием, геморрагической сыпью, лейкопенией.
- **Редкие:** тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, повышение уровня мочевой кислоты и азота мочевины крови. Побочные реакции, требующие отмены препарата, возникают в 3% случаев.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Вступает в лекарственные взаимодействия со множеством препаратов, поскольку является индуктором ферментов системы цитохрома P450 (3A4, 2B6, 2C8, 2C9) (см. www.cdc.gov/nchstp/tb/). Рифампицин не следует применять одновременно с любым препаратом из классов ИП и ННИОТ, за исключением **эфавиренза** и, возможно, **невирапина**. Эфавиренз не влияет существенным образом на уровни рифампицина, но рифампицин снижает уровни эфавиренза на 20–26%; можно увеличить суточную дозу эфавиренза до 800 мг. На основании ограниченного опыта можно предположить, что допустимо применение невирапина в дозе 200 или 300 мг 2 раза в сутки

(*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:450; *AIDS* 2003; 17:637; *AIDS Rev* 2006; 8:115). Однако другие эксперты рекомендуют воздержаться от применения комбинации рифампицина и невирапина из-за снижения уровней невирапина на 20–58% (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года, стр. 85). CDC рекомендует назначать невирапин в дозе 300 мг 2 раза в сутки (*MMWR* 2004; 53:47). **Кларитромицин, эритромицин и азолы (флуконазол, итраконазол и кетоконазол)** ингибируют ферменты системы цитохрома P450 и увеличивают период полувыведения рифампицина

Рифампицин снижает уровни **атоваквона, барбитуратов, оральных контрацептивов, кортикостероидов, циклоспорина, дапсона, флуконазола, кетоконазола, метадона, фенитоина, теофиллина, триметоприма, сиролимуса, такролимуса** и многих других препаратов, которые являются субстратами для изофермента CYP3A4. Не следует применять рифампицин одновременно с **атоваквоном, кларитромицином, позаконазолом и вориконазолом**. При одновременном применении с **флуконазолом** или **итраконазолом** может потребоваться увеличение дозы азола. Уровень **дапсона** при одновременном применении с рифампицином снижается в 7–10 раз — желательно назначить другой препарат.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В экспериментах на животных было выявлено дозозависимое повышение частоты возникновения врожденных пороков развития. Зарегистрированы отдельные случаи возникновения внутриутробных пороков развития плода у людей, частота не установлена. Масштабные ретроспективные исследования не выявили повышения риска развития внутриутробных пороков; сообщалось о дефектах развития нервной трубки и недоразвитии конечностей (*Clin Infect Dis* 1995;21[suppl 1]: S24). При назначении в последние недели беременности препарат может вызвать постнатальное кровотечение у матери и новорожденного. Применять с осторожностью в комбинациях с изониазидом или этамбутолом.

РИФАТЕР (Rifater) — см. **Изониазид (стр. 283)**, или **Рифампицин (выше)**, или **Пиразинамид (стр. 339)**
(*Ann Intern Med* 1995; 122:951)

РИТОНАВИР (Ritonavir)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Норвир* (Abbott Laboratories)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: 100 мг в мягких желатиновых капсулах — 10,71 долл.; через программы Medicaid и ADAP — 2,14 долл. за капсулу 100 мг. Раствор для приема внутрь, 80 мг/мл — 1800 долл. за 240 мл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-659-9050 (пн–пт, 8:00–17:00 по центральному пояскому времени)

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: капсулы можно хранить при комнатной температуре (до 25°C или 77°F) не более 30 дней. Раствор для приема внутрь **нельзя** замораживать.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: практически всегда используется для усиления других ИП. Доза ≤ 400 мг/сут является субтерапевтической; применяемый в этой дозе ритонавир не рассматривается как антиретровирусный препарат, поэтому в схемах АРТ его обозначают маленькой буквой “/r.” В случаях, когда ритонавир применяется в качестве полноценного ИП, его назначают в дозе 600 мг 2 раза в сутки, однако он плохо переносится и редко используется. Прием во время еды улучшает переносимость препарата, но не является необходимым для абсорбции.

- **Рекомендованные режимы дозирования усиленных ритонавиром ИП** (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года) приведены в таблице 5.48.

Таблица 5.48. Усиление ИП ритонавиром

ИП/r	Рекомендуемый режим дозирования	AUC ИП (кратность увеличения при усилении ритонавиром)*
ATV/r	300/100 мг 1 раз в сутки	2,4
FPV/r	1400/200 мг 1 раз в сутки 700/100 мг 2 раза в сутки	4
IDV/r	400/400 мг 2 раза в сутки 800/100–200 мг 2 раза в сутки	2–5
LPV/r	400/100 мг 2 раза в сутки 800/200 мг 1 раз в сутки	15–20
NFV/r	Не рекомендуется	1,5
SQV/r	1000/100 мг 2 раза в сутки	20
TPV/r	500/200 мг 2 раза в сутки	11
DRV/r	600/100 мг 2 раза в сутки	14

* Источник: Ogden RC and Flexner CW, eds, *Protease Inhibitors in AIDS Therapy* at 166-71, 173 (NY: M Dekker, 2001); клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года, стр. 87–88.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** точные данные отсутствуют. Прием во время еды увеличивает уровень биодоступности на 4–15% и более. Проникновение в ЦНС: препарат в СМЖ не определяется.
- $T_{1/2}$: 3–5 часов.
- **Выведение:** метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450 CYP3A4>2D6. Ритонавир является мощным ингибитором изоферментов CYP3A4>2D6 и индуктором CYP3A4 и CYP1A2.
- **Коррекция режима дозирования при почечной или печеночной недостаточности:** при почечной недостаточности применять в стандартных дозах. При гемодиализе небольшое количество препарата удаляется — принимать после гемодиализа (*Nephron* 2001; 87:186). Данные по перитонеальному диализу отсутствуют, но, вероятнее всего, препарат не удаляется; его следует принимать после диализа. При серьезных заболеваниях печени рекомендуется эмпирическое снижение дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. При приеме ритонавира в терапевтической дозе пациенты наиболее часто жалуются на расстройства ЖКТ (тошноту, рвоту, диарею, анорексию, боли в животе, нарушения вкуса), парестезии вокруг рта и на конечностях, астению. Выраженность расстройства ЖКТ зависит от дозы препарата; они могут быть тяжелыми (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:236), переносимость терапии может улучшиться

через месяц или позже после начала приема препарата. Гепатотоксичность с повышением активности трансаминаз также является дозозависимым побочным эффектом; наличие вирусного гепатита В или С несколько увеличивает риск лекарственного поражения печени (*JAMA* 2000; 238:74; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:236; *Clin Infect Dis* 2000; 31:1234). Лабораторные изменения включают повышение уровня триглицеридов, холестерина, мочевой кислоты, активности трансаминаз и креатинфосфокиназы.

- **Побочные реакции, характерные для всех препаратов данного класса:** инсулинрезистентная гипергликемия, формирование жировых отложений, повышение уровней холестерина и триглицеридов, возможное усиление кровоточивости при гемофилии. Гиперхолестеринемия и триглицеридемия могут встречаться чаще и протекать тяжелее при применении ритонавира в терапевтической дозе по сравнению с другими ИП (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:236; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:261). Хотя ритонавир, как и остальные ИП, влияет на уровни липидов в крови, все же изменения липидного баланса главным образом вызывает не ритонавир, а ИП, усиливаемый ритонавиром, концентрации которого в крови значительно выше, или оба препарата в совокупности.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Ритонавир является мощным ингибитором изоферментов цитохрома P450, включая CYP3A4 и 2D6, и может вызывать значительное повышение концентрации в плазме препаратов, которые метаболизируются этим путем.

- **Препараты, одновременное применение которых с ритонавиром противопоказано:** алфузозин, амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, флекаинид, ловастатин, мидазолам, производные алкалоидов спорыньи, пимозид, пропафенон, хинидин, симвастатин, терфенадин, триаололам, препараты зверобоя, рифапентин и вориконазол (с ритонавиром в дозе ≥ 400 мг/сут).
- **Применять с осторожностью** у пациентов, у которых на ЭКГ до начала лечения обнаруживается удлинение скорректированного интервала QT (QTc), и вместе с препаратами, которые могут удлинять интервал QTc (цизапридом, антиаритмическими препаратами I и III классов, эритромицином).
- **При одновременном применении требуется коррекция режима дозирования:**

Флутиказон (Флоназа): ритонавир увеличивает AUC флутиказона в 350 раз, что приводит к снижению на 86% AUC кортизола в плазме. Сообщалось о случаях недостаточности надпочечников. Предостережение FDA: применять эти препараты одновременно, только если ожидаемая польза перевешивает возможный риск. **Кларитромицин:** AUC кларитромицина увеличивается на 77% (*Clin Infect Dis* 1996; 23: 685); снизить дозу кларитромицина при почечной недостаточности. **Метадон:** уровни метадона снижаются на 36%; требуется осторожность в отношении признаков синдрома отмены. **Дезипрамин:** уровни дезипрамина увеличиваются на 145%; снизить дозу дезипрамина. **Лекарственные формы диданозина, содержащие буферные вещества,** снижают абсорбцию ритонавира; между приемом препаратов следует выдерживать не менее чем двухчасовой интервал (не относится к лекарственной форме диданозина в кишечнорастворимой оболочке). **Ке-**

токоназол: концентрация кетоконазола повышается в 3 раза; не превышать дозу кетоконазола 200 мг в сутки. **Итраконазол:** нет данных, однако есть опасения в отношении применения итраконазола в дозах >400 мг/сут; отслеживать уровни итраконазола. **Рифампицин** снижает концентрацию ритонавира на 35% (назначать стандартные дозы ритонавира); о комбинированном применении этих препаратов данных мало; вызывает опасение возможное усиление гепатотоксичности. **Рифабутин:** концентрация рифабутина увеличивается в 4 раза; режимы дозирования рифабутина: 150 мг через день или 150 мг 3 дня в неделю со стандартной дозой ритонавира для всех схем, включающих ИП/г. **Этинилэстрадиол:** концентрация этинилэстрадиола снижается на 40%; перейти на другой метод контрацепции или использовать двойной метод предохранения от беременности. **Теофиллин:** уровни теофиллина снижаются на 47%; необходимо отслеживать уровни теофиллина. Предполагается взаимодействие с **фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином;** сообщалось о токсичности карбамазепина. Необходимо отслеживать концентрации противосудорожных препаратов в крови (терапевтический мониторинг). **Силденафил:** AUC силденафила увеличивается в 11 раз; не превышать дозу 25 мг/48 часов. **Варденафил:** уровни варденафила увеличиваются в 49 раз, не превышать дозу 2,5 мг/72 часа. **Тадалафил:** уровни тадалафила увеличиваются на 129%; не превышать дозу 10 мг/72 часа. **Тразодон:** ритонавир увеличивает AUC тразодона в 2,4 раза, что приводит к появлению тошноты, головокружений, снижению артериального давления и обморокам. Применять с осторожностью, по возможности снизить дозу тразодона. Сообщалось о побочной реакции с возможным летальным исходом при употреблении **МДМА (экстази)** (*Arch Intern Med* 1999; 159:2221). **Вориконазол:** AUC вориконазола снижается на 82% при одновременном применении с ритонавиром в дозе 400 мг 2 раза в сутки; AUC ритонавира не меняется. Не применять вориконазол одновременно с ритонавиром в дозе ≥ 400 мг 2 раза в сутки. Ритонавир в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки) уменьшает AUC вориконазола на 39%. Применять только в условиях медицинского наблюдения; крайне желателен терапевтический мониторинг концентраций вориконазола. Лучше применять другой противогрибковый препарат. **Аторвастатин:** уровни аторвастатина увеличиваются на 450% при применении с SQV/r; использовать аторвастатин в самой низкой терапевтической дозе, либо назначить правастатин, флувастатин или розувастатин. **Правастатин:** при одновременном применении с SQV/r уровни правастатина снижаются на 50%; может потребоваться увеличение дозы правастатина в зависимости от характера изменений уровней липидов в крови в ответ на терапию. Применение **ловастатина** и **симвастатина** одновременно с ритонавиром противопоказано.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. В экспериментах на грызунах не было выявлено тератогенного эффекта; изучение проникновения через плаценту у грызунов показало соотношение концентраций в пуповинной крови и крови матери 1,15 в середине беременности и 0,15–0,64 на поздних сроках беременности. Схемы с LPV/r и NFV являются предпочтительными для применения во время беременности среди ИП-содержащих схем. В первом и втором триместрах беременности рекомендуется LPV/r назначать в стандартной дозе, а в третьем триместре увеличить дозу до 2–3 таблеток 2 раза в сутки. Схемы, содержащие SQV/r (*Инвизазу*) в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки, отнесены к альтернативным схемам для лече-

ния беременных (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года, стр. 97).

РОФЕРОН (Roferon) — см. Интерферон (стр. 281)

САКВИНАВИР (Saquinavir, SQV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Инвираз* (твердые желатиновые капсулы) (Roche) Выпуск *Фортовазы* был прекращен в феврале 2006 г.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Формы выпуска:** *Инвираз*, твердые желатиновые капсулы 200 мг и покрытые оболочкой таблетки 500 мг.
- **Режимы дозирования:** назначать только с ритонавиром, 1000/100 мг 2 раза в сутки или 2000/100 мг 1 раз в сутки. Режим приема 1 раз в сутки не получил одобрения FDA.

СОЦ: 822 долл. в месяц

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать в течение двух часов после еды.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: назначать стандартные дозы.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. При легкой степени тяжести назначать стандартные дозы. По применению у пациентов с заболеваниями печени умеренной и тяжелой степени данные отсутствуют; применять с осторожностью.

ХРАНЕНИЕ: при комнатной температуре, 15–30°C

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-282-7780 (пн–пт, 8:00–18:00 по центральному поясному времени)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы. Следует отметить, что большинство клинических исследований проводилось с *Фортовазой*, которая больше не выпускается.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Сравнение двух лекарственных форм саквинавира — *Инвиразы* и *Фортовазы*.** Первым ингибитором протеазы, получившим одобрение FDA, была *Инвираз* — саквинавир в твердых желатиновых капсулах. Позже вместо этой формы стали в основном использовать *Фортовазу* (саквинавир в мягких желатиновых капсулах); по результатам клинического исследования **MaxCMin-1** эта лекарственная форма была эквивалентна по эффективности IDV/r при лечении пациентов, ранее не получавших АРТ (*J Infect Dis* 2003; 188:635). В ходе клинического исследования **MaxCMin-2** проводилось сравнение SQV/r (*Фортовазы*) в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки и LPV/r в смешанных группах пациентов, как получавших, так и не получавших АРТ в прошлом (*Antivir Ther* 2005; 10:735). Через 48 недель от начала терапии не было установлено статистически значимой разницы при сравнении вирусологических показателей, при этом в группе саквинавира показатели липидного баланса были лучше. Однако в группе, получавшей SQV/r, было значительно

больше пациентов, прекративших терапию по причине расстройства ЖКТ.

Результаты проведенного позже исследования, в котором сравнивались *Инвираза* и *Фортоваза*, показали, что *Инвираза* лучше переносится, кроме того, при усилении ритонавиром у нее лучше фармакокинетический профиль (*HIV Med* 2003; 4:94). Выпуск *Фортовазы* был прекращен; для снижения количества принимаемых в сутки таблеток недавно стали выпускаться твердые желатиновые капсулы *Инвиразы*, содержащие 500 мг саквинавира.

- **GEMINI** — клиническое исследование III фазы, продолжавшееся в течение 48 недель. В нем участвовали 337 ранее не получавших АРТ пациентов, которые были рандомизированы в две группы. Первая группа получала SQV/r (*Инвиразу*), 1000/100 мг 2 раза в сутки + TDF/FTC; вторая группа получала LPV/r, 400/100 мг 2 раза в сутки + TDF/FTC. Через 24 недели методом ITT-анализа данных 150 пациентов были получены промежуточные результаты (см. таблицу 5.49).

Таблица 5.49. Сравнение эффективности *Инвиразы* и LPV/r при лечении пациентов, ранее не получавших АРТ

	LPV/r n = 76	SQV/r n = 74
Вирусная нагрузка <400 копий/мл	83%	80%
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	75%	69%
Средний прирост кол-ва лимфоцитов CD4	+157 мкл ⁻¹	+140 мкл ⁻¹
Прекращение терапии по причине побочных эффектов	4	2
Доля пациентов с повышенными уровнями липидов крови, соответствующими дислипидемии второй и более степени тяжести	38%	21%

По результатам этого промежуточного анализа данных был сделан предварительный вывод о том, что схема SQV/r + TDF/FTC, по-видимому, эквивалентна по вирусологической эффективности схеме LPV/r + TDF/FTC, при этом, возможно, она реже вызывает расстройство ЖКТ и гиперлипидемию (J Slim, VIII Международный конгресс по медикаментозной терапии ВИЧ-инфекции, Глазго, 2006 г., тезисы PL2.5).

- **STACCATO** (*Lancet* 2006; 368:459). В ходе этого клинического исследования все участники получали схему SQV/r (1500–1600/100 мг в сутки) + 2 НИОТ и были рандомизированы в группы прерывания терапии (ПТ) и непрерывной терапии (НТ) в соотношении 2:1 (ПТ:НТ). В исследование включались пациенты с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹ и вирусной нагрузкой <50 копий/мл. Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹, рандомизированным в группу прерывания терапии, прекращали ВААРТ. Средняя продолжительность исследования составила 21,9 месяца. В течение последних 12 недель исследования пациенты группы прерывания терапии непрерывно получали ВААРТ.

Медиана количества лимфоцитов CD4 в группе прерывания терапии составила 459 мкл⁻¹ ($n = 284$), а в группе непрерывной терапии —

655 мкл⁻¹ ($n = 148$; $p < 0,05$). Уровень вирусной нагрузки < 50 копий/мл был достигнут у 7% и 8% пациентов соответственно.

Основное различие между этим исследованием и исследованием SMART состояло в пороговом количестве лимфоцитов CD4, достаточном для прерывания БААПТ: 350 мкл⁻¹ в исследовании STACCATO и 250 мкл⁻¹ в исследовании SMART.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. В экспериментах *in vitro* были выявлены две основные (большие) мутации резистентности: L90M (наиболее часто; 3-кратное увеличение IC₅₀) и G48V (менее часто, 8-кратное увеличение IC₅₀). У штаммов ВИЧ со сниженной чувствительностью к саквинавиру, выделенных от пациентов, получавших *Инвиразу*, обнаруживались мутации 48V и 90M, а также второстепенные (малые) мутации: 10I/R/V, 54V/L, 71V/T, 73S, 77I, 82A, 84V. У ранее не получавших АРТ пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на SQV/r мутации резистентности к ИП, как правило, не обнаруживались (*Antivir Ther* 2006; 11:631)

ФАРМАКОЛОГИЯ

- **ЕС₅₀:** 50 нг/мл. $C_{\min}$ при приеме SQV/r в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки обычно превышает 500 нг/мл (*J Antimicrob Chemother* 2005; 56:908).
- **Биодоступность:** пища не влияет на абсорбцию саквинавира, если применять его вместе с ритонавиром. Проникновение в ЦНС ничтожно мало (соотношение концентраций в СМЖ и сыворотке крови составляет 0,02). AUC и минимальные уровни саквинавира у женщин значительно больше, чем у мужчин (*J Infect Dis* 2004; 189:1176).
- **Фармакокинетика:** текущие рекомендации по режимам дозирования основаны на результатах фармакокинетических исследований *Инвиразы* с участием добровольцев. В ходе этих исследований было установлено, что при приеме SQV/r 1000/100 мг 2 раза в сутки и 2000/100 мг 1 раз в сутки достигаются приемлемые значения $C_{\min}$ и AUC. Сравнение этих двух режимов дозирования показало, что при приеме 2000/100 мг 1 раз в сутки больше величина AUC (82 и 55 мг·час/л), но меньше $C_{\min}$ (0,28 и 1,02 мг/л), чем при приеме 1000/100 мг 2 раза в сутки (*J Antimicrob Chemother* 2004; 54:785).
- **T_{1/2}:** 1–2 часа.
- **Выведение:** метаболизируется при участии изоферментов системы цитохрома P450 CYP3A4 и CYP3A5 в печени и кишечнике (*Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:65). 96% выводится с желчью; 1% выводится с мочой.
- **Условия хранения:** при комнатной температуре.
- **Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности:** при почечной недостаточности используются стандартные дозы. Препарат не удаляется при гемодиализе (*Nephron* 2001; 87:186), и маловероятно, что будет удаляться при перитонеальном диализе. При печеночной недостаточности рекомендуется эмпирическое снижение дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройства ЖКТ: тошнота, боли в животе, диарея у 5–15%; головная боль, лекарственное поражение печени; были сообщения о случаях гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (*Ann Intern Med* 1999; 131:980). Побочные реакции препаратов данного класса включают накопление жировой клетчатки, резистентность к инсулину и сахарный диабет 2-го типа. По-видимому, саквинавир мень-

ше влияет на уровни липидов крови, чем большинство ИП (*J Infect Dis* 2004; 189:1056).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Препараты, одновременное использование которых с саквинави- ром противопоказано:** терфенадин, астемизол, цизаприд, триазолам, мидазолам, рифампицин, пимозид, рифабутин, производные алкалоидов спорыньи, симвастатин, ловастатин, препараты зверобоя, рифапентин.

- **Препараты, при одновременном применении которых с саквина- виром может потребоваться коррекция режима дозирования:**

Омепразол (40 мг/сут) при одновременном приеме с Инвизайо/г в до- зе 1000/100 мг 2 раза в сутки увеличивает AUC саквинавира на 80% без увеличения AUC ритонавира (*AIDS* 2006; 20:1401). **Дексаметазон** мо- жет снижать уровень саквинавира. **Фенобарбитал, фенитоин и кар- бамазепин** могут значительно снижать уровень саквинавира; следить за уровнями противосудорожных средств (терапевтический монито- ринг) или (желательно) сменить противосудорожный препарат. **Кето- коназол** повышает уровень саквинавира в 3 раза; стандартные дозы. Необходима осторожность в отношении побочных эффектов сакви- навира со стороны ЖКТ, если доза кетоконазола >200 мг/сут. **Итрако- назол** вступает в двусторонние лекарственные взаимодействия с сак- винавиrom; возможно, потребуется снизить дозу итраконазола или от- слеживать его концентрацию в сыворотке крови, также необходим на- стороженность в отношении побочных эффектов саквинавира. **Кларит- ромицин** повышает уровень саквинавира на 177%, саквинавир повы- шает уровень кларитромицина на 45%; при почечной недостаточности снизить дозы обоих препаратов. **Оральные контрацептивы:** данные отсутствуют. Рекомендуется перейти на другой метод контрацепции. AUC **силденафила** увеличивается в 2 раза — начинать с дозы 25 мг. **Тадалафил:** начать с дозы 5 мг; в дальнейшем принимать не более 10 мг/72 часа. **Варденафил:** начать с дозы 2,5 мг; в дальнейшем при- нимать не более 2,5 мг/72 часа. **Рифампицин** снижает уровень сакви- навира на 80%. В исследовании с участием добровольцев было выяв- лено выраженное увеличение активности трансаминаз. Рифампицин и SQV/г не следует применять одновременно (*AIDS* 2006; 20:302; письмо- обращение компании Roche к медицинским работникам от февраля 2005 г.). **Рифабутин** снижает уровни саквинавира на 40%. С любой комбинацией, содержащей SQV/г, рифабутин следует назначать в дозе 150 мг 1 раз в 2 дня или 150 мг 3 раза в неделю. **Вориконазол:** при од- новременном применении с SQV/г в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки возможно снижение концентрации вориконазола на 40%. Отслеживать эффективность и токсические эффекты обоих препаратов. Уровни **аторвастатина** при применении с SQV/г увеличиваются на 450%; ис- пользовать минимальную начальную дозу аторвастатина или назна- чить правастатин, флувастатин или розувастатин. Уровни **правастати- на** при одновременном применении с SQV/г снижаются на 50%; воз- можно, потребуется увеличить дозу правастатина. **Метадон:** при при- менении с *Фортовазой* отмечено снижение уровня метадона на 8– 10%; коррекции доз не требуется. Это относится также к SQV/г в дозе 1600/100 мг 1 раз в сутки (*J Clin Pharmacol* 2004; 44:293). **Пищевые до- бавки, содержащие экстракт чеснока,** снижают AUC саквинавира, а также его концентрации C_{max} и C_{min} приблизительно на 50% (*Clin Infect*

Dis 2002; 34:234). **Грейпфрутовый сок** повышает уровни саквинавира. **Другие препараты, повышающие активность изофермента CYP3A4** (фенобарбитал, фенитоин, невирапин, дексаметазон, карбамазепин) могут снижать уровень саквинавира; следует по возможности избегать таких комбинаций.

Таблица 5.50. Комбинированная терапия: Инвираза + второй ИП или ННИОТ

Препарат	AUC*	Режимы дозирования*
RTV	SQV ↑ в 20 раз, RTV — без изменений	SQV 1000 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 2 раза в сутки <i>или</i> SQV 400 мг 2 раза в сутки + RTV 400 мг 2 раза в сутки
IDV	IDV — без изменений, SQV ↑ в 4–7 раз	Недостаточно данных. Антагонизм <i>in vitro</i> .
FPV	FPV ↓ на 32%, SQV ↓ на 19%	Недостаточно данных. Не применять одновременно.
EFV	EFV ↓ на 12%, SQV ↓ на 62%	SQV 1000 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 2 раза в сутки + EFV 600 мг перед сном; SQV/RTV 400/400 мг 2 раза в сутки + EFV 600 мг перед сном
NVP	NVP без изменений, SQV ↓ на 25%	Возможно, назначить стандартную дозу NVP + SQV/RTV 400/400 мг 2 раза в сутки или 1000/100 мг 2 раза в сутки
NFV	NFV ↑ на 20%, SQV ↑ в 3–5 раз	<i>Фортоваза</i> 800 мг 3 раза в сутки или 1200 мг 2 раза в сутки + стандартная доза NFV. Режим дозирования комбинации NFV и INV не установлен.
LPV/r	SQV ↑ в 3–5 раз, LPV — без изменений	SQV 1000 мг 2 раза в сутки + LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки
ATV	ATV — влияет ритонавир; SQV ↑ на 60%	ATV 300 мг + SQV, 1600 мг + RTV 100 мг 1 раз в сутки. Возможно ATV/SQV/RTV 300/1500–2000/100 мг 1 раз в сутки
DRV	DRV ↓ на 26%; SQV — без изменений	Не применять одновременно.
TPV	SQV ↓ на 76%	Не применять одновременно.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. В экспериментах на крысах не было выявлено ни тератогенных, ни эмбриотоксических эффектов. Уровни саквинавира у беременных могут существенно различаться. Фармакокинетические данные указывают на целесообразность назначения режима приема SQV/r 800/100 мг 2 раза в сутки (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:430). Хотя публикации о применении *Инвиразы* во время беременности отсутствуют, нет оснований усомниться в том, что эта лекарственная форма будет столь же эффективна, как *Фортоваза*, но вместе с тем будет давать меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ. В клинических стандартах DHHS 2006 года предписано применять *Инвиразу*/г во время беременности в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки.

СЕРОСТИМ (Serostim) — см. Человеческий гормон роста (стр. 273)

СОМАТОТРОПИН (Somatropin) — см. Человеческий гормон роста (стр. 273)

СПОРАНОКС (Sporanox) — см. Итраконазол (стр. 285)

СТАВУДИН (Stavudine, d4T)

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

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: НИОТ

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** капсулы по 15, 20, 30 и 40 мг; раствор для приема внутрь, 1 мг/мл (флакон 200 мл)
- **Режимы дозирования:** пациентам, весящим >60 кг — 30–40 мг 2 раза в сутки;
<60 кг — 30 мг 2 раза в сутки.
- **СОЦ:** 394 долл. в месяц.

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: отсутствуют.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Таблица 5.51. Режимы дозирования ставудина при почечной недостаточности

Масса тела	Клиренс креатинина (мл/мин)			
	>50	26–50	10–25	Диализ
>60 кг	40 мг 2 раза в сутки	20 мг 2 раза в сутки	20 мг 1 раз в сутки	20 мг 1 раз в сутки
<60 кг	30 мг 2 раза в сутки	15 мг 2 раза в сутки	15 мг 1 раз в сутки	15 мг 1 раз в сутки

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации по режимам дозирования отсутствуют.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-272-4878

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Накоплен значительный опыт приема ставудина в комбинации с ламивудином и в комбинации с диданозином. По результатам клинического исследования **ACTG 384** комбинация EFV/AZT/ЗТС обладает более высокой эффективностью и меньшей токсичностью по сравнению с комбинацией EFV/ddI/d4T (см. таблицу 5.46) (*N Engl J Med* 2003; 349:2293). В исследовании **GS 903** сравнивалась эффективность ставудина и тенофовира у 600 пациентов, ранее не получавших АРТ, причем каждый препарат назначался в комбинации с ЗТС/EFV. Обе схемы сохраняли высокую эффективность через 3 года, но у получавших

ставудин чаще развивались нейропатия, гиперлипидемия и липодистрофия, чем у получавших тенофовир.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. За резистентность вируса к ставудину *in vivo* отвечают в основном МРАТ (например, 41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E), и эти мутации закрепляются на фоне приема ставудина. Мутации 44D и 118I повышают резистентность к зидовудину и ставудину в присутствии МРАТ (*J Infect Dis* 2002; 185:8998). Мутация M184V увеличивает чувствительность вируса не только к зидовудину, но и к ставудину. Мутации полирезистентности к нуклеозидам (комплекс Q151M и вставка T69) обеспечивают резистентность в том числе к ставудину. Иногда на фоне приема ставудина происходит закрепление мутации K65R, хотя она, по видимому, незначительно влияет на чувствительность вируса к ставудину.

Таблица 5.52. Сравнительные исследования ставудина и других АРВ препаратов у пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	N	Продолж. (неделя)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200 или <500 копий/мл
START 1 (<i>AIDS</i> 2000; 14:1591)	d4T/3TC/IDV	101	48	49%	52%
	AZT/3TC/IDV	103		47%	52%
CLASS (XV IAC 2004, тезисы Tu- PeB4544)	d4T/3TC/ABC	98	48	60%	80%
	FPV/r /3TC/ABC	96		59%	75%
	EFV/3TC/ABC	97		72%	81%
ACTG 384 (<i>N Engl J Med</i> 2003; 349:2293)	d4T/ddI/EFV	155	48		62%*
	d4T/ddI/NFV	155			63%
	AZT/3TC/EFV	155			89%*
	AZT/3TC/NFV	155			66%*
FTC 301A (<i>JAMA</i> 2004; 292:180)	FTC/ddI/EFV	286	48	78% [†]	81%
	d4T/ddI/EFV	285		59%	68%
GS 903 (<i>JAMA</i> 2004; 292:191)	TDF/3TC/EFV	299	48	76% [‡]	90%
	d4T/3TC/ EFV	301		80%	84%
AI 454-152 (<i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2002; 31:399)	d4T/ddI/NFV	258	48	33%	55%
	AZT/3TC/NFV	253		33%	56%

* Неэффективность терапии определялась как отсутствие снижения вирусной нагрузки через 24 неделю до уровня 2000 копий/мл или до уровня 200 копий/мл через 48 недель.

[†] Значимо выше, чем в группах сравнения ($p < 0,05$).

[‡] Комбинация TDF/3TC существенно менее токсична.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 86% независимо от приема пищи.
- $T_{1/2}$: (из сыворотки крови) 1 час. $T_{1/2}$ (из клетки): 3,5 часа.

- **Проникновение в ЦНС:** 30–40% (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 17:235) (соотношение СМЖ:плазма = 0,16–0,97).
- **Выведение:** с мочой — 50%.
- **Коррекция дозы при тяжелых заболеваниях печени:** определенных рекомендаций нет; с осторожностью назначать стандартную дозу.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Токсическое действие на митохондрии:** ставудин относится к препаратам с высоким риском развития побочных реакций, обусловленных нарушением функции митохондрий, включая лактацидоз и жировую дистрофию печени, периферическую нейропатию и липоатрофию. Большинство исследований показали, что лактацидоз чаще всего развивается на фоне приема ставудина, если сравнивать с другими НИОТ (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1931; *Lancet* 2000; 356:1423; *Ann Intern Med* 2000; 133:192). В 33 из 34 случаев лактацидоза, зарегистрированных в 2000 и 2001 годах, пациенты получали ставудин (*Clin Infect Dis* 2002; 31:838).
 - **Лактацидоз и жировая дистрофия печени.** Снижение величины отношения количества митохондриальной ДНК к ядерной ДНК в клетках служит признаком токсического действия препарата на митохондрии и часто наблюдается у пациентов, не имеющих клинических проявлений нарушения функции митохондрий (*Antiviral Ther* 2004; 9:47). Также относительно часто развивается гиперлактатемия; очень часто получают ошибочно завышенные результаты измерения уровня лактата вследствие нарушений, допускаемых на этапах забора крови на исследование, доставки крови в лабораторию и выполнения лабораторного анализа. Лактацидоз ± жировая дистрофия печени развивается в 1–14 случаях на 1000 пациенто-лет воздействия НИОТ (*AIDS* 2001; 15:717), чаще при применении аналогов тимидина (ставудина, диданозина, зидовудина), наиболее часто при применении ставудина. Очень важно суметь распознать лактацидоз, поскольку он может сохраняться несмотря на отмену ставудина, а также из-за отсутствия эффективного лечения и опасности летального исхода. У пациентов возникают тошнота, рвота, боли в животе, утомляемость, одышка и (или) потеря веса, обычно после 1–20 месяцев от начала приема препарата (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S96). Лабораторные исследования показывают повышенные уровни лактата в сыворотке (обычно >5 ммоль/л), иногда в сочетании с увеличенным анионным разрывом и повышенной активностью КФК, АЛТ и ЛДГ. Компьютерная томография, УЗИ или биопсия печени могут выявить признаки жировой дистрофии печени. Прием НИОТ в этой ситуации обычно прекращают. В легких случаях можно заменить ставудин на менее токсический для митохондрий НИОТ (например, абакавир, ламивудин, эмтрицитабин, тенофовир), при условии, что будет обеспечено постоянное наблюдение за состоянием пациента. Не следует применять комбинацию ставудина и диданозина, особенно во время беременности, когда риск лактацидоза увеличивается (**предостережение FDA в черной рамке**).
 - **Периферическая нейропатия:** частота составляет 5–15%, но в некоторых более ранних исследованиях она достигала 24%. Полагают, что в основе механизма развития нейропатии лежит истощение митохондриальной ДНК (*N Engl J Med* 2002; 346:811). Риск значительно возрастает при комбинировании ставудина с диданозином или дида-

нозином и гидроксимочевиной (*AIDS* 2000; 14:273). Периферическая нейропатия развивается обычно через 2–6 месяцев лечения и обычно проходит, если немедленно прекратить прием ставудина, хотя симптомы нейропатии, как правило, исчезают медленно. Периферическая нейропатия, обусловленная ВИЧ-инфекцией или терапией другими нуклеозидными аналогами (диданозином, зальцитабинем), служит противопоказанием к применению ставудина. Если необходимо возобновить прием ставудина после исчезновения нейропатии, то в некоторых руководствах содержится рекомендация снизить дозу до 30 мг 2 раза в сутки (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 851).

- **Синдром нервно-мышечной слабости при ВИЧ-инфекции.** Для синдрома восходящей двигательной слабости характерны разные изменения, включая прогрессирующую сенсомоторную полинейропатию с арефлексией и восходящую нервно-мышечную слабость. При проведении ЭМГ и гистологических исследований обнаруживаются патологические изменения нервов и (или) мышц. Из 69 случаев в 61 причиной предположительно был ставудин, и во многих случаях (36%) симптомы появились после прекращения приема ставудина. Обычно наблюдались повышенные уровни лактата (*AIDS* 2004; 18:1403). Слабость сопровождалась лактацидозом, и предполагается, что она является клиническим проявлением дисфункции митохондрий.
- **Липоатрофия и гиперлипидемия.** Прием ставудина может вызывать липоатрофию и гиперлипидемию (*Clin Infect Dis* 2006; 43:645). Липоатрофия представляет собой косметический дефект, который наиболее заметен в скуловой области (на щеках), на конечностях и ягодицах. После отмены ставудина липоатрофия сохраняется в течение длительного периода времени, хотя в некоторых исследованиях было зарегистрировано медленное, но заметное увеличение количества жировой клетчатки в скуловой области через несколько месяцев после отмены препарата (*AIDS* 2006; 20:243; *AIDS* 2004; 18:1029). На фоне приема ставудина происходят изменения липидного баланса, при этом наиболее значимо повышаются уровень триглицеридов и уровень холестерина ЛПНП (*JAMA* 2004; 292:191). После замены ставудина на другой НИОТ, например, тенофовир или абакавир, наблюдается тенденция к возвращению уровней липидов к норме (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:263; *AIDS* 2005; 19:15; *AIDS* 2006; 20:2043).
- **Другие клинические побочные эффекты:** жалобы отмечаются редко и включают головную боль, расстройство ЖКТ с диареей, изъязвление пищевода.
- **Макроцитоз** со средним корпускулярным объемом эритроцита >100 фл — противоречивые данные (*J Infect* 2000; 40:160).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАМОДЕЙСТВИЯ

- **НИОТ. Зидовудин:** фармакологический антагонизм, не применять одновременно. **Диданозин:** увеличение риска развития панкреатита, лактацидоза и периферической нейропатии.
- **Препараты, вызывающие периферическую нейропатию,** необходимо применять с осторожностью или не применять совсем: зальцитабин, диданозин, этионамид, этамбутол, изониазид, фенитоин, винкри-

стин, глутетимид, препараты золота, гидралазин, талидомид и пролонгированные формы метронидазола.

- **Метадон** уменьшает АУС ставудина на 24%, но такое снижение, как полагают, не столь значительно, чтобы потребовалась коррекция дозы; ставудин не влияет на уровни метадона (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:241).
- Одновременно с **рибавирином** применять с осторожностью.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. По данным Регистра случаев применения АРВ препаратов во время беременности, пороки развития наблюдались в 12 из 451 случая (2,7%); при этом общая частота возникновения пороков развития составляет 3,1% (по данным сайта www.apregistry.com на 1 сентября 2006 года). В клинических стандартах DHHS от 10 октября 2006 года (стр. 95) ставудин указан как препарат, используемый в качестве альтернативы AZT/ЗТС. Тем не менее, результаты исследований применения ставудина у беременных свидетельствуют о хорошей переносимости и благоприятной фармакокинетике препарата (*J Infect Dis* 2004; 190:2167). Беременным не следует назначать комбинацию ставудина и диданозина из-за высокого риска развития лактацидоза и жировой дистрофии печени (*Sex Trans Infect* 2002; 78:58) (**предостережение FDA в черной рамке**).

СТОКРИН (Stocrin) — см. Эфавиренз (стр. 224)

СУЛЬФАДИАЗИН (Sulfadiazine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 500 мг — 1,44 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетическое производное сульфамида, ингибирующее синтез фолиевой кислоты

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Токсоплазмоз:** начальная терапия: 1 г внутрь 4 раза в сутки (<65 кг) или 1,5 г внутрь 4 раза в сутки (>65 кг); поддерживающая терапия: 50% от начальной дозы.
- **Нокардиоз:** 1 г внутрь 4 раза в сутки в течение ≥6 месяцев.
- **Инфекции мочевыводящих путей:** 0,5–1 г внутрь 2–4 раза в сутки в течение 3–14 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >70%.
- $T_{1/2}$: 7–17 часов.
- **Выведение:** ацетилирование в печени; препарат выводится с мочой в неизменном виде и в виде метаболитов.
- **Проникновение в ЦНС:** 40–80% от уровней в сыворотке крови.
- **Уровни в сыворотке крови для системных инфекций:** целевой уровень 100–150 мкг/мл.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** клиренс креатинина >50 мл/мин — 0,5–1,5 г каждые 6 часов; клиренс креатинина 10–50

мл/мин — 0,5–1,5 г каждые 8–12 часов (половина дозы); клиренс креатинина <10 мл/мин — 0,5–1,5 г каждые 12–24 часа (треть дозы).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: реакция гиперчувствительности, проявляющаяся сыпью, лихорадкой, симптомами сывороточной болезни, крапивницей; интенсивность кристаллурии уменьшается при поддержании нормального объема мочи (≥ 1500 мл/сут) и щелочной реакции мочи — при почечной недостаточности применять осторожно; угнетение костного мозга — анемия, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия вследствие дефицита Г-6-ФД.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: снижение действия циклоспорина, дигоксина, усиление действия кумадина, пероральных гипергликемических средств, метотрексата и фенитоина. Осторожно использовать одновременно с рибавирином.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Конкурирует с билирубином за альбумин, что приводит к билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухе); не назначать на поздних сроках беременности и кормящим матерям.

СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ-ТРИМЕТОПРИМ (Sulfamethoxazole-Trimethoprim) —
см. Триметоприм-Сульфаметоксазол (стр. 385)

СУСТИВА (Sustiva) — см. Эфавиренз (стр. 224)

ТЕНОФОВИР ДИЗОПРОКСИЛА ФУМАРАТ (Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Viread* (Gilead Sciences). Комбинированный препарат с эмтрицитабином: *Трувада* (Gilead Sciences). Комбинированный препарат с эмтрицитабином и эфавирензом: *Амтрипла* (Gilead Sciences и Bristol-Myers Squibb).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ)

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-226-2056 (9:00–20:00 по восточному стандартному времени).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: тенофовир — таблетки 300 мг (1 таблетка 1 раз в сутки внутрь); TDF/FTC (*Трувада*) — таблетки 300/200 мг (1 таблетка 1 раз в сутки внутрь); EFV/TDF/FTC (*Амтрипла*) — таблетки 600/300/200 мг (1 таблетка внутрь 1 раз в сутки, принимать перед сном).

СОЦ: TDF — 553 долл. в месяц; TDF/FTC (*Трувада*) — 919 долл. в месяц; EFV/TDF/FTC (*Амтрипла*) — 1438 долл. в месяц.

ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПРИЕМА ПИЩИ: клинически значимого влияния нет, но жирная пища увеличивает всасываемость эфавиренза на 40%. Примечание: эфавиренз следует принимать натощак, чтобы не допустить возникновения высоких концентраций в крови; поэтому препарат *Амтрипла* тоже следует принимать натощак. Допустим прием во время еды, если это не влияет на переносимость препарата.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: см. таблицу 5.53.

Таблица 5.53. Коррекция дозы тенофовира при почечной недостаточности

Клиренс креатинина	TDF	TDF/FTC (Трувада)
≥50 мл/мин	300 мг 1 раз в сутки	1 таблетка 1 раз в сутки
30–49 мл/мин	300 мг с интервалом 48 часов	1 таблетка 1 раз в 48 часов
10–29 мл/мин	300 мг с интервалом 72–96 часов	Не рекомендуется
<10 мл/мин	Недостаточно данных; возможно, 300 мг 1 раз в неделю	Не рекомендуется
Гемодиализ	300 мг 1 раз в неделю	Не рекомендуется

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендации по режимам дозирования отсутствуют.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **GS-97-901:** медиана снижения вирусной нагрузки у ранее не получавших АРТ пациентов через 28 дней на фоне монотерапии тенофовиром в дозе 300 мг в сутки составила $1,2 \log_{10}$ копий/мл.
- **GS-98-902** — исследование токсических свойств препарата и определения оптимальной дозы; тенофовир в дозе 75, 150 и 300 мг добавляли к схеме лечения 189 пациентам, ранее получавшим АРТ, с вирусной нагрузкой 400–100 000 копий/мл. Через 48 недель у 54 пациентов, принимавших 300 мг/сут, вирусная нагрузка снизилась на $0,62 \log_{10}$ копий/мл.
- **GS 907:** плацебо-контролируемое клиническое исследование с участием пациентов с вирусной нагрузкой 400–100 000 копий/мл, которым к схеме лечения добавляли либо тенофовир в дозе 300 мг в сутки, либо плацебо. Через 24 недели в исследуемой группе ($n = 552$) среднее снижение вирусной нагрузки составило $0,61 \log_{10}$ копий/мл, а в группе, получавшей плацебо — $0,03 \log_{10}$ копий/мл.
- **GS 903:** рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для сравнения эффективности тенофовира и ставудина (оба препарата применялись в комбинации с ламивудином и эфавирензом) в лечении пациентов, ранее не получавших АРТ (JAMA 2004; 292:191). Согласно ИТТ-анализу данных (отсутствие данных = неудача), через 144 недели наблюдения вирусная нагрузка <50 копий/мл была у 73% пациентов в группе тенофовира и у 69% пациентов в группе ставудина ($p =$ не значимо) (JAMA 2004; 292:191). Доля выбывших участников была низкой, но у пациентов, получавших ставудин, были выше частота периферической нейропатии и липоатрофии, выше частота обнаружения мутации резистентности 18V, а также чаще были повышены измеренные натошак показатели уровня холестерина (общего и ЛПНП) и триглицеридов.
- **ESS 30009.** В пилотном исследовании с участием 340 пациентов, ранее не получавших АРВ препараты, проводилось сравнение схемы из трех НИОТ TDF/ABC/3TC со схемой EFV/ABC/3TC; исследование было остановлено через 12 недель из-за высокой частоты вирусологической неэффективности в группе, получавшей три НИОТ (49% по сравнению

с 5%; эти результаты были получены на основании анализа данных 194 пациентов, получавших терапию в рамках исследования не менее 8 недель). Тест на резистентность показал высокую частоту мутаций M184V (100%) и K65R (64%) у штаммов вирусов, выделенных из крови 36 пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на терапию (ICAAC 2003, Чикаго, тезисы 1722a).

- **GS 934.** 517 пациентов, ранее не получавших АРТ, были рандомизированы в группы, получавшие комбинированный препарат AZT/3TC + EFV и TDF/FTC + EFV. По данным, полученным через 48 недель, было установлено, что комбинация TDF/FTC статистически значимо превосходит комбинацию AZT/3TC по следующим параметрам: снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл (77% и 68% соответственно), средний прирост количества лимфоцитов CD4 (190 мкл⁻¹ и 171 мкл⁻¹ соответственно), меньший прирост уровня холестерина ЛПНП (13 мг/дл и 20 мг/дл соответственно), меньше потеря жировых отложений на конечностях, меньше частота обнаружения мутации резистентности M184V (2 и 9 пациентов соответственно) и меньше доля случаев досрочного прекращения терапии из-за побочных эффектов (4% и 9% соответственно) (*N Engl J Med* 2006; 354:251; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:535). Эти различия объяснялись главным образом более высокой долей случаев досрочного прекращения терапии из-за побочных эффектов в группе AZT/3TC (9% по сравнению с 4%), чаще всего из-за развития анемии. Через 96 недель у пациентов, получавших TDF/FTC, объем жировых отложений на конечностях был значительно больше, а частота обнаружения мутации резистентности M184V значительно меньше, чем у пациентов, получавших AZT/3TC (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:535).
- Комбинация трех НИОТ **TDF/ddl/3TC** также оказалась недостаточно эффективной, как показали результаты пилотного 24-недельного исследования с участием 24 ранее не получавших АРТ пациентов. Через 12 недель у 21 из 24 испытуемых не удалось достигнуть снижения вирусной нагрузки по меньшей мере на 0,2 log₁₀ копий/мл; у 95% пациентов у ВИЧ была обнаружена мутация M184V и у 50% пациентов — мутация K65R (XI CROI, 2004 г., тезисы 51).
- **Гепатит В.** Тенофовир активен в отношении вируса гепатита В, но его применение для лечения гепатита В не одобрено FDA. У ВИЧ-инфицированных пациентов с положительным результатом анализа на HBeAg включение тенофовира в схему терапии для лечения ВИЧ-инфекции приводило к снижению уровней ДНК вируса гепатита В на 4–5 log₁₀ копий/мл, в том числе у пациентов, у которых были штаммы ВГВ, резистентные к ламивудину (*AIDS* 2003; 17:F7; *J Infect Dis* 2003; 186:1844; *J Infect Dis* 2004; 189:1185; *Clin Infect Dis* 2004; 38[suppl2]:S98; *Clin Infect Dis* 2003; 37:1678; *J Infect Dis* 2004; 189:1185). Добавление в схему ламивудина не усиливает действие тенофовира против вируса гепатита В, но добавление тенофовира к ламивудину позволяет предотвратить развитие резистентности вируса гепатита В к ламивудину (*J Infect Dis* 2004; 189:1185). Эмтрицитабин также активен в отношении ВГВ, поэтому с практической точки зрения при лечении пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ целесообразно применять комбинированный препарат TDF/FTC.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Чувствительность к тенофовиру снижена у пациентов с тремя и более МРАТ (мутациями резистентности к аналогам тимидина), включающими мутации 41L и 210W. Чувствительность сохраняется

при других сочетаниях MPAT и повышается при наличии мутации 184V. На фоне приема TDF/ABC и TDF/ddI происходит закрепление мутации 65R, которая вызывает резистентность ко всем трем препаратам, а также к ЗТС и FTC (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1413). У штаммов вирусов, выделенных из крови 14 участников клинического исследования Gilead 903 с недостаточным вирусологическим ответом через 96 недель от начала терапии, не было выявлено мутации резистентности K65R. Вставка T69 вызывает значительную потерю чувствительности (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:992), однако чувствительность сохраняется при наличии комплекса Q151M. Частичная фенотипическая чувствительность может сохраняться несмотря на наличие мутации K65R, если присутствует также мутация M184V.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** от 25% (натощак) до 40% (во время еды); улучшается при приеме во время еды, особенно с высоким содержанием жира.
- $T_{1/2}$: 12–18 часов; период полувыведения из клетки — >60 часов.
- **Выведение:** почками путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Атазанавир:** AUC атазанавира снижается на 25%, а AUC тенофовира увеличивается на 28%; применять стандартные дозы тенофовира + ATV/r (300/100 мг) 1 раз в сутки.
- **Диданозин (EC):** AUC диданозина увеличивается на 50–60%, что теоретически увеличивает риск развития периферической нейропатии и панкреатита. Одновременно с тенофовиром диданозин следует назначать в низких дозах (например, пациентам весом >60 кг назначают *Видекс EC* 250 мг 1 раз в сутки; <60 кг — *Видекс EC* 200 мг 1 раз в сутки). С другой стороны, комбинация ddI/TDF, возможно, характеризуется низкой противовирусной активностью, на что указывает высокая частота неэффективности терапии при применении этой комбинации с добавлением эфавиренза или невирапина (*AIDS* 2005; 19:695; *Antivir Ther* 2005; 10:171; *AIDS* 2005; 19:213). В еще одной публикации сообщалось, что применение TDF/ddI в качестве базовой комбинации НИОТ приводит к достаточному вирусологическому, но слабому иммунологическому ответу (*AIDS* 2005; 19:569; *Clin Infect Dis* 2005; 41:901; *AIDS* 2005; 19:1107). Недостаточный прирост лимфоцитов CD4 объясняют неоптимальным подбором дозы диданозина при применении его в комбинации с тенофовиром (*AIDS* 2005; 19:1987).
- **Ганцикловир, валганцикловир, пробенецид и цидофовир** конкурируют с тенофовиром за активную секрецию канальцами почек, в результате чего повышается уровень тенофовира или одновременно применяемого лекарственного препарата; требуется осторожность в отношении возможных побочных эффектов. **Лопинавир:** при одновременном применении лопинавир повышает уровни тенофовира на 30%, но в клинических исследованиях это не приводило к усилению побочных эффектов или необходимости коррекции дозы. **Дарунавир:** концентрации и AUC тенофовира увеличивались в среднем на 20–25%. Применять в стандартных дозах, но при этом отслеживать проявления нефротоксического действия тенофовира.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Расстройства ЖКТ:** сообщалось о нечастых случаях расстройства ЖКТ. У получавших тенофовир пациентов, чаще, чем в группе плацебо, наблюдался метеоризм.
- **Нефротоксичность.** Применение тенофовира и близких к нему препаратов (адефовира и цидофовира) может вызывать нарушение функции почек, в том числе синдром Фанкони, для которого характерны гипофосфатемия, гипоурикемия, протеинурия, нормогликемическая глюкозурия; у некоторых больных развивается острая почечная недостаточность (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:269; *AIDS* 2004; 18:960; *Clin Infect Dis* 2003; 37:e174). На ранних стадиях течение может быть бессимптомным, либо сопровождаться миалгиями; в большинстве случаев симптомы исчезают при прекращении приема препарата (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:269). К факторам риска относятся низкая масса тела, наличие заболевания почек на момент начала терапии (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2733) и сопутствующий прием нефротоксических препаратов. У пациентов с исходно нормальной функцией почек крайне низкая частота развития нефротоксических побочных эффектов. Анализ данных 600 участников исследования GS 903, у которых расчетный показатель клиренса креатинина составлял >60 мл/мин, а уровень фосфора в сыворотке был не ниже 2,2 мг/дл, показал, что через 144 недели средние уровни креатинина и фосфора не отличались от исходных (*Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:743). По результатам другого исследования, только у 9 (0,9%) из 1058 получавших тенофовир пациентов было зарегистрировано повышение уровня сывороточного креатинина, которое нельзя было объяснить другими причинами, кроме побочного действия тенофовира (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1489). В еще одном исследовании было обнаружено снижение клиренса креатинина в некоторых клинических когортах (*Clin Infect Dis* 2005; 40:1194). В частности, при анализе базы данных клиники Мыра при больнице Джона Хопкинса (Johns Hopkins Moore Clinic database) было установлено, что у 344 получавших тенофовир пациентов через год от начала терапии клиренс креатинина снижался несколько в большей степени, чем у 314 пациентов контрольной группы, получавших другие НИОТ (снижение на 8 мл/мин и 4 мл/мин соответственно) (*Clin Infect Dis* 2005; 40:1194). На основании всего вышеизложенного можно сделать вывод о том, что тенофовир может оказывать нефротоксическое действие, однако нечасто и, как правило, не тяжелой степени. Тем не менее, сообщалось о случаях тяжелого лекарственного поражения почек, в том числе о случаях острой почечной недостаточности.

Для оценки функции почек (которую следует выполнять регулярно) необходимо определять клиренс креатинина, поскольку уровень креатинина в сыворотке крови — недостаточно чувствительный показатель. Формула Кокрофта-Голта для расчета клиренса креатинина для мужчин:

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

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

Режимы дозирования тенофовира при почечной недостаточности приведены выше, см. «Почечная недостаточность» (таблица 5.53).

Обследование на синдром Фанкони должно включать определение уровня фосфатов в сыворотке крови, уровня глюкозы в крови, уровня калия в сыворотке крови и уровня глюкозы в моче. В случае выраженного снижения клиренса креатинина или снижения содержания фосфатов в сыворотке крови до уровня $<1,0$ мг/дл, которые нельзя объяснить другими причинами, кроме побочного действия тенофовира, следует решить вопрос об отмене тенофовира.

- **Другие:** в контролируемых клинических исследованиях частота лабораторных и клинических побочных эффектов в группе тенофовира и группе, получавшей плацебо, была сопоставима.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. В экспериментах на макаках у новорожденных наблюдалась выраженная задержка внутриутробного развития и снижение пористости костной ткани (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:207). У детенышей макак наблюдалась деминерализация костной ткани (*AIDS* 2002; 16:1257). В связи с выявленными изменениями костной ткани, связанными с приемом препарата, и ограниченным опытом применения рекомендуется с осторожностью применять препарат во время беременности.

ТЕЛЗИР (Telzir) — см. Фосампренавир (стр. 258)

ТЕСТОСТЕРОН (Testosterone)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

- Тестостерона ципионат (различные производители генериков).
- Тестостерона энантат (различные производители генериков).
- Тестостеронового скротальный (наклеиваемый на кожу мошонки) пластырь (пластырь *Тестодерм*, Alza Pharmaceuticals).
- Тестостероновый нескротальный пластырь (*Андродерм*, Watson).
- Тестостероновый гель (*Андрогель*, Unimed, *Тестим*, Auxilium).
- *Тестим* — 1% гель
- Тестостерон в защечных (буккальных) таблетках (*Стриант*, Columbia Laboratories)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: ампулы по 100 и 200 мг/мл по 20,60 долл./200 мг.

- *Андродерм*, 24-часовой пластырь, по цене 3,14 долл. за 2,5 мг или 7,19 долл. за 5,0 мг;
- *Андрогель* упаковка 5 г — 7,78 долл.
- *Стриант*, защечные таблетки

ПОКАЗАНИЯ (только для мужчин, если не указано иное):

- **Гипогонадизм:** в норме уровень тестостерона у взрослых мужчин в 8 часов утра находится в пределах 300–1000 нг/дл, что соответствует точке максимума на суточной кривой. Проведенные ранее исследования выявили умеренный дефицит тестостерона (уровни тестостерона были немного ниже нижней границы нормы) у 45% больных СПИДом и

у 20–30% ВИЧ-инфицированных пациентов с другими стадиями ВИЧ-инфекции (*Am J Med* 1988; 84:611; *AIDS* 1994; 7:46; *J Clin Endocrinol* 1996; 81:4108). Кровь на анализ необходимо брать утром, измеряя уровень свободного (несвязанного) тестостерона (норма: 34–194 пг/мл). Заместительная терапия рекомендуется мужчинам с низкими или близкими к нижнему пределу нормы уровнями. Восстановление нормальных уровней тестостерона достигается при помощи в/м инъекций тестостерона энантата (200 мг каждые 2 недели), аппликаций пластыря *Андродерм* (5 мг ежедневно перед сном), аппликаций пластыря *Тестодерм ТТС* (трансдермальная терапевтическая система) (5 мг ежедневно утром), втирания *Андрогеля* или *Тестима* (5 г в сутки) или приема защитных таблеток *Стриант* (30 мг 2 раза в сутки). Клинические исследования эффективности заместительной терапии тестостероном ВИЧ-инфицированных мужчин с гипогонадизмом продемонстрировали значительное улучшение качества жизни с повышением либидо, снижением утомляемости и уменьшением депрессии (*Arch Gen Psych* 2000; 57:141). Назначение двойной физиологической дозы ВИЧ-инфицированным мужчинам с нормальной функцией гонад (200 мг каждую неделю) также способствовало улучшению их состояния, но необходимо помнить о токсичности при длительном приеме (*Ann Intern Med* 2000; 133:348).

- **Истощение:** тестостерон — анаболический стероид, который способен восстанавливать азотный баланс и тощую массу тела у истощенных пациентов (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 11:510; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 16:254; *Ann Intern Med* 1998; 129:18). Платцебо-контролируемое исследование, в котором участвовал 51 мужчина с гипогонадизмом и ВИЧ-кахексией, показало, что заместительная терапия тестостероном (тестостерона энантат, 300 мг в/м 1 раз в 3 недели) приводила к увеличению тощей массы тела в среднем на 2,6 кг через 6 месяцев (*Ann Intern Med* 1998; 129:18); при этом у пациентов, которые продолжали получать тестостерон уже в рамках открытого исследования еще в течение 6 месяцев, тощая масса тела продолжала увеличиваться (*Clin Infect Dis* 1999; 31:1240).
- **Липодистрофия:** тестостерон может уменьшать количество висцеральных жировых отложений и снижать уровень холестерина; однако исследования показывают минимальное влияние такой терапии на вес тела и мышечную массу (*J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1531), к тому же терапия тестостероном повышает риск снижения холестерина ЛПВП, оказывает токсическое действие на печень и может привести к развитию рака простаты (*Clin Infect Dis* 2002; 34:248).
- **Применение тестостерона для лечения истощения у женщин.** Следующие рекомендации основываются на единственной публикации (*Arch Intern Med* 2004; 164:897).
 - **Показания:** свободный тестостерон <3 пг/мл; вес <90% от идеального веса тела или потеря веса >10% от исходного.
 - **Лечение:** пластырь *ТТС* (2,5–5 мг/пластырь) 2 раза в неделю
 - **Результаты:** исследование показало небольшое увеличение мышечной массы, отсутствие значительного увеличения веса и значительных осложнений.

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

- **В/м:** 200–400 мг в/м каждые 2 недели. Может потребоваться индивидуальный подбор дозы и интервалов между введением препарата; многие специалисты назначают 100–200 мг в/м каждую неделю для самостоятельного введения, чтобы избежать падения уровня тестостерона на второй неделе; при истощении часто назначают 300–400 мг тестостерона каждые две недели, постепенно уменьшая дозу до 200 мг по мере восстановления веса, или комбинируют препарат с другими анаболическими стероидами. Для заместительной терапии назначают 100 мг в неделю (*Clin Infect Dis* 2003; 36:S73).
- **Трансдермальные терапевтические системы (ТТС).** Преимущества: препарат быстро всасывается, скорость его поступления в организм стабильна и легко контролируется, препарат не подвергается метаболизму при первом прохождении через печень, нет необходимости во внутримышечных инъекциях и, вероятно, при применении трансдермальных систем в меньшей степени происходит атрофия и сморщивание яичек. Разработано три вида трансдермальных систем: скротальный пластырь (*Тестодерм*), нескротальный пластырь (*Андродерм*) и гель для нанесения на кожу (*Андрогель*). Скротальные пластыри (*Тестодерм*) обеспечивают поступление в организм 4 или 6 мг тестостерона в сутки. Уровни тестостерона в сыворотке крови достигают пика за 3–8 часов. Через месяц нужно измерить утренний уровень тестостерона. Пластырь *Андродерм* включает резервуар с жидкостью, содержащей 12,2 мг тестостерона (высвобождается 2,5 мг тестостерона в сутки), или резервуар с жидкостью, содержащей 24,3 мг тестостерона (высвобождается 5 мг тестостерона в сутки). Обычно применяют систему, высвобождающую 5 мг тестостерона в сутки. *Андрогель* или *Тестим* втираются в кожу, начиная с дозы 5 мг 1 раз в сутки, и обладают тем важным преимуществом, что позволяя регулировать дозу в зависимости от уровней тестостерона в сыворотке крови.

ПРЕПАРАТ СТРОГОЙ ОТЧЕТНОСТИ: категория C(III) (См. стр. 159).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** плохое всасывание и быстрый метаболизм при приеме внутрь. Эфиры тестостерона для инъекций (ципионат и энантат тестостерона) медленно абсорбируются из мест в/м введения.
- **Выведение:** метаболизируются в печени до 17-кетостероидов, которые выделяются с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: андрогенные эффекты, в том числе акне, приливы, гинекомастия, повышение либидо, приапизм и отеки. Другие побочные явления включают увеличение частоты и длительности периодов апноэ во время сна, отложение солей, повышение гематокрита, возможно повышение риска развития саркомы Капоши; тестостерон способствует развитию рака грудной железы или простаты. У женщин возможна вирилизация с изменением тембра голоса, гирсутизмом и гипертрофией клитора. Андрогены могут вызывать холестатический гепатит. Пластыри могут вызывать местные реакции, особенно зуд; реже наблюдается появление волдырей, покраснения кожи или болей в месте аппликации пластыря.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: возможно усиление действия пероральных антикоагулянтов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X.

ТАЛИДОМИД (Thalidomide)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Таломид* (Celgene)

ФОРМА ВЫПУСКА И ЦЕНА: капсулы по 50, 100 и 200 мг; 144,65 долл. за капсулу 100 мг.

ПРИБОРЕНИЕ. Талидомид утвержден FDA для продвижения на рынке по программе ограниченного распространения под названием «Просветительская программа о талидомиде и соблюдении мер безопасности при его назначении» (STEPS). Программа направлена на полное устранение риска врожденных пороков развития при приеме талидомида. Проводится регистрация всех врачей, назначающих препарат, пациентов, которым этот препарат назначается, и фармацевтов, отпускающих его. Обязательны получение информированного согласия, тщательное консультирование, строгая отчетность, а также опросы пациентов. Талидомид могут назначать только врачи, зарегистрированные в STEPS. Для регистрации и получения необходимых бланков звоните по тел. 888-423-5436 (дополнительно нажать 1). **Требования для назначения препарата:** 1) согласие пациента на проведение консультирования, как указано в бланке информированного согласия; 2) заполнение пациентом бланка информированного согласия, одну копию которого необходимо отправлять в Бостонский Университет; 3) заполнение врачом контрольной анкеты. **Пациент регистрируется для участия в программе, если он:** 1) согласен использовать два надежных метода контрацепции; 2) регулярно проходит анализы на беременность (женщины); 3) использует латексные презервативы при половых контактах с женщинами (мужчины); 4) согласен участвовать в обязательном конфиденциальном анкетировании. **Аптеки для продажи талидомида должны зарегистрироваться, дав официальное согласие на:** 1) сбор и хранение форм информированного согласия; 2) регистрацию пациентов по телефону или факсу; 3) отпуск препарата в дозе, достаточной не более чем на 28 дней, и не позднее, чем через 7 дней после выдачи рецепта; 4) сверку с регистром пациентов при повторном отпуске препарата пациенту.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 888-423-5436 (дополнительно нажать 2)

МАРКИРОВКА FDA: утвержден для лечения умеренной и тяжелой узловой эритемы прокаженных (*erythema nodosum leprosum*).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ. Обычная доза составляет 50–200 мг/сут, чаще всего 100 мг/сут перед сном, чтобы уменьшить седативный побочный эффект. Обычно начинают с 100–200 мг/сут и постепенно снижают дозу до 50 мг/сут или назначают прием препарата через день (*J Infect Dis* 2001; 183:343). Дозы выше 200–300 мг/сут переносятся плохо (*N Eng J Med* 1997; 336:1487; *Clin Infect Dis* 1997; 24:1223).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Предполагаемый механизм действия при истощении (кахексии), обусловленной ВИЧ-инфекцией, состоит в снижении выработки ФНО-альфа (*J Exp Med* 1991; 173:699). Талидомид также

обладает множеством других противовоспалительных и иммуномодуляторных свойств (*Int J Dermatol* 1974; 13:20; *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:5974; *Mol Med* 1995; 1:384; *J Exp Med* 1993; 177:1675; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 13:1047).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- **Афтозные язвы.** В плацебо-контролируемом исследовании эффективности талидомида (200 мг/сут) при лечении пациентов с афтозными язвами полости рта ответ на терапию наблюдался у 16 из 29 пациентов (53%) в группе, получавшей талидомид, и у 2 из 28 (7%) в группе, получавшей плацебо (*N Engl J Med* 1997; 336:1489). В плацебо-контролируемом клиническом исследовании талидомида ACTG 251 участвовали 45 пациентов с афтозными язвами полости рта или пищевода. Начальная доза талидомида составила 200 мг/сут в течение 4 недель, затем пациентам, у которых наблюдалось клиническое улучшение, дозу снизили до 100 мг/сут, а тем, у кого улучшения не произошло — увеличили до 400 мг/сут. Среди 23 пациентов, получавших талидомид, у 14 (61%) уже через 4 недели была достигнута полная ремиссия, а в целом полная ремиссия или частичное улучшение состояния наблюдалось у 21 (91%) пациентов. В другом исследовании ACTG, включавшем пациентов с афтозными язвами пищевода, прием талидомида (200 мг/сут) в течение 4 недель привел к полному излечению 8 человек из 11 (73%) (*J Infect Dis* 1999; 180:61). Язвы обычно заживают через 7–28 дней. Стандартная доза при афтозных язвах составляет 100–200 мг/сут, с увеличением дозы до 400–600 мг/сут при отсутствии реакции на лечение; после полного заживления следует прекратить прием или принимать профилактическую дозу 50 мг/сут (*J Am Acad Dermatol* 1993; 28:271).
- **Истощение.** Два плацебо-контролируемых исследования и три открытых исследования показали, что прием талидомида (в суточной дозе 50–300 мг) на протяжении 2–12 недель сопровождался значимым увеличением веса. В наиболее крупном клиническом исследовании было обнаружено, что применение дозы 100 мг/сут в течение 8 недель приводило к приросту веса тела в среднем на 1,7 кг по сравнению с группой плацебо; половина прироста приходилась на тощую массу тела (*AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16:1345). Рекомендуется применять препарат в дозе 100 мг/сут, поскольку более высокие дозы не обеспечивают дополнительную прибавку веса, но усиливают побочные эффекты (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S74).

ФАРМАКОКИНЕТИКА (*Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2797)

- **Биодоступность:** хорошо всасывается.
- **T_{1/2}:** 6–8 часов. Пиковый уровень для дозы 200 мг составляет 1,7 мкг/мл; для подавления синтеза ФНО-альфа необходим уровень >4 мкг/мл (*Proc Natl Acad Soc USA* 1993; 90:5974; *J Exp Med* 1993; 177:1675; *J Acad Dermatol* 1996; 35:969). Содержится ли талидомид в сперме, неизвестно.
- **Выведение:** механизмы, не связанные с почками, в первую очередь — неферментативный гидролиз в плазме до множественных метаболитов. Рекомендаций по изменению дозы препарата при нарушениях работы печени или почек нет.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Тератогенные эффекты:** особое беспокойство вызывает прием препарата беременными по причине чрезвычайно высокого риска врожденных пороков развития у плода, в том числе отсутствия или аномалий развития конечностей; расщелины губы и неба; отсутствия ушей; пороков развития сердца, почек и гениталий, а также других тяжелых пороков развития (*Nat Med* 1997; 3:8). Наибольший риск представляет прием препарата через 35–50 дней после последнего менструального цикла, когда даже однократный прием талидомида приводит к тяжелым порокам развития конечностей плода у большинства пациентов (*J Am Acad Dermatol* 1996; 35:969). *Принципиально важно*, чтобы женщины детородного возраста не получали талидомид, если они не применяют надежный двойной метод контрацепции (оральные контрацептивы в сочетании с барьерными методами). Поскольку талидомид, возможно, проникает в сперму, мужчинам рекомендуется пользоваться презервативами. По отчетам фармацевтической компании, с января 2001 года курс лечения талидомидом прошли 26 968 пациентов, но не отмечено ни одного случая беременности во время приема талидомида. Было несколько случаев зачатия ребенка мужчинами после приема талидомида, но ни в одном из случаев не наблюдалось врожденных пороков развития.
- **Дозозависимые побочные реакции:** тератогенный эффект препарата проявляется даже после приема одной дозы препарата. Нейропатия, сыпь, запор, нейтропения, седативный эффект — частые дозозависимые побочные реакции, наблюдаемые у 50% больных СПИДом, они встречаются чаще при низком количестве лимфоцитов CD4 (*Clin Infect Dis* 1997; 24:1223; *J Infect Dis* 2002; 185:1359).
- **Сонливость:** наиболее распространенный побочный эффект — седативный, ради которого препарат создавался и был впервые выпущен на рынок. Принимать перед сном и снизить дозу для уменьшения побочных реакций. Возможна утренняя сонливость или «похмелье».
- **Сыпь:** обычно зудящая, эритематозная, в виде отдельных пятен на туловище, спине и проксимальных отделах конечностей. Сообщалось о случаях токсического эпидермального некролиза и синдрома Стивенса–Джонсона. Повторный прием талидомида после эритематозной сыпи приводил к тяжелой реакции гиперчувствительности, поэтому должен осуществляться с крайней осторожностью.
- **Нейропатия:** дозозависимые парестезии и (или) боль в конечностях, особенно при приеме препарата в высоких дозах или в течение длительного времени. Это осложнение может быть как обратимым, так и необратимым; неизвестно, повышается ли риск при диабете, алкоголизме или приеме нейротоксических препаратов, включая дидазанозин, ставудин или зальцитабин. Симптомы могут начать проявляться после прекращения приема препарата. Нейропатия является противопоказанием к приему препарата, всем пациентам необходимо регулярно проводить неврологический осмотр.
- **ВИЧ:** талидомид может вызывать незначительное повышение уровня РНК ВИЧ в плазме ($0,4 \log_{10}$ копий/мл) (*N Engl J Med* 1997; 336:1487).
- **Нейтропения:** прекратить прием талидомида при общем числе нейтрофилов $<750 \text{ мкл}^{-1}$ при отсутствии других причин.
- **Запоры:** частая побочная реакция; использовать слабительные, молочно магнезии, принимать достаточное количество жидкости и т.д.

- **Менее частые побочные явления включают** головокружение, изменения настроения, брадикардию, тахикардию, горький привкус во рту, головную боль, тошноту, зуд, сухость во рту, сухость кожи, артериальную гипотензию.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: наибольшие опасения вызывает применение препарата у женщин детородного возраста, которые одновременно получают препараты, влияющие на эффективность противозачаточных средств, такие как рифамицины и, возможно, ИП и ННИОТ. Одновременное применение лекарственных средств, вызывающих побочный седативный эффект или периферическую нейропатию, может усилить частоту и тяжесть этих побочных эффектов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: Категория X (противопоказан).

ЗТС — см. Ламивудин (стр. 291)

ТИПРАНАВИР (Tiplranavir, TPV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Аптеус* (Boehringer Ingelheim)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 250 мг по 9,31 долл. за капсулу; 1117,50 долл. в месяц.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-556-8317; http://us.boehringer-ingelheim.com/about/philanthropy/Patient_Assistance_Program.html

СТАНДАРТНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: TPV/r, 500/200 мг 2 раза в сутки во время еды.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: капсулы типранавира можно хранить при комнатной температуре (до 25°C или 77°F) не более 60 дней. В холодильнике капсулы можно хранить до истечения срока годности.

ПРЕИМУЩЕСТВА. 1) Активен в отношении большинства штаммов ВИЧ, резистентных к ИП; 2) установлена эффективность препарата в составе схем спасения

НЕДОСТАТКИ. 1) Характерные побочные эффекты препаратов класса ИП, включая непереносимость со стороны ЖКТ, повышение активности трансаминаз и гиперлипидемию; 2) снижение эффективности при наличии у вируса полирезистентности к ИП (см. «Резистентность»); 3) многочисленные лекарственные взаимодействия и невозможность комбинирования с другими ИП; 4) необходимость добавления ритонавира в дозе 400 мг/сут для усиления; 5) более высокая частота развития лекарственного гепатита и гиперлипидемии по сравнению с другими ИП; 6) предостережение в черной рамке о наличии риска внутричерепного кровоизлияния и печеночной недостаточности; 7) режим приема 2 раза в сутки.

ПОКАЗАНИЯ. Препарат показан пациентам, уже получавшим несколько схем АРТ, у которых установлена полирезистентность вируса к ИП с сохранением чувствительности к типранавиру. Типранавир необходимо усиливать ритонавиром; было показано, что он наиболее эффективен в

комбинации с энфувиртидом (T20) у пациентов, ранее не получавших энфувиртид.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **RESIST-1 и RESIST-2.** В этих клинических исследованиях III фазы участвовали пациенты, у которых были неэффективны по крайней мере 2 схемы на основе ИП, вирусная нагрузка превышала 1000 копий/мл и у ВИЧ была по крайней мере одна основная (большая) мутация резистентности к ИП, причем не более двух мутаций в кодонах 33, 82, 84 и 90. Исследование RESIST-1 проводилось среди 620 испытуемых из США, Канады и Австралии; в исследовании RESIST-2 были обработаны данные 539 испытуемых из Европы и Южной Америки. Участники были рандомизированы на группы получающих TPV/r или одну из 4 альтернативных схем на основе усиленного ИП: LPV/r, IDV/r, SQV/r или APV/r (*Lancet* 2006;368:466). У 1159 участников медиана исходной вирусной нагрузки составила $4,8 \log_{10}$ копий/мл, а медиана количества лимфоцитов CD4 — 155 мкл^{-1} . В среднем у каждого участника у ВИЧ было обнаружено 10 мутаций резистентности к ИП. Участники из контрольной группы, у которых не было ответа на терапию, имели возможность перейти в исследование TPV/r 1182.17. Базовая нуклеозидная комбинация (2 НИОТ) подбиралась индивидуально. Результаты приведены в таблицах 5.54a и 5.54b. Частота вирусологического ответа зависела от включения в схему лечения энфувиртида, величины минимальной концентрации типранавира в крови, результатов фенотипического исследования чувствительности вируса к типранавиру до начала терапии, а также количеством «баллов резистентности к TPV», которое определялось как число мутаций резистентности к ИП из следующего списка: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D, 84V. Показатели вирусологического ответа в зависимости от этих факторов приведены в таблице 5.54с.

Таблица 5.54a. RESIST-1 и RESIST-2: результаты через 48 недель (*Lancet* 2006; 368:466)

	TPV/r n = 749	ИПС/r* n = 737
Исходные показатели[†]		
Вирусная нагрузка ($\log_{10}$ копий/мл) (средняя)	4,7	4,7
Кол-во лимфоцитов CD4 (среднее)	196	195
Кол-во мутаций резистентности к ИП (медиана)	10	10
Кол-во АРВ препаратов, которые пациент получал раньше (медиана)	12	12
Результаты через 48 недель		
Кол-во пациентов, продолжавших участие в исследовании через 48 недель	541 (73%)	230 (31%) [‡]
Вирусная нагрузка <400 копий/мл	30,4%	13,8% [‡]
с энфувиртидом	43%	19% [‡]
без энфувиртида	27%	13% [‡]
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	23%	10% [‡]
Снижение вирусной нагрузки ($\log_{10}$ копий/мл) на фоне терапии с энфувиртидом	-1,14	-0,54
Прирост кол-ва лимфоцитов CD4	+48 мкл ⁻¹	+21 мкл ^{-1‡}
Кол-во случаев прекращения терапии из-за побочных эффектов (на 100 пациенто-лет терапии)	12,4	10,6
Кол-во случаев побочных эффектов 3–4 степени на 100 пациенто-лет терапии**	64	64

* ИПС – ингибитор протеазы в группе сравнения: LPV/r, IDV/r, SQV/r or APV/r

[†] Все результаты представляют собой средние величины, если не указано иное.[‡] $p < 0,0001$

** На фоне терапии TPV наблюдалось значительно больше случаев повышения уровня триглицеридов (31% и 23% соответственно) и активности АЛТ (10% и 3% соответственно), соответствующих 3–4 степени тяжести.

Таблица 5.54b. RESIST-1 и RESIST-2: результаты через 96 недель

	TPV/r	ИПС/r
Вирусная нагрузка <400 копий/мл	26,9%	10,9%
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	20,4%	9,1%
с энфувиртидом	35%	14%

Источник: VIII Международный конгресс по медикаментозной терапии ВИЧ-инфекции, Глазго, 2006 г., тезисы P23

Таблица 5.54с. RESIST-1 и RESIST-2: частота вирусологического ответа в зависимости от различных факторов

		Снижение вирусной нагрузки (log ₁₀ копий/мл)
Количество баллов резистентности к TPV (6 мес)	0–1 мутация	–2,10
	2–3 мутации	–0,89
	4–7 мутаций	–0,46
	8–9 мутаций	–0,08
Исходный фенотип (48 недель)	IC ₅₀ (увеличение в 0–3 раза)	–1,02
	IC ₉₀ (увеличение в более чем в 3–10 раз)	–0,27
Энфувиртид (48 недель)	С энфувиртидом	–1,67
	Без энфувиртида	–0,98

Источник: Lancet 2006; 368:466 и листок-вкладыш в упаковку (от 15 ноября 2006 г.)

- **VI 1182.52.** В этом исследовании по подбору дозы участвовали 216 пациентов, у которых были неэффективны по крайней мере 2 схемы на основе ИП (CROI 2003 г., тезисы 596). Исследование показало, что при наличии по крайней мере трех из 4 мутаций резистентности к ингибиторам протеазы (МРИП) — мутаций гена *Pro* в кодонах 33, 82, 84 и 90 — ответ на терапию снижается. Этим объясняется ограничение в ≤2 МРИП в качестве критерия включения в исследования RESIST.
- **VI 1182.51.** Это исследование было начато одновременно с исследованиями RESIST, но критерием включения было наличие 3 или 4 МРИП. Пациенты были рандомизированы в группы TPV/r (*n* = 61), LPV/r (*n* = 79), APV/r (*n* = 76) и SQV/r (*n* = 75). Через 14 дней TPV/r был добавлен к схемам лечения пациентов из трех других групп. У пациентов, получающих TPV/r, медиана снижения вирусной нагрузки составила 1,2 log₁₀ копий/мл, в каждой из остальных групп — <0,4 log₁₀ копий/мл; добавление TPV/r к схемам лечения привело к резкому падению вирусной нагрузки, и медиана общего снижения вирусной нагрузки через 4 недели терапии составила 1,2 log₁₀ копий/мл. Указанное снижение вирусной нагрузки не было устойчивым, что указывает на необходимость добавления дополнительных препаратов, сохраняющих активность. Фармакокинетические исследования схемы, включающей два ИП с усилением ритонавиром, показали, что типранавир снижает C_{min} другого ИП на 55–81%, предположительно из-за индукции системы цитохрома P450. Поэтому применять схемы АРТ, включающие 2 ИП, усиленные ритонавиром, один из которых типранавир, не рекомендуется.
- **Сравнение TPV/r и LPV/r.** Был проведен анализ по подгруппам данных исследования RESIST-1, в котором сравнивались результаты терапии через 24 недели у пациентов, рандомизированных в подгруппы TPV/r и LPV/r. Ответ на терапию был значительно лучше в группе TPV/r по таким показателям, как снижение вирусной нагрузки не менее чем на 1 log₁₀ копий/мл (40% по сравнению с 21%), доля испытуемых с вирусной нагрузкой <400 копий/мл (34% по сравнению с 25%) и среднее изменение количества лимфоцитов CD4 (+31 мкл⁻¹ по сравнению с +6 мкл⁻¹) (XII CROI, 2005 г., тезисы 560). В обеих группах вирусологический ответ был лучше при добавлении в схему энфувиртида: через 24 недели терапии снижение вирусной нагрузки более чем на 1 log₁₀ копий/мл

наблюдалось у 58% из 293 пациентов, получавших TPV/г и энфувиртид, и у 26% из 290 пациентов, получавших LPV/г и энфувиртид.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Мутации 30N, 50V и 88D обеспечивают гиперчувствительность к типранавиру (*HIV Clin Trials* 2004; 5:371; *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2005; 3:9). К мутациям, которые играют роль в формировании резистентности, относятся 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 56E, 69K, 74P, 82L/T, 83D, 84V (III Конференция IAS, Рио-де-Жанейро, 2005 г., тезисы WeOa 0205). Наилучший ответ на терапию наблюдается при наличии не более одной мутации резистентности к TPV. При наличии 2–7 мутаций наблюдается умеренный ответ на терапию, а если мутаций больше 8, то ответ на терапию минимален. Нижнее* и верхнее** клинические пороговые значения резистентности ВИЧ к типранавиру для методов *PhenoSense* и *PhenoSense GT* — двукратное и восьмикратное увеличение концентраций IC₅₀ соответственно. Для методики *VicoTYPE* пороговые значения составляют 1,2 и 5,4 соответственно.

* Нижнее клиническое пороговое значение — такое увеличение IC₅₀ относительно IC₅₀ для вируса дикого типа, при котором наблюдается неполный вирусологический ответ (резистентность низкого уровня). — *Прим. пер.*

** Верхнее клиническое пороговое значение — такое увеличение IC₅₀ относительно IC₅₀ для вируса дикого типа, при котором вирусологический ответ минимален или отсутствует (резистентность высокого уровня). — *Прим. пер.*

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность.** При приеме внутрь биодоступность существенно увеличивается, если принимать препарат с пищей с высоким содержанием жиров. При одновременном применении с ритонавиром концентрации типранавира повышаются в 29 раз; типранавир рекомендуется всегда назначать с ритонавиром.
- **T_{1/2}:** 6 часов.
- **Выведение:** большая часть типранавира выводится с калом; 5% выводится с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется.
- **Коррекция дозы при печеночной недостаточности:** не определена. Заболевание печени умеренной и тяжелой степени (класс В или С по классификации Чайлда-Пью) служит противопоказанием к применению TPV/г.
 - TPV является субстратом для изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. TPV/г ингибирует CYP3A4 и является сильным индуктором Р-гликопротеина.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Ритонавир:** ритонавир в дозе 200 мг 2 раза в сутки увеличивает уровень типранавира в 29 раз; усиление ритонавиром необходимо для достижения терапевтических концентраций типранавира.
- **НИОТ:** необходимо принимать не менее чем за 4 часа до или через 4 часа после приема диданозина, в том числе при приеме диданозина в кишечнорастворимых капсулах. Концентрации зидовудина и абакавира снижаются на 40–50%; режимы дозирования не определены; рекомендуется применять другие препараты (информация из листка-вкладыша в упаковку). Не вступает в клинически значимые взаимодействия с ламивудином, ставудином и тенофовиром.

- **ННИОТ:** не вступает в клинически значимые взаимодействия с эфавирензом и невирапином.
- **ИП:** исследования комбинаций ИП с TPV/г показали, что препарат индуцирует систему цитохрома P450 и Р-гликопротеин, что приводит к снижению минимальных уровней лопинавира, ампренавира, атазанавира и саквинавира на 50–80%. Поэтому эти ИП не следует применять вместе с типранавиром. Данные об одновременном применении типранавира с нелфинавиром, индинавиром или дарунавиром отсутствуют, но предполагается, что характер лекарственных взаимодействий будет аналогичным.
- **Препараты, одновременное применение которых с типранавиром противопоказано:** антиаритмические препараты (**амиодарон, бепридил, флекаинид, пропафенон, хинидин**), **флутиказон**, производные алкалоидов спорыньи, **ловастатин, симвастатин, пимозид, триазолам, мидазолам**, препараты зверобоя, **астемизол, терфенадин, цизаприд, сертиндол**.
- **Другие препараты.** **Алпразолам:** уровни алпразолама увеличиваются; лучше назначить лоразепам, темазепам, оксазепам. **Антациды:** AUC типранавира снижается на 25–30%; принимать по крайней мере за 2 часа до или через 2 часа после приема типранавира. **Аторвастатин:** AUC аторвастатина увеличивается в 9 раз; применять с осторожностью, начинать с минимальной дозы и, по возможности, не назначать высоких доз (>40 мг/сут), либо назначить розувастатин или правастатин. **Бензодиазепины:** не назначать клоразепат, эстазолам, флуразепам; можно назначить лоразепам, оксазепам или темазепам. **Блокаторы кальциевых каналов:** возможно увеличение концентраций блокаторов кальциевых каналов; необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациента. **Карбамазепин:** рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты, ламотриджина, леветирацетама или топирамата. **Кларитромицин:** увеличение концентраций типранавира и кларитромицина; при нормальной функции почек коррекция доз не требуется; снизить дозу кларитромицина на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин и на 50% при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин. **Кортикостероиды (дексаметазон):** возможно снижение концентраций TPV; применять с осторожностью. **Циклоспорин:** увеличение концентраций циклоспорина; отслеживать уровни препарата. **Диданозин ЕС:** принимать TPV и ddl ЕС с двухчасовым интервалом. **Дезипрамин:** увеличение концентраций дезипрамина; снизить дозу дезипрамина и обеспечить наблюдение. **Дисульфирам и метронидазол:** капсулы TPV содержат 76% алкоголя, поэтому возможны дисульфирам-подобные реакции. **Этинилэстрадиол:** AUC гормона уменьшается; применять другой метод контрацепции. **Флутиказон (Флоназа):** возможно повышение концентраций стероидного гормона; не применять одновременно. **Флекаинид:** повышение концентраций флекаинида; не применять одновременно или отслеживать концентрации препарата (терапевтический мониторинг). **Флуконазол:** AUC типранавира увеличивается на 56%; не назначать флуконазол в дозе >200 мг/сут; отслеживать показатели функции печени. **Галофантрин, лумефантрин:** одновременное применение не рекомендуется; риск возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». **Итраконазол и кетоконазол:** увеличение концентраций азолов; рассмотреть возможность применения флуконазола. **Меперидин:** снижение уровней меперидина и увеличение уровней его метаболита нормеперидина, который может вызывать судорожные припадки. **Метадон:** возможно, дозу метадона потре-

буется увеличить. **Нифедипин:** увеличение уровней нифедипина; не применять одновременно. **Паклитаксел:** возможно повышение уровней паклитаксела; необходимо тщательное наблюдение. **Фенобарбитал:** возможно снижение уровней TPV и повышение или снижение уровней фенобарбитала; рассмотреть возможность применения вальпроевой кислоты, ламотриджина, леветирацетама или топирамата. **Фенитоин:** то же, что и для фенобарбитала. **Рифампицин:** снижение уровней TPV; не применять одновременно. **Рифабутин:** уровни рифабутина увеличиваются в 2,9 раза; применять рифабутин в дозе 150 г через день или 3 раза в неделю. **Силденафил:** увеличение уровней силденафила; не принимать более 25 мг/48 часов. **Такролимус:** увеличение уровней такролимуса; дозу такролимуса следует уменьшить. **Тадалафил:** ≤ 10 мг с интервалом 72 часа. **Теофиллин:** увеличение уровней теофиллина; рассмотреть возможность терапевтического мониторинга. **Варденафил:** увеличение уровней варденафила; не принимать более 2,5 мг с интервалом 72 часа (при применении TPV/r). **Вориконазол:** возможно снижение уровней вориконазола и повышение уровней TPV; не применять одновременно (заменить на амфотерицин или каспофунгин) или тщательно отслеживать концентрации препарата (терапевтический мониторинг).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. За исключением повышенной частоты развития лекарственного гепатита и гиперлипидемии, профиль побочных эффектов типранавира не отличается от профиля побочных эффектов других ИП. Наиболее частыми побочными эффектами являются непереносимость со стороны ЖКТ, головная боль, гипертриглицеридемия, сыпь, повышенная утомляемость и повышение активности трансаминаз (у 8% пациентов — 3–4 степени тяжести). Сообщалось о случаях **симптоматического лекарственного гепатита**, в том числе с развитием печеночной недостаточности и летальным исходом. Гепатотоксические эффекты чаще развиваются у пациентов с вирусными гепатитами В и С. Вопрос о том, следует ли отменять типранавир при повышении активности трансаминаз до уровней, соответствующих 3–4 степени тяжести, остается открытым. **Непереносимость со стороны ЖКТ** проявляется тошнотой (5%) и диареей (4–10%). Реже возникают повышенная утомляемость, головная боль и боль в животе. **Сыпь** чаще развивается у женщин (13% и 8% соответственно). **Гиперлипидемия:** часто происходит повышение уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов (повышение концентрации триглицеридов до уровня, соответствующего 3–4 степени тяжести, наблюдалось у 31% получавших TPV/r участников исследования RESIST; в контрольной группе — у 23%); необходимо регулярно определять уровни липидов в сыворотке крови. **Внутричерепное кровоизлияние:** сообщалось о случаях внутричерепных кровоизлияний, в том числе с летальным исходом, однако связь с нарушениями свертываемости крови не прослеживалась. В большинстве случаев у пациентов были факторы риска, в том числе недавнее нейрохирургическое вмешательство или травма головы.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ FDA В ЧЕРНОЙ РАМКЕ: Компания Boehringer Ingelheim сообщила о 13 случаях развития внутричерепных кровоизлияний, из которых 8 случаев закончились летальным исходом среди 6840 пациентов, получавших типранавир. Исследования *in vitro* выявили ингибирование агрегации тромбоцитов. При наличии риска кровотечения или кровоизлияния применять с осторожностью. Этот препарат также вызывал печеночную недостаточность, в том числе с летальным исходом.

ТРАЗОДОН (Trazodone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Дезирел* (Bristol-Myers Squibb) или генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 50 мг — 0,56 долл., 100 мг — 0,70 долл., 150 мг — 1,46 долл., 300 мг — 6,28 долл. за таблетку

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нетрициклический антидепрессант (см. таблицу 7.18, стр. 534).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Депрессия**, особенно сопровождающаяся тревогой и бессонницей: 400–600 мг/сут перед сном. При бессоннице назначают 50–150 мг перед сном. Дозу повышают на 50 мг каждые 3–4 дня до максимальной суточной дозы 400 мг для амбулаторных пациентов, и до 600 мг — для стационарных больных.
- **Бессонница:** 25–150 мг ежедневно перед сном.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90%, улучшается при приеме во время еды.
- **T_{1/2}:** 6 часов.
- **Выведение:** метаболизируется в печени и выводится с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ зависят от дозы и продолжительности приема, обычно наблюдаются при приеме более 300 мг/сут; интенсивность побочных реакций может уменьшаться при продолжении приема, снижении дозы или смене режима приема.

- **Основные побочные реакции:** Седативный эффект в 15–20% случаев; ортостатическая гипотензия (5%); нервозность; повышенная утомляемость; головокружение; тошнота; рвота; антихолинергические эффекты (сухость во рту, нечеткость зрения, запоры, задержка мочи). Редко — приапизм (1/6000); возбуждение; побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы; антихолинергические побочные явления встречаются реже и менее выражены, чем при приеме трициклических антидепрессантов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: LPV/r и RTV повышают концентрации trazodone. При одновременном применении с trazodone возможно повышение уровней фенитоина и дигоксина; алкоголь и препараты, угнетающие ЦНС, усиливают седативные побочные реакции trazodone.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (Tricyclic antidepressants) — см. также Нортриптилин (стр. 326)

Трициклические антидепрессанты улучшают настроение, повышают физическую активность, улучшают аппетит и сон и уменьшают проявления ипохондрии у большинства пациентов с большим депрессивным расстройством.

ПОКАЗАНИЯ

- **Психические расстройства:** большое депрессивное расстройство — улучшение наблюдается у 60–70% пациентов. В небольших дозах часто применяются при расстройствах адаптации, включая депрессию и тревогу. Стандартные терапевтические дозы для лечения депрессии: 50–150 мг (принимать перед сном) для нортриптилина (*Ламелора*) и 100–300 мг (принимать перед сном) для амитриптилина (*Элавила*).
- **Периферическая нейропатия:** контролируемые клинические исследования не выявили преимуществ при лечении периферической нейропатии у больных СПИДом, но есть обширный клинический опыт применения этих препаратов для лечения диабетической нейропатии с хорошими результатами. Выбор препарата зависит от времени проявления симптомов (*JAMA* 1998; 280:1590). Ночные боли: амитриптилин (седативный) 25 мг перед сном. Дневные боли: нортриптилин (у которого меньше выражены седативное и антихолинергическое действие) 25 мг перед сном. Некоторые специалисты считают необходимым проводить терапевтический мониторинг препаратов всем пациентам при лечении депрессии, однако на лечение периферической нейропатии эта рекомендация не распространяется.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: начальный курс лечения депрессии продолжается 4–8 недель; этот период времени необходим для проявления лечебного эффекта. Начальную дозу препарата следует принимать перед сном, особенно при ярко выраженной бессоннице или при нежелательном седативном побочном эффекте. Часто клиницисты назначают неоправданно большую начальную дозу препарата, в результате чего развиваются выраженные антихолинергические побочные реакции или избыточный седативный эффект. Дозу следует повышать каждые 3–4 дня, в зависимости от переносимости и выраженности лечебного эффекта. Лечение большого депрессивного расстройства обычно продолжается еще в течение 4–5 месяцев после наступления реакции на лечение. Пациентам с множественными рецидивами может потребоваться длительное лечение.

УРОВНИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ. Установлена зависимость выраженности антидепрессивного лечебного эффекта от уровня нортриптилина в сыворотке крови. Отслеживание уровней лекарственных веществ в сыворотке крови (терапевтический мониторинг) позволяет подобрать оптимальную дозу препарата. Уровень нортриптилина в сыворотке крови должен быть в пределах 70–125 нг/дл.

ФАРМАКОКИНЕТИКА: хорошо всасываются, интенсивно метаболизируются, длительный период полувыведения, подбирать дозу на основании уровня препарата в сыворотке крови.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: антихолинергические побочные реакции (сухость во рту, головокружение, нечеткость зрения, запоры, тахикардия, задержка мочеиспускания, седативный эффект), сексуальные дисфункции, ортостатическая гипотензия, прибавка веса тела.

МЕНЕЕ ЧАСТЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: мании, гипомании, аллергические кожные реакции, угнетение костного мозга, припадки, поздняя дискинезия, тремор, дизартрия, тревога, бессонница, болезнь Паркинсона, гипонатриемия; нарушения сердечного ритма и проводимости (наиболее часто тяжелые побочные реакции наблюдаются при передозировке препаратов).

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: нарушения сердечной проводимости, заболевания предстательной железы (с гипертрофией простаты), закрытоугольная глаукома.

ТРИМЕТОПРИМ (Trimethoprim)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 100 мг — 1,22 долл.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Пневмоцистная пневмония:** назначают в комбинации с сульфаметоксазолом (препарат ТМП-СМК) или с дапсоном: 5 мг/кг внутрь 3 раза в сутки (обычно 300 мг 3–4 раза в сутки) в течение 21 дня.
- **Инфекции мочевыводящих путей:** 100 мг внутрь 2 раза в сутки или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3–14 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90%.
- $T_{1/2}$: 9–11 часов
- **Выведение:** с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** клиренс креатинина >30 мл/мин — полная доза; 10–30 мл/мин — от половины до двух третей дозы; <10 мл/мин — от трети до половины дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: обычно хорошо переносится; наиболее частые побочные реакции — зуд и кожная сыпь; расстройства ЖКТ; угнетение кроветворения — анемия, нейтропения, тромбоцитопения; дефицит фолиевой кислоты — предотвращается при помощи лейковорина; обратимая гиперкалиемия у 20–50% больных СПИДом, получавших большие дозы (*Ann Intern Med* 1993; 119:291,296; *N Engl J Med* 1993; 238:703).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: усиление действия фенитоина (отслеживать уровни препарата) и прокаинамида; при одновременном применении дапсона и триметоприма возрастают уровни обоих лекарственных веществ.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Выявлен тератогенный эффект у крыс при приеме больших доз; ограниченный опыт наблюдения за пациентами не выявил влияния на частоту врожденных пороков развития.

ТРИМЕТОПРИМ-СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ (Trimethoprim-Sulfamethoxazole, TMP-SMX) [котримоксазол (cotrimoxazole)]

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Бактрим* (Roche), *Септра* (Monarch) или генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: триметоприм/сульфаметоксазол, таблетка 80/400 мг (SS) — 0,66 долл., 160/800 мг (DS) — 1,44 долл. Для в/в применения: ампулы 10 мл с 16/80 мг/мл — 19,49 долл./30 мл.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Профилактика пневмоцистной пневмонии:** 160/800 мг/сут или 80/400 мг/сут; либо 160/800 мг 3 раза в неделю. Прекращение профилактики ПП после восстановления иммунной системы на фоне ВААРТ безопасно и позволяет избежать выраженного токсического действия препарата (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1901; *MMWR* 2002; 51[RR-8]:4). Профилактика ПП при помощи ТМП-СМК снижает частоту бактериальной пневмонии и других бактериальных инфекций (*Clin Infect Dis* 2006; 43:90).
- **Постепенное наращивание дозы для уменьшения выраженности побочных реакций** (ACTG 268) (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:337): раствор для приема внутрь (40 мг триметоприма и 200 мг сульфаметоксазола в 5 мл) — 1 мл/сут в течение 3 дней, потом 2 мл/сут в течение 3 дней, потом 5 мл/сут в течение 3 дней, потом 10 мл/сут в течение 3 дней, потом 20 мл/сут в течение 3 дней, потом 1 таблетку 160/800 мг в сутки.
- **Десенсибилизация:** см. таблицу 5.55 на стр. 387.
- **Лечение пневмоцистной пневмонии:** 5 мг/кг (по триметоприму) внутрь или внутривенно каждые 8 часов в течение 21 дня; обычно 5–6 таблеток по 160/800 мг в сутки.
- **Профилактика токсоплазмоза:** 160/800 мг в сутки.
- **Лечение токсоплазмоза:** альтернатива сульфадиазину — острая стадия (>6 недель): ТМП-СМК, 5 мг/кг (по триметоприму) внутрь или в/в 2 раза в сутки ≥6 недель, затем поддерживающая терапия с использованием половинной дозы (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:125; *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1346; *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19:CD005420).
- **Изоспороз:** 160/800 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней; может потребоваться поддерживающая терапия в дозе 160/800 мг 1–2 раза в сутки. Рекомендации IDSA: 160/800 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней, потом 160/800 мг 3 раза в неделю или 1 таблетка *Фанзидара* в неделю в течение неопределенного времени.
- **Сальмонеллез:** 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–7 дней; при рецидиве курс лечения >14 дней.
- **Нокардиоз:** 4–6 таблеток по 160/800 мг в сутки ≥6 месяцев.
- **Инфекции мочевыводящих путей:** 1–2 таблетки по 160/800 мг в сутки в течение 3–14 дней.
- **Профилактика цистита:** 1/2 таблетки по 80/400 мг 1 раз в сутки.
- **Профилактика малярии:** ТМП-СМК эффективен в отношении профилактики пневмоцистной пневмонии; также установлена его высокая

эффективность в отношении профилактики малярии (*Lancet* 2006; 367:1256). Согласно начальным результатам исследований, проводящихся в эндемичных по малярии регионах, применение ТМП-СМК для профилактики ПП не приводит к увеличению частоты случаев малярии, резистентной к ТМП-СМК (*Ann J Trop Med Hyg* 2006; 75:375).

АКТИВНОСТЬ: ТМП-СМК эффективен для лечения и профилактики инфекций, вызываемых *P. jiroveci*, большинством чувствительных к метициллину *S. aureus*, практически всеми внебольничными штаммами резистентных к метициллину *S. aureus* (300 штаммов, выделенных в США), *Legionella*, *Listeria*, а также распространенными возбудителями инфекций мочевыводящих путей. Некоторые исследования выявили рост частоты мутаций гена дигидроптероатсинтетазы у *P. jiroveci*, приводящих к повышению резистентности к сульфаниламидам и дапсону (*J Infect Dis* 1999; 180:1969); метаанализ показал, что эти мутации связаны с длительным воздействием сульфаниамидов, но клиническая значимость этих мутаций с точки зрения ухудшения ответа на терапию неясна (*Emerg Infect Dis* 2004; 10:1760). В клинических исследованиях клинические результаты лечения ТМП-СМК при наличии мутации DHPS были не хуже (*Lancet* 2001; 358:545; *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1721; *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:655). На сегодняшний день около 15–30% штаммов *S. pneumoniae* резистентны к ТМП-СМК (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2651; *N Engl J Med* 2000; 343:1917), однако их значимость сомнительна (*Proc Am Thoracic Soc* 2006; 3:655).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90% всасывается при пероральном приеме (оба препарата).
- **T_{1/2}:** триметоприм — 8–15 часов; сульфаметоксазол — 7–12 часов.
- **Выведение:** с мочой; период полувыведения при острых заболеваниях почек увеличивается до 24 часов для триметоприма и до 22–50 часов для сульфаметоксазола.
- **Почечная недостаточность:** клиренс креатинина >30 мл/мин — обычная доза; 10–30 мл/мин — от половины до двух третей дозы; <10 мл/мин — фирма-производитель не рекомендует применять препарат, однако для лечения ПП можно использовать от трети до половины дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: наблюдались у 10% пациентов без ВИЧ-инфекции и у 50% ВИЧ-инфицированных пациентов. Описанный выше метод постепенного повышения дозы ТМП-СМК позволяет снизить частоту и интенсивность побочных реакций на 50% (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:337), что указывает на то, что они не были истинными реакциями гиперчувствительности. Преобладает мнение, что при ВИЧ-инфекции нарушается метаболизм ТМП-СМК с образованием токсических метаболитов, которые и вызывают большинство побочных реакций. Предполагаемая польза от постепенного наращивания дозы препарата или десенсибилизации состоит в том, чтобы дать возможность ферментным системам, участвующим в метаболизме препарата, повысить свою активность.

- **Наиболее частые:** тошнота, рвота, зуд, сыпь, жар, нейтропения, повышение активности трансаминаз. Многие ВИЧ-инфицированные пациенты могут продолжать прием препарата, несмотря на побочные ре-

акции (расстройства ЖКТ и сыпь), если симптомы не заставляют отказываться от обычного образа жизни; при проведении профилактики пневмоцистной пневмонии можно уменьшить дозу, обычно после перерыва в приеме лекарства (на 1–2 недели), и (или) провести десенсибилизацию (см. ниже). Механизм большинства сульфаниламидных реакций неясен; также неясна причина повышенной частоты побочных реакций у ВИЧ-инфицированных.

- **Сыпь:** наиболее часто эритематозная, макулопапулезная, кореподобная и (или) зудящая сыпь, обычно возникает на 7–14 день после начала терапии. Реже наблюдаются многоформная эритема, эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, крапивница и пурпура Шенляйна–Геноха.
- **Расстройства ЖКТ** обычно проявляются тошнотой, рвотой, потерей аппетита и болями в животе; редко в качестве побочных реакций развиваются вызванная *C. difficile* диарея (колит) и панкреатит.
- **Гематологические побочные реакции** включают нейтропению, анемию и (или) тромбоцитопению. Частота анемии повышается у пациентов с ВИЧ-инфекцией и с дефицитом фолиевой кислоты. У некоторых больных эффективен лейковорин (5–15 мг/сут), однако лейковорин не рекомендуется назначать всем больным с анемией.
- Проявления **токсического действия на нервную систему:** тремор, атаксия, апатия, асептический менингит и клонус стоп (*Am J Med Sci* 1996; 312:27).
- Был описан **гепатит** с холестатической желтухой и некрозом печени.
- **Гиперкалиемия** у 20–50% пациентов, получавших триметоприм в дозах >15 мг/кг/сут (*N Engl J Med* 1993; 328:703).
- **Интерстициальный нефрит:** чаще наблюдается повышение уровня сывороточного креатинина (на 17,6% и более) без нарушения скорости клубочковой фильтрации (*Chemotherapy* 1981; 27:229).

ПРОТОКОЛ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИИ ИЛИ «ДЕТОКСИФИКАЦИИ» (таблицы 5.55 и 5.56)

- **Быстрая десенсибилизация** (*Clin Infect Dis* 1995; 20:849): последовательные 10-кратные разведения суспензии для приема внутрь (40 мг триметоприма, 200 мг сульфаметоксазола в 5 мл), принимать каждый час в течение 4 часов (см. таблицу 5.55 ниже).
- **Примечание:** проспективное исследование не выявило различий в результатах лечения у пациентов, которым перед повторным назначением препарата проводили десенсибилизацию, и у пациентов, которым ее не проводили (*Biomed Pharmacother* 2000; 54:45).

Таблица 5.55. Режим быстрой десенсибилизации

Время (часы)	Доза (ТМП-СМК)	Раствор
0	0,004/0,02 мг	1:10 000 (5 мл)
1	0,04/0,2 мг	1:1000 (5 мл)
2	0,4/2,0 мг	1:100 (5 мл)
3	4/20 мг	1:10 (5 мл)
4	40/200 мг	5 мл
5	160/800 мг	Таблетка

- **8-дневный протокол:** прием последовательных разведений суспензии для приема внутрь (40 мг триметоприма, 200 мг сульфаметоксазола в 5 мл); разведения готовятся в аптеке. Препарат следует принимать 4 раза в сутки в дозах 1 мл, 2 мл, 4 мл и 8 мл в указанных ниже концентрациях на протяжении 7 дней.

Таблица 5.56. 8-дневный протокол десенсибилизации

День	Раствор
1	1:1 000 000
2	1:100 000
3	1:10 000
4	1:1000
5	1:100
6	1:10
7	1:1
8	Стандартная суспензия — 1 мл (40 мг СМК и 8 мг ТМП)
≥9	1 таблетка 160/800 мг в сутки

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: повышение уровня пероральных антикоагулянтов, фенитоина и прокаинамида. Риск развития мегаблассической анемии при приеме метотрексата.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. В экспериментах на животных выявлен тератогенный эффект. Не наблюдалось никаких врожденных пороков развития у 35 детей, рожденных женщинами, получавшими ТМП-СМК в первом триместре. Согласно результатам выполненного CDC систематического обзора печатных работ, опубликованных на июль 2005 года, в большинстве случаев прием ТМП-СМК во время беременности не вызывал гипербилирубинемии и не было зарегистрировано ни одного случая билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи). Были обнаружены «комплексные доказательства того, что прием ТМП-СМК в первом триместре повышает риск рождения детей с расщелиной губы, дефектами нервной трубки, врожденными пороками сердца и сосудов, а также пороками развития мочевыводящих путей» (*AIDS Rev* 2006; 8:24). По результатам систематического обзора был сделан вывод о том, что риск для плода при приеме ТМП-СМК невелик. Согласно текущим рекомендациям ВОЗ, ТМП-СМК в настоящее время считается безопасным препаратом для применения у беременных в развивающихся странах. В США ТМП-СМК рекомендуется применять с осторожностью из-за риска развития билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи), хотя не было ни одного сообщения о ее возникновении (*Clin Infect Dis* 1995; 21[suppl 1]:S24).

ТРИЗИВИР (Trizivir) — см. Зидовудин (стр. 392), Ламивудин (стр. 291) и Абакавир (стр. 160) (GlaxoSmithKline)

ТРУВАДА (Truvada) — см. Тенофовир (стр. 364) и Эмтрицитабин (стр. 233) (Gilead)

ВАЛАЦИКЛОВИР (Valacyclovir) — см. Ацикловир (стр. 166)

ВАЛГАНЦИКЛОВИР (Valganciclovir) — См. Ганцикловир (стр. 266)

ВИБРАМИЦИН (Vibramycin) — см. Доксициклин (стр. 221)

ВИДЕКС (Videx) — см. Диданозин (стр. 215)

ВИРАСЕПТ (Viracept) — см. Нелфинавир (стр. 313)

ВИРАМУН (Viramune) — см. Невирапин (стр. 318)

ВИТРАСЕПТ (Vitraset) — см. Ганцикловир (стр. 266)

ВОРИКОНАЗОЛ (Voriconazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Виуфенд* (Pfizer)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 50 мг — 9,67 долл., 200 мг — 38,68 долл.; порошок для приготовления раствора для в/в введения во флаконах: 200 мг — 120,66 долл. Суспензия для приема внутрь (200 мг/5 мл) — 704 долл. за флакон 75 мл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: противогрибковый триазол

РЕЖИМЫ

- **Для приема внутрь:** 200 мг внутрь 3 раза в сутки (нагрузочная доза) — в первые сутки, затем 200–300 мг внутрь 2 раза в сутки натошак. Воздерживаться от употребления жирной пищи. Стандартная доза при аспергиллезе или тяжелых грибковых инфекциях — 300 мг 2 раза в сутки; пациентам весом <40 кг назначают половину дозы.
- **Внутривенно:** 6 мг/кг в/в 2 раза с интервалом 12 часов (нагрузочная доза), затем 3–4 мг/кг в/в каждые 12 часов.
- **Печеночная недостаточность:** 6 мг/кг в/в 2 раза с интервалом 12 часов, затем 2 мг/кг каждые 12 часов.
- **Почечная недостаточность:** применять внутрь в стандартной дозе.

АКТИВНОСТЬ IN VITRO. Активен в отношении большинства видов *Candida*, включая многие штаммы, устойчивые к флуконазолу. Вориконазол в 16–32 раза превосходит флуконазол по активности в отношении *Candida* (*J Clin Microbiol* 2007; 45:70). Активен в отношении >98% штаммов *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1032; *J Med Microbiol* 2002; 51:479; *J Clin Microbiol* 2002; 40:852). Высокоактивен в отношении большинства видов *Aspergillus*; более активен *in vitro*, чем итраконазол (*J Infect Chemother* 2000; 6:101; *Clin Infect Dis* 2002; 34:563; *Clin Micro* 2002; 40:2648; *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1032). Зигомицеты (мукоровые грибки) менее чувствительны к вориконазолу; желателен позаконазол (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2708; *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1581; *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1032). Активность в отно-

шении *Scedosporium apiospermum* (*Pseudoallescheria boydii*) варьирует (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:62). Большинство дерматофитов чувствительны к препарату (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2524). Штаммы *C. neoformans* обычно высокочувствительны к вориконазолу; препарат более активен в отношении этого возбудителя *in vitro*, чем итраконазол и флуконазол (*Eur J Clin Microbiol* 2000; 19:317; *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1463; *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:169). Также активен *in vitro* в отношении *H. capsulatum* и *B. dermatitidis*.

ОДОБРЕНИЕ FDA. Вориконазол одобрен FDA для лечения: 1) инвазивного аспергиллеза; 2) тяжелых инфекций, вызываемых *Scedosporium apiospermum* и *Fusarium* spp; 3) кандидозного эзофагита; 4) кандидозного сепсиса у пациентов без нейтропении.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: в основном клиническом исследовании сравнивали эффективность вориконазола (6 мг/кг в/в 2 раза с интервалом 12 часов, затем 4 мг/кг в/в каждые 12 часов ≥ 7 дней, затем внутрь 200 мг 2 раза в сутки) и амфотерицина В (1,0–1,5 мг/кг/сут в/в) у 277 пациентов с инвазивным аспергиллезом. В группе вориконазола значительно чаще наблюдался ответ на терапию (53% против 32%), были лучше показатели выживаемости больных за период наблюдения 12 недель (71% против 58%) и реже возникали побочные эффекты, обусловленные токсичностью препарата (*N Engl J Med* 2002; 347:408).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность при приеме внутрь:** 96%; снижение AUC на 24% при приеме с пищей с повышенным содержанием жиров.
- **Проникновение в ЦНС:** предварительные данные показывают, что в СМЖ достигается эффективный уровень препарата (*Br J Haematol* 1997; 97:663).
- **Нагрузочная доза:** первые сутки; без нагрузочной дозы, при введении только поддерживающих доз требуется 6 дней для достижения стабильной концентрации препарата в крови.
- **Метаболизм:** метаболизируется в основном изоферментами CYP2C19, 2C9 и 3A4 системы цитохрома P450. Более 94% продуктов метаболизма выделяется с мочой; метаболиты обладают незначительной активностью или совсем неактивны против грибов; <2% вещества, вводимого парентерально, выделяется с мочой.
- **Печеночная недостаточность:** повышение AUC в 2,3 раза — назначать 100 мг 2 раза в сутки. $T_{1/2}$ = 6–24 часа.
- **Уровни в сыворотке крови:** ожидаемый уровень $\geq 0,5$ мкг/мл.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: в зависимости от индукции или ингибирования ферментов цитохрома P450, прежде всего CYP2C19 (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3091).

- **Препараты, одновременный прием которых с вориконазолом противопоказан** (из-за снижения уровней вориконазола): рифампицин, рифабутин, карбамазепин, эфавиренз, ритонавир (≥ 400 мг 2 раза в сутки) и фенobarбитал; вориконазол повышает уровни следующих препаратов: сиrolимуса, терфенадина, астемизола, цизаприда, пимозиды, хинидина, производных алкалоидов спорыньи.

- **Коррекция доз препаратов при одновременном приеме с вориконазолом.** **Циклоспорин:** вориконазол повышает уровни циклоспорина; применять циклоспорин в половинной дозе и отслеживать его уровни в сыворотке крови (терапевтический мониторинг). **Такролимус:** вориконазол повышает уровни такролимуса в 3 раза; назначать треть стандартной дозы такролимуса; отслеживать уровни в сыворотке крови (терапевтический мониторинг). **Варфарин:** увеличивает протромбиновое время, требуется тщательное наблюдение. **Статины:** повышает уровни симвастатина, ловастатина; рассмотреть возможность применения правастатина, розувастатина. **Бензодиазепины:** ожидается повышение уровней мидазолама, триазолама и алпразолама; снизить дозу бензодиазепина. **Блокаторы кальциевых каналов:** ожидается повышение уровней нифедипина и фелодипина, возможно, потребуется уменьшить дозу этих препаратов. **Метадон:** AUC фармакологически активного R-энантиомера метадона увеличивается в среднем на 47%; среди 16 пациентов, получавших одновременно метадон и вориконазол в дозе 200 мг/сут, не было зарегистрировано ни проявлений синдрома отмены, ни передозировки метадоном (*Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:110). Необходимо применять с осторожностью, поскольку может потребоваться снижение дозы метадона. **Препараты сульфонилмочевины:** ожидается повышение уровней толбутамида, глипизида и глибурида; следить за уровнем глюкозы в крови. **Алкалоиды барвинка:** ожидается повышение уровней винкристина и винбластина; уменьшить дозу для снижения нейротоксичности. **Фенитоин:** уровни вориконазола снижаются, уровни фенитоина повышаются. Рекомендуется применять вориконазол в дозе 400 мг внутрь каждые 12 часов или 5 мг/кг каждые 12 часов. Отслеживать уровни фенитоина. **Омепразол:** уровни удваиваются, назначать омепразол в половинной дозе. **Оральные контрацептивы:** AUC этинилэстрадиола увеличивается на 61%, AUC норэтиндрона увеличивается на 53%; повышается риск развития побочных эффектов этих контрацептивов; рекомендуется тщательное наблюдение.
- **ИП:** ритонавир (400 мг 2 раза в сутки) снижает AUC вориконазола на 82%. При приеме ритонавира в дозе 100 мг 2 раза в сутки AUC вориконазола уменьшается в среднем на 39%; не рекомендуется применять одновременно. (Это относится ко всем ИП, усиленным ритонавиром.) IDV не вступает в лекарственные взаимодействия с вориконазолом; взаимодействия с вориконазолом других, не усиленных ритонавиром ИП (ATV, FPV, NFV) не изучалось (клинические стандарты DHHS от 10 октября 2006 года, стр. 81–85).
- **ННИОТ:** при приеме с эфавирензом AUC вориконазола снижается на 77%, AUC эфавиренза при этом увеличивается на 44% — не применять одновременно. Невирапин может ускорять метаболизм вориконазола, а вориконазол может увеличивать концентрации невирапина. Не применять одновременно или тщательно следить за токсическими эффектами невирапина и эффективностью противогрибковой терапии.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Со стороны органов зрения:** развиваются наиболее часто; 30% в клинических исследованиях; включают нарушения зрительного восприятия, изменение цветового зрения, нечеткость зрения и (или) светобоязнь. Изменения дозозависимы, обратимы и редко требуют прекращения терапии, но пациенты должны быть предупреждены о них.

- **Сыпь** в 6% случаев, включая редкие случаи синдрома Стивенса–Джонсона, многоформной эритемы и токсического эпидермального некролиза.
- **Гепатотоксичность:** повышение активности трансаминаз в 13% случаев; обычно проходит при продолжении приема препарата. Тяжелые нарушения функции печени встречаются редко, но фирма-производитель препарата рекомендует регулярно определять активность ферментов печени.
- Сообщалось о развитии **токсической энцефалопатии** при высоких значениях AUC вориконазола (*Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:137).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. В экспериментах на грызунах выявлено тератогенное действие; вызывает также пороки развития у кроликов.

ВинРо (WinRho) — см. Анти-D-иммуноглобулин (стр. 342)

КСАНАКС (Xanax) — см. Алпразолам (стр. 170)

ЗАЛЬЦИТАБИН (Zalcitabine, ddC)

Выпуск этого препарата прекращен.

ЗЕРИТ (Zerit) — см. Ставудин (стр. 359)

ЗИАГЕН (Ziagen) — см. Абакавир (стр. 160)

ЗИДОВУДИН (Zidovudine, AZT, ZDV)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Ретровир*, *Комбивир* (зидовудин + ламивудин), *Тризивир* (зидовудин + ламивудин + абакавир) (GlaxoSmithKline) и генерическое

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска**
 - AZT: таблетки по 100 мг и 300 мг; раствор для в/в введения 10 мг/мл; раствор для приема внутрь 10 мг/мл
 - AZT/3ТС: таблетки 300/150 мг (*Комбивир*)
 - AZT/3ТС/ABC: таблетки 300/150/300 мг (*Тризивир*)
- **Режимы дозирования:** AZT — 300 мг 2 раза в сутки или 200 мг 3 раза в сутки; AZT/3ТС или AZT/3ТС/ABC — 1 таблетка 2 раза в сутки.
- **СОЦ:** AZT — 365 долл. в месяц; AZT/3ТС — 793 долл. в месяц; AZT/3ТС/ABC — 1285 долл. в месяц. Сейчас есть в продаже генерик зидовудина по цене 0,50 долл. за таблетку 300 мг (Roxane); стоимость лечения в месяц составляет 30 долл.

УКАЗАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИЕМА ПИЩИ: принимать независимо от приема пищи.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: клиренс креатинина <15 мл/мин — 100 мг 3 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки. AZT/3TC: (*Комбивир*) и AZT/3TC/ABC (*Тризивир*) не рекомендуется применять при клиренсе креатинина <50 мл/мин.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: AZT, *Комбивир* — стандартные дозы; *Тризивир* противопоказан при заболеваниях печени тяжелой степени.

ПРОТОКОЛ ACTG 076: в родах сначала вводят 2 мг/кг в/в в течение часа, затем продолжают введение зидовудина со скоростью 1 мг/кг/час до рождения ребенка.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Зидовудин одобрен FDA в 1987 году на основании контролируемого клинического исследования, в котором было установлено значительное краткосрочное преимущество в предотвращении оппортунистических инфекций, приводящих к СПИДу и летальному исходу (*N Engl J Med* 1987; 317:185). Ранние исследования (ACTG 019, 076, 175, Concord и др.) озаменовали начало эпохи антиретровирусной терапии. Несмотря на 15 лет использования, резистентность к зидовудину среди штаммов, передающихся в последнее время, составляет всего около 2–10% (*N Engl J Med* 2002; 347:385). Зидовудин часто применяется в комбинации с ламивудином (*Комбивир*), а также в комбинации с абакавиром и ламивудином (*Тризивир*) в качестве нуклеозидного компонента схем ВААРТ. Эффективность таких схем доказана в полной мере. В ходе клинического исследования ACTG 384 было доказано превосходство схемы AZT/3TC/EFV над схемой ddI/d4T/EFV (*N Engl J Med* 2003; 349:2293), однако в исследовании Gilead 934 было показано превосходство схемы TDF/FTC/EFV на схеме AZT/3TC/EFV по таким параметрам, как снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл (80% и 70% соответственно), частоте токсических эффектов, приросту количества лимфоцитов CD4 через 48 недель (+90 мкл⁻¹ и +58 мкл⁻¹), а также частоте прекращения терапии из-за побочных эффектов (4% и 9% соответственно; *N Engl J Med* 2006; 354:251). Обследование участников исследования через 96 недель выявило более выраженную потерю жировой клетчатки на конечностях и большую частоту обнаружения мутации M184V у пациентов в группе AZT/3TC (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:535).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Мутации резистентности к тимидину (MPAT) — 41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E. При наличии 3–6 мутаций возникает снижение чувствительности в 100 раз. У 5–10% получавших зидовудин + диданозин в качестве схемы терапии из 2 НИОТ закреплялся комплекс мутаций Q151M, у еще большего количества пациентов у вируса закреплялась вставка T69S; обе эти мутации вызывают резистентность высокого уровня к зидовудину, диданозину, зальцитабину, ставудину, ламивудину и абакавиру. Мутация M184V, вызывающая резистентность высокого уровня к ламивудину, замедляет развитие резистентности или повышает чувствительность к зидовудину при отсутствии других МРАТ. Она может также предотвратить появление МРАН, которые в настоящее время встречаются очень редко. Исследования групп пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции показывают, что у 2–10% выделенных изолятов

есть генотипические мутации, приводящие к снижению чувствительности к зидовудину (*N Engl J Med* 2002; 347:385).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 60%; пища с высоким содержанием жиров может снизить всасывание. Уровень в СМЖ: 60% от уровня в сыворотке крови (соотношение СМЖ:плазма = 0,3–1,35) (*Lancet* 1998; 351:1547).
- **T_{1/2}:** 1,1 часа; при нарушении работы почек — 1,4 часа; период полувыведения из клетки: 3 часа.
- **Выведение:** метаболизируется печенью до глюкуронида зидовудина, который выводится с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности:** выводится с мочой в виде активного вещества (14–18%) и метаболита — глюкуронида зидовудина (60–74%). При острой почечной недостаточности (клиренс креатинина <18 мл/мин) период полувыведения зидовудина увеличивается с 1,1 до 1,4 часа, а период полувыведения глюкуронида зидовудина — с 0,9 до 8,0 часов. Рекомендуемые дозы: при СКФ >15 мл/мин — 300 мг 2 раза в сутки; при СКФ <15 мл/мин — 300 мг в сутки; при гемодиализе и перитонеальном диализе — 300 мг/сут. При заболеваниях печени коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Субъективные:** расстройства ЖКТ, изменение вкусовых ощущений, бессонница, миалгия, астения, недомогание и (или) головная боль встречаются часто и дозозависимы (*Ann Intern Med* 1993; 118:913). Большинству пациентов помогает симптоматическое лечение.
- **Угнетение кроветворения:** зависит от состояния костного мозга, применяемых доз и продолжительности лечения, а также стадии ВИЧ-инфекции (*J Viral Hepatol* 2006; 13:683). Возможно развитие анемии в первые 4–6 недель приема препарата, нейтропения обычно возникает после 12–24 недель. При обследовании костного мозга у пациентов с анемией, вызванной приемом зидовудина, изменения могут отсутствовать, или может выявляться снижение количества предшественников эритроцитов. При анемии тяжелой степени прекращают прием зидовудина или назначают одновременный прием эритропозтина (см. стр. 504 и 243). При нейтропении (общее количество нейтрофилов <750 мкл⁻¹) прекращают прием зидовудина или назначают одновременный прием Г-КСФ (см. стр. 270).
- **Миопатия:** редкое дозозависимое осложнение, возможная причина которой — токсическое действие зидовудина на митохондрии. Клиническими признаками служат слабость мышц ног и ягодиц, повышение активности ЛДГ и КФК; при биопсии мышц выявляются изменения мышечных волокон в виде феномена «рваных красных волокон», аномальные митохондрии (*N Engl J Med* 1990; 322:1098); реакция на прекращение приема зидовудина происходит в течение 2–4 недель.
- **Макроцитоз:** возникает практически у всех пациентов в течение первых четырех недель приема зидовудина; служит грубым подтверждением соблюдения режима терапии.
- **Гепатит** с обратимыми повышениями уровней активности трансаминаз, иногда в первые 2–3 недели после начала лечения.

- **Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов:** считается, что все НИОТ вызывают лактацидоз, часто с жировой дистрофией печени, но в большей степени этот побочный эффект характерен для ставудина и зальцитабина, и в меньшей степени — для диданозина и зидовудина. Это осложнение необходимо заподозрить у пациентов с повышенной утомляемостью, болями в животе, тошнотой, рвотой и одышкой. Лабораторные анализы показывают повышение уровня лактата в сыворотке крови, повышение активности КФК, АЛТ и (или) ЛДГ, снижение уровня бикарбонатов в сыворотке крови ± увеличение анионной разницы. КТ брюшной полости или биопсия печени могут выявить признаки жировой дистрофии печени. Это осложнение представляет угрозу для жизни. Беременные и женщины, страдающие ожирением, принадлежат к группе повышенного риска. Необходимо прекратить прием НИОТ или заменить препарат на другой НИОТ, с малой вероятностью нарушающий функцию митохондрий — тенофовир или абакавир. Липоатрофия, часто возникающая на фоне терапии ставудином или комбинацией ставудина и диданозина, также развивается при терапии зидовудином. В исследовании ACTG 384 липоатрофия наблюдалась как в группе ddI + d4T, так и в группе AZT + 3TC, но у пациентов, получавших AZT + 3TC, она развивалась медленнее.
- **Изменение цвета ногтей:** иссиня-черная полоска у основания ногтей появляется через 2–6 недель терапии.
- **Канцерогенность:** продолжительное введение высоких доз препарата мышам приводило к возникновению опухолей влагалища; канцерогенный эффект при применении у людей неизвестен.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Одновременно с рибавирином назначать с осторожностью. Аддитивный или синергический эффект против ВИЧ при одновременном применении с диданозином, зальцитабином, абакавиром, альфа-интерфероном и фоскарнетом *in vitro*; антагонизм с ганцикловиром, а также ставудином; зидовудин и ставудин не должны применяться одновременно из-за антагонизма *in vitro* и *in vivo*. Клинические последствия взаимодействия с ганцикловиром неизвестны. Метадон повышает уровни зидовудина на 30–40%; зидовудин не влияет на уровни метадона (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 18:435). Зидовудин обычно не рекомендуется применять одновременно с ганцикловиром из-за выраженного угнетения кроветворения. Следует осторожно применять другие препараты, подавляющие костный мозг: ТМП-СМК, дапсон, пириметамин, флуцитозин, интерферон, адриамицин, винбластин, сульфадиазин, винкристин, амфотерицин В и гидроксимочевину. Пробенецид повышает уровни зидовудина, но при одновременном приеме наблюдается высокая частота кожных реакций на пробенецид.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Рекомендуется назначать беременным после первого триместра для профилактики перинатальной передачи ВИЧ. Результаты недавно проведенных исследований показали, что применение зидовудина в первом триместре беременности может увеличить риск гипоспадии у новорожденного (7/752 и 2/895 соответственно; $p = 0,007$) (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; PMID 17159659). В проведенных ранее экспериментах на грызунах препарат оказывал тератогенное действие при применении доз, близких к летальным. Исследования на людях выявили соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и крови матери 0,85. Длительное введение высоких доз препарата беременным самкам грызунов приводило к развитию плоскоклеточных карцином влагалища у 3–12% новорожденных самок (*Fund Appl Toxicol*

1996; 32:148). Распространение результатов этих исследований на людей сомнительно, поскольку дозы, вводимые грызунам, были в 10–12 раз выше, чем применяемые у людей, кроме того, зидовудин в организме человека в значительной степени метаболизируется, тогда как зидовудин у мышей выделяется в неизмененном виде с мочой. Французские исследователи выявили признаки митохондриальной токсичности с неврологическими последствиями у 12 младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию зидовудина (*Lancet* 1999; 354:1084). Анализ данных новорожденных из исследования ACTG 076 и анализ нескольких когорт с данными о 20 000 новорожденных, подвергавшихся воздействию зидовудина, не выявили никаких неврологических, иммунологических, онкологических или кардиологических осложнений (*N Engl J Med* 2000; 343:759; *N Engl J Med* 2000; 343:805; *AIDS* 1998; 12:1805; *JAMA* 1999; 281:151; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 20:464). Экспертная комиссия Национальных институтов здоровья (США) пришла к выводу о том, что риск перинатальной передачи перевешивает гипотетические опасения о канцерогенном эффекте препарата при внутриутробном воздействии. Тем не менее, они советуют предупреждать беременных о подобном риске. В настоящее время в регистре случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности собрано достаточно данных, чтобы можно было выявить увеличение риска пороков развития плода в 2 раза. Частота пороков развития плода у матерей, получавших зидовудин во время беременности, составляет 2,9% (43 случая на 1459 живорожденных) тогда как среди населения США в целом этот показатель равен 3,1% (данные сайта www.apregistry.com на 30 августа 2006 года).

Обширные исследования и опыт в полной мере подтверждают эффективность и безопасность зидовудина для снижения перинатальной передачи ВИЧ (*N Engl J Med* 1994; 331:1173). Это преимущество связано со снижением вирусной нагрузки у матери (*N Engl J Med* 1996; 335:1621), а также с другими факторами, которые еще не до конца изучены. Более современные исследования показывают, что показатели перинатальной передачи значительно ниже при ВААПТ, чем при монотерапии зидовудином (0–2% и 8,8% соответственно) (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:484). Согласно клиническим стандартам DHHS от октября 2006 года, беременным с вирусной нагрузкой >1000 копий/мл или количеством лимфоцитов CD4 <350 мкл⁻¹ следует назначать ВААПТ, а в случае, когда количество лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹ и вирусная нагрузка <1000 копий/мл, можно ограничиться монотерапией зидовудином для профилактики перинатальной передачи ВИЧ. Комбинация зидовудина и ламивудина — наиболее предпочтительная базовая нуклеозидная комбинация для включения в схемы ВААПТ, назначаемые беременным (клинические стандарты DHHS, «Рекомендации по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-1-инфицированных беременных для поддержания здоровья матери и снижения риска перинатальной передачи ВИЧ-1 в США» от 10 октября 2006 года, стр. 95).

ЗИТРОМАКС (Zithromax) — см. Азитромицин (стр. 186)

ЗОВИРАКС (Zovirax) — см. Ацикловир (стр. 166)

6. Лечение инфекционных заболеваний

(возбудители заболеваний указаны в алфавитном порядке по латинским названиям)

Основным источником рекомендаций, приведенных в данной главе, служит составленное Benson C. и соавт. «Руководство по лечению оппортунистических инфекций у взрослых и подростков, инфицированных вирусом иммунодефицита человека: рекомендации CDC, Национальных институтов здоровья и Ассоциации ВИЧ-медицины/Американского общества инфекционистов» [Benson C., et al., Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America, *MMWR* 53(RR15):1] (версия от 17 декабря 2004 г.); руководство (на англ. языке) размещено на веб-странице <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5315a1.htm>.

Aspergillus spp. (Аспергиллез)

Инвазивный аспергиллез легких и диссеминированный (генерализованный) аспергиллез

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. У больных СПИДом выделяют две клинические формы аспергиллеза: (1) **легочный аспергиллез** — инвазивный псевдомембранозный трахеит или пневмония, симптомами которых служат кашель, лихорадка, одышка, хрипы или обструкция дыхательных путей (стридор). При трахеите на бронхоскопии обнаруживается картина экссудативного воспаления с образованием пленчатых налетов. При пневмоните на рентгенограмме грудной клетки обнаруживаются диффузные затенения в легких или затенения треугольной (клиновидной) формы, при этом основание треугольника обычно прилежит к плевре. (2) **Диффузный менингоэнцефалит с лихорадкой** — факторами риска служат количество лимфоцитов CD4 $<50 \text{ мкл}^{-1}$, нейтропения, прием кортикостероидов, обширный анамнез лечения антибиотиками широкого спектра действия. Для аспергиллеза типично прорастание кровеносных сосудов, приводящее к инфаркту легкого или мозга. Согласно диагностическим критериям аспергиллеза Национальной группы по изучению микозов, точный диагноз ставится при обнаружении элементов грибов в биоптате и выделении культуры гриба или при выделении культуры гриба из биологической жидкости или ткани, которые в норме должны быть стерильными. Предположительный диагноз ставится при двукратном выделении культуры гриба из мокроты или на основании данных бронхоскопии у пациента с иммунодефицитом (СПИД, глюкокортикостероидная терапия, абсолютное количество нейтрофилов $<500 \text{ мкл}^{-1}$) (National Mycosis Study Group, *Clin Infect Dis* 2001; 33:1824). Разрежение ткани вокруг инфильтратов в легких («ореол», симптом «венчика» или «гало»), обнаруживаемое на компьютерных томограммах, является высокоспецифичным симптомом аспергиллеза (*Lancet* 2000; 355:423).

ЛЕЧЕНИЕ:

- **Схема выбора** (инвазивный аспергиллез): вориконазол, 6 мг/кг в/в 2 раза с 12-часовым интервалом, затем 4 мг/кг в/в каждые 12 часов не менее недели, затем 200 мг 2 раза в сутки (*N Engl J Med* 2002; 347:408). (См. примечание, касающееся лечения вориконазолом на фоне приема схем ART, содержащих RTV или EFV.)
- **Вориконазол** (в указанных выше дозах) + каспофунгин 70 мг в/в в первый день терапии, затем 50 мг в/в 1 раз в сутки (*Lancet*

2002;359:1135) или вориконазол (в указанных выше дозах) + амфотерицин В 1 мг/кг/сут или липидная форма амфотерицина 5 мг/кг/сут.

Примечание: AUC вориконазола при одновременном приеме с ритонавиром в дозе 200 мг/сут и в дозе 800 мг/сут уменьшается на 40% и 80% соответственно; при одновременном приеме с индинавиром AUC вориконазола не изменяется; фармакокинетика вориконазола при одновременном приеме с другими ИП не изучалась. При одновременном приеме вориконазола и эфавиренза AUC эфавиренза увеличивается на 44%, а AUC вориконазола уменьшается на 77%. Заключение: не применять одновременно с эфавирензом; одновременно с ИП-содержащими схемами ВААРТ применять с осторожностью: обеспечить тщательное наблюдение, применять повышенные дозы вориконазола, отслеживать концентрацию вориконазола в крови или добавить к терапии Амбизом или каспофунгин. В руководстве CDC/IDSA при лечении инвазивного аспергиллеза у больных СПИДом рекомендуется применять амфотерицин В, поскольку клинических исследований эффективности вориконазола при лечении инвазивного аспергиллеза у больных СПИДом не проводилось (MMWR 2004; [55RR]-15:36).

■ **Альтернативные схемы:**

- Амфотерицин В 1,0 мг/кг/сут, или липидные формы амфотерицина: *Amphotek (Amphotec)* — коллоидная взвесь, *Абельцет (Abelcet)* — липидный комплекс или *Амбизом (AmBisome)* — липосомальная форма. Сообщалось о применении препарата в суточной дозе 5,0 мг/кг (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3487)

■ **Дополнительные сведения**

- Амфотерицин больше не считается препаратом выбора для лечения инвазивного аспергиллеза. Даже применение высоких доз липосомального амфотерицина (10 мг/кг/сут) не улучшало исход заболевания (*Med Mycol* 2006; 44:S357). К препаратам выбора для лечения инвазивного аспергиллеза относятся полиены, эхинокандины и азолы с расширенным спектром противогрибковой активности. Вызывает опасения риск лекарственных взаимодействий этих новых препаратов с ИП или ННИОТ, которые принимают больные СПИДом.
- В рандомизированном исследовании с участием 277 пациентов с инвазивной формой аспергиллеза было показано, что терапия вориконазолом превосходит терапию амфотерицином (1–1,5 мг/кг/сут) по частоте ответа на терапию и увеличению продолжительности жизни больных, а также сопровождалась меньшей частотой побочных эффектов (*N Engl J Med* 2002; 347:408). Результаты этого исследования послужили убедительным доказательством того, что вориконазол является препаратом выбора для лечения инвазивной формы аспергиллеза. Остается открытым важный вопрос о целесообразности одновременного применения вориконазола и каспофунгина (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1289).
- Эффективность каспофунгина изучалась в группе из 83 пациентов с инвазивной формой аспергиллеза, при этом у 71 (86%) пациента аспергиллез не поддавался лечению другими препаратами. Благоприятные результаты лечения были получены у 37 (45%) пациентов, в том числе у 32/64 (50%) пациентов с легочным аспергиллезом и у 3/13 (23%) с диссеминированным аспергиллезом (*Clin Infect Dis* 2004; 39:1563).

- В исследованиях *in vitro* позаконазол и равуконазол демонстрировали крайне высокую активность в отношении *Aspergillus* (*Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:5136; *J Clin Microbiol* 2006; 44:1782). Из 107 пациентов, получавших позаконазол (800 мг/сут) в качестве терапии «спасения», «общий ответ» на терапию был зарегистрирован у 42% пациентов (*Clin Infect Dis* 2007; 44:2).
- Факторы, предрасполагающие к развитию инфекции: прием кортикостероидов: необходимо снизить дозу или отменить; нейтропения: назначить Г-КСФ (филграстим) и не назначать флуцитозин и зидовудин; употребление марихуаны.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. При отсутствии восстановления иммунитета прогноз при инвазивном аспергиллезе легких неблагоприятный (*Clin Infect Dis* 1992; 14:141; *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:310). В исследовании с участием 277 пациентов, не инфицированных ВИЧ, вориконазол был эффективен у 52% пациентов, а амфотерицин В — только у 20% пациентов (*N Engl J Med* 2002; 347:408). При ретроспективном анализе случаев аспергиллеза у 110 пациентов со СПИДом было обнаружено, что медиана продолжительности жизни этих пациентов составила всего 3 месяца (*Clin Infect Dis* 200; 31:1253). Ретроспективный анализ 33 случаев аспергиллеза с поражением ЦНС у больных СПИДом выявил, что все они привели к смерти пациентов; амфотерицин при этой форме заболевания был абсолютно неэффективен (*Medicine* 2000; 79:269). Сообщалось о случае тяжелой обструкции дыхательных путей **при восстановлении иммунитета** у больного с легочным аспергиллезом (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:628).

Bartonella henselae* u *quintana

Бациллярный ангиоматоз, окопная (траншейная) лихорадка и бациллярный пурпурный (пелиозный) гепатит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. *B. henselae* и *B. quintana* вызывают бартонеллез. При бартонеллезе может наблюдаться поражение любого органа. Наиболее часто бациллярный ангиоматоз развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹, у которых появляются красные папулезные высыпания на коже, напоминающие элементы саркомы Капоши, (*Clin Infect Dis* 2005; 40:1545; *Dermatology* 2000; 21:326). Реже наблюдаются поражения костей (остеомиелиты), пелиозный гепатит, эндокардит, поражение глаз и бактериемия, проявлением которой служит лихорадка неясной этиологии, как правило, у бездомных ВИЧ-инфицированных с низким количеством лимфоцитов CD4 (*Clin Infect Dis* 2003; 37:559). Диагноз устанавливается на основании результатов гистологического исследования, включающего обработку срезов соединениями серебра для выявления *Bartonella*. Серологическое исследование на бартонеллез проводится в лабораториях CDC (*Clin Infect Dis* 2003; 37:559; *Lancet* 1992; 339:1443). Возможно проведение ПЦР, которая, по всей видимости, является методом выбора для обнаружения возбудителя в образцах ткани (*J Clin Microbiol* 1999; 37:993; *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 53:75). Получить культуру этих микроорганизмов очень сложно; кровь перед посевом подвергают центрифугированию для разрушения клеток и затем инкубируют >3 недель (*Clin Infect Dis* 2003; 37:559; *N Engl J Med* 1992; 327:1625).

ЛЕЧЕНИЕ:

- **Схема выбора (поражение полости рта, глаз или кожных покровов):** эритромицин 500 мг внутрь или в/в 4 раза в сутки или доксициклин 100 мг внутрь или в/в более 3 месяцев
- **Альтернативные схемы:** азитромицин 600 мг 1 раз в сутки или кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки
- **В/в терапия (поражение костей, паренхиматозных органов, эндокардит или неврологические нарушения):** эритромицин, доксициклин или азитромицин ($\pm$ рифампицин или рифабутин)
- **Инфекция ЦНС:** доксициклин 100 мг в/в 2 раза в сутки
- **Дополнительные сведения**
 - Профилактика: макролиды для профилактики МАК-инфекции.
 - Длительность терапии: пациенты с рецидивирующим течением должны принимать препараты на протяжении всей жизни.
 - На основании результатов исследования чувствительности к препаратам *in vitro* не всегда можно точно предсказать ответ на терапию. Очаги поражения могут возникать на фоне приема ТМП-СМК, бета-лактамов, фторхинолонов.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Эффект от антибиотикотерапии не всегда явно выражен, однако антибиотики обычно назначают при наличии иммунодефицита, при поражении паренхиматозных органов или бактериемии. Лечение приводит к быстрому снижению количества возбудителя. Клиническое улучшение наступает медленно, часто отмечаются рецидивы. При **восстановлении иммунитета** развиваются лимфаденит и спленит (*Medicine* 2002; 81:213; *AIDS* 2002; 16:1429).

Candida spp.

Кандидозный стоматит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Наиболее часто развивается псевдомембранозный стоматит: белые безболезненные налеты на слизистой щек, глотки или на поверхности языка, которые легко счищаются; обычно это происходит при наличии одного из факторов риска: количество лимфоцитов $CD4 < 250 \text{ мкл}^{-1}$, прием антибиотиков, постоянный прием кортикостероидных препаратов и пр. При необходимости подтверждения диагноза лабораторными методами проводится микроскопическое исследование мазков, обработанных КОН. Посевы выполняются для определения вида возбудителя и исследования на чувствительность к препаратам (*Medicine* 2003:82:39), но не для установления диагноза, поскольку этот микроорганизм относится к числу условно-патогенных и для него характерна высокая частота бессимптомного носительства.

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схемы выбора:**
 - Клотримазол в форме сосательных таблеток 10 мг 5 раз в сутки (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47) до исчезновения очагов поражения, обычно 7–14 дней
 - Нистатин 500 000 ЕД (4–6 мл) полоскать рот 4–5 раз в сутки, или 1–2 ароматизированные пастилки 4–5 раз в сутки в течение 7–14 дней

- Флуконазол 100 мг/сут внутрь в течение 7–14 дней
- **Альтернативные схемы для лечения кандидозной инфекции, плохо поддающейся терапии:**
 - Итраконазол 200 мг/сут в форме суспензии для приема внутрь (прополоскать рот и проглотить); принимать натощак
 - Амфотерицин В в форме суспензии для приема внутрь 1–5 мл 4 раза в сутки (прополоскать рот и проглотить). В настоящее время эта лекарственная форма не выпускается, однако раствор амфотерицина с концентрацией 100 мг/мл могут приготовить в аптеке. (Примечание: обычно рекомендуется принимать 1 мл суспензии, однако пациентам бывает трудно полоскать рот таким количеством раствора.)
 - Амфотерицин В, 0,3 мг/кг/сут в/в
 - Другие препараты группы азолов с повышенной активностью в отношении резистентных к флуконазолу штаммов *Candida*: итраконазол (см. выше), вориконазол (помнить о лекарственном взаимодействии с EFV), равуконазол (экспериментальный препарат) или позаконазол (*Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:917)
 - Эхинокандины (каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин) активны в отношении многих или большинства резистентных к флуконазолу штаммов *Candida*
- **Дополнительные сведения**
 - Переносимость: у нистатина горький вкус, множество побочных эффектов со стороны ЖКТ, его необходимо принимать 4–5 раз в сутки, и он уступает флуконазолу по таким показателям, как частота ответа на терапию и снижение частоты рецидивов. Клотримазол легче переносится и более эффективен (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47).
 - Флуконазол предпочтительнее кетоконазола и итраконазола, поскольку его биодоступность более предсказуема и он вступает в лекарственные взаимодействия с меньшим количеством препаратов (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47; *Am J Med* 1998; 104: 104:33; *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:384).
 - Частота резистентности к препаратам группы азолов *in vitro* выше всего у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, когда количество лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹, при условии длительного приема азолов (*Clin Infect Dis* 2000; 30:749). При интерпретации результатов определения резистентности *in vitro* часто используются произвольно выбранные критерии (*Lancet* 2002; 359:1135). Методами молекулярного типирования был обнаружен только один штамм *C. albicans*, резистентность которого к препаратам нарастает (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:601), также была обнаружена высокая распространенность видов не-*albicans* (*Lancet* 2002; 359:1135; *HIV Clin Trials* 2000; 1:47; *Clin Rev Microbiol* 2000; 26:59). В некоторых исследованиях отмечена высокая (в 48 случаях из 50) эффективность флуконазола, несмотря на наличие резистентности *in vitro* (*J Infect Dis* 1996; 174:821).
 - Лекарственные взаимодействия препаратов группы азолов: флуконазол увеличивает AUC невриапина на 100%; AUC вориконазола уменьшается на 77% при одновременном приеме с эфавирензом и на 40% при одновременном приеме с ритонавиром в дозе 200 мг/сут.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение обычно наступает в течение 7–14 дней, за исключением пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹, которые ранее принимали различные препараты группы азолов (*Clin Infect Dis* 2000; 30:749; *Clin Infect Dis* 1997; 24:28). При неэффективности флуконазола: 1) назначить эмпирическое лечение (см. выше) или 2) выделить культуру гриба для определения резистентности *in vitro*; в руководстве CDC/IDSA рекомендуется назначать эмпирическую терапию раствором итраконазола. В течение 3 месяцев после окончания лечения очень часто возникают рецидивы заболевания, поэтому необходимо назначать повторные курсы, поддерживающую терапию или добиться восстановления иммунитета.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

■ **Показания:** множественные рецидивы, особенно если они тяжело протекают и плохо поддаются лечению. Предупреждению рецидивов способствуют восстановление иммунитета и отсутствие в схеме терапии стероидов и антибактериальных препаратов. Вместо ТМП-СМК, возможно, лучше применять дапсон.

■ **Схемы выбора**

- Флуконазол 100 мг внутрь ежедневно или 200 мг 3 раза в неделю
- Клотримазол или нистатин местно (частота нанесения зависит от выраженности процесса)
- Итраконазол в растворе для приема внутрь 100–200 мг/сут натошак

■ **Дополнительные сведения**

- Очень эффективно восстановление иммунитета (*AIDS* 2000; 14:979).
- К недостаткам постоянного или периодического приема флуконазола относятся риск формирования резистентности к азолам, взаимодействие с другими лекарственными препаратами, высокая стоимость лечения. К факторам риска инфекции резистентными к азолам штаммами *Candida* относятся длительная терапия азолами (хотя это не удалось доказать в ходе исследования ACTG 323), прием ТМП-СМК для профилактики пневмоцистной пневмонии, а также низкий уровень лимфоцитов CD4 (*J Infect Dis* 1996; 173:219). Большинство специалистов сейчас назначают непрерывную терапию флуконазолом только по строгим показаниям, например, при криптококковом менингите (*Clin Infect Dis* 2000; 30:749), рецидивирующем кандидозном эзофагите, тяжелом и плохо поддающемся лечению кандидозном поражении рта и глотки (*J Infect Dis* 1998; 27:1291), однако полученные данные по терапии флуконазолом противоречивы, и результаты самого крупного контролируемого исследования не подтвердили справедливость этой точки зрения (результаты исследования ACTG 323 см. ниже).
- В ходе исследования ACTG 323 сравнивались результаты непрерывного приема флуконазола (200 мг 3 раза в неделю) и периодического приема флуконазола для лечения кандидозного стоматита или эзофагита у пациентов с количеством CD4 <150 мкл⁻¹ и кандидозным стоматитом или эзофагитом в анамнезе. Частота возникновения поражений ротовой полости или пищевода резистентными к флуконазолу штаммами *Candida* составила 4,1% (у 17 из 413 пациентов) в группе, получавшей непрерывную терапию флуконазолом и 4,3% (у 18 из 416 пациентов) в группе, получавшей флуконазол периодически (*Clin Infect Dis* 2005; 41:1473).

- Кокрановский систематический обзор (*Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD003940) 19 клинических исследований, включавших в общей сложности 3225 пациентов, позволил сделать следующие выводы: 1) флуконазол эффективнее нистатина и клотримазола в лечении кандидозного стоматита по показателям клинического и микологического ответа на терапию; 2) флуконазол, кетоконазол и итраконазол сопоставимы по эффективности; 3) профилактический эффект от непрерывного приема флуконазола превышает профилактический эффект от периодического приема флуконазола и от приема плацебо.

Кандидозный эзофагит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Симптомы эзофагита: разлитые боли за грудиной, дисфагия, боли при глотании (одинофагия); лихорадка не характерна. Обычно сочетается с кандидозным стоматитом. Количество лимфоцитов CD4, как правило, меньше 100 мкл^{-1} . При наличии типичных симптомов обычно назначают эмпирическое лечение; быстрый ответ на стандартную терапию служит подтверждением правильности поставленного диагноза.

ТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ

■ Схемы выбора

- Флуконазол, 100–400 мг/сут внутрь или в/в в течение 14–21 дня
- Итраконазол в форме раствора для приема внутрь, 200 мг/сут в течение 14–21 дня

■ Альтернативные схемы

- Амфотерицин В, 0,3–0,7 мг/кг/сут в/в
- Липидные формы амфотерицина: 3–5 мг/кг/сут
- Каспофунгин, 70 мг в/в в первый день, затем 50 мг в/в в сутки
- Вориконазол, 200 мг внутрь 2 раза в сутки или 6 мг/кг в/в дважды с интервалом 12 часов, затем 4 мг/кг в/в каждые 12 часов
- Эхинокандины: микафунгин, анидулафунгин, каспофунгин

■ Дополнительные сведения

- Флуконазол более предпочтителен, чем кетоконазол или итраконазол, поскольку его биодоступность более предсказуема, и более предпочтителен, чем вориконазол и эхинокандины, поскольку опыт применения этого препарата при лечении ВИЧ-инфицированных больше.
- В одном сравнительном исследовании была показана большая эффективность каспофунгина по сравнению с амфотерицином В (в дозе 0,5 мг/кг/сут) (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:451), в другом было установлено, что каспофунгин близок по эффективности к флуконазолу (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1529).
- Эффективность вориконазола в дозе 200 мг/сут сравнима с эффективностью флуконазола (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1447). Эффективность позаконазола (200 мг однократно, затем 100 мг/сут) была также сопоставима с эффективностью флуконазола при лечении кандидозного стоматита и эзофагита у ВИЧ-инфицированных (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1179). Ни в одном исследовании не было получено доказательств превосходства позаконазола по сравнению с флукона-

золом по клиническим или микологическим показателям, тем не менее, этот новый препарат, возможно, сыграет важную роль в лечении инфекций, вызванных резистентными к флуконазолу штаммами *Candida*.

- В отсутствие поддерживающей терапии или восстановления иммунитета вероятность развития рецидива в течение первого года крайне высока.
- Резистентность: см. выше раздел «Кандидозный стоматит».

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У большинства (85–90%) пациентов улучшение наступает через 7–14 дней (*Clin Infect Dis* 2004; 39:842). При отсутствии ответа на терапию: 1) выполнить эзофагоскопию для уточнения диагноза ± выделить культуру *Candida* для определения чувствительности к препаратам *in vitro* или 2) изменить схему лечения: увеличить дозу флуконазола, назначить другой препарат группы азолов (вориконазол или итраконазол) или перейти на в/в терапию (каспофунгин, амфотерицин или флуконазол). При эзофагите, вызванном резистентными к флуконазолу штаммами *Candida*, часто наблюдается улучшение (по крайней мере временное) на фоне лечения итраконазолом. У большинства пациентов после прекращения лечения возникает рецидив заболевания, поэтому требуется проведение поддерживающей терапии или восстановление иммунитета.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: только при рецидивирующем течении.

- **Схема выбора:** флуконазол, 100–200 мг/сут внутрь
- **Дополнительные сведения:** решение о поддерживающей терапии пациентам с рецидивирующим эзофагитом следует принимать индивидуально. Поддерживающая терапия, возможно, повышает вероятность формирования резистентности к препаратам (*J Infect Dis* 1996; 173:219), однако в ходе крупного сравнительного исследования, проведенного АСТГ, не было выявлено различий между показателями частоты возникновения рефрактерного к лечению кандидоза в группе непрерывной терапии флуконазолом и в группе, получавшей флуконазол периодически (*Clin Infect Dis* 2006; 41:1473). Наилучший результат дает восстановление иммунитета (*J Infect Dis* 1998; 27:1291; *AIDS* 2000; 14:23).

Кандидозный вагинит (*MMWR* 2006; 55:21)

ДИАГНОСТИКА. Типичными симптомами служат жжение и зуд слизистой влагалища и желтовато-белые выделения густой консистенции. При гинекологическом осмотре обнаруживаются эритема и желтовато-белые налеты на стенках влагалища; в мазках, окрашенных по Граму или обработанных 10% КОН, обнаруживаются дрожжевые клетки или псевдогифы. Большинство случаев диагностируется у женщин с сохраненным иммунитетом. Необходимость в выделении культуры *Candida* возникает редко; посевы нужны для идентификации видов *non-albicans* (редко) или выявления резистентности к флуконазолу (также редко).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:** азолы интравагинально, обычно в течение 3–7 дней
 - Бутоконазол 2% крем 5 г/сут в течение 3 дней*, или клотримазол 1% крем 5 г/сут в течение 1–2 недель*, или клотримазол 100 мг (вагинальная таблетка) 1 раз в сутки в течение 1–2 недель, или клотрима-

зол 100 мг (вагинальная таблетка) 2 раза в сутки в течение 3 дней, или клотримазол 500 мг (вагинальная таблетка) однократно

- Миконазол: 2% крем 5 г/сут в течение 7 дней*, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней*, вагинальные суппозитории 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней*
- Тиоконазол: 6,5% мазь 5 г однократно*, 0,4% крем 5 г/сут в течение 7 дней, 0,8% крем 5 г/сут в течение 3 дней, суппозитории 80 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней
- Нистатин 100 000 ед/сут в течение 14 дней

* Продаются без рецепта

■ Предпочтительные схемы системного лечения азолами

- Флуконазол 150 мг внутрь однократно
- Итраконазол 200 мг внутрь 2 раза в сутки или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней

■ Дополнительные сведения

- Схемы лечения не зависят от наличия у женщины ВИЧ-инфекции.
- Клотримазол, тиоконазол и миконазол можно приобрести без рецепта. Самолечение допустимо только при появлении типичных симптомов и только в том случае, если ранее уже был поставлен диагноз вагинита.
- Штаммы *Candida*, устойчивые к азолам, редко вызывают вагиниты.
- При тяжелой форме заболевания показано местное применение азолов в течение 7–14 дней или двукратный прием 150 мг флуконазола внутрь с интервалом 72 часа.
- При беременности азола применяют только местно.
- Данные об эффективности пробиотических препаратов с лактобациллами, применяемых для профилактики кандидозного вагинита, неубедительны (*J Antimicrob Chemother* 2006; 58:266).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. При неосложненном вагините (90% случаев) на фоне терапии быстро наступает улучшение. Осложненные случаи составляют 10% случаев, для них характерно затяжное течение или рефрактерность к проводимой терапии; длительность курса лечения осложненных вагинитов >7 дней.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (в случае 4 и более рецидивов в течение года): клотримазол (вагинальная таблетка) 500 мг 1 раз в неделю, или флуконазол 100–150 мг внутрь 1 раз в неделю, или кетоконазол 200 мг внутрь 1 раз в неделю, или итраконазол 400 мг 1 раз в месяц или 100 мг 1 раз в неделю; все вышеперечисленные препараты принимать в течение 6 месяцев (согласно клиническим стандартам лечения женщин, не инфицированных ВИЧ).

Clostridium difficile

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ. Анализ данных 44 778 ВИЧ-инфицированных пациентов, период наблюдения за которыми в среднем составил 2,6 года, показал, что среди вызывающих диарею бактерий *C. difficile* занимает бесспорное первое место (*Clin Infect Dis* 2005; 41:1621). В другом отчете

указывалось, что *C. difficile* обнаруживалась у 36% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей (*Diag Microbiol Infect Dis* 2002; 44:325).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: водянистый стул, количество лейкоцитов в кале может быть разным; часто развиваются лихорадка, гипоальбуминемия и лейкоцитоз. Практически все заболевшие недавно (в течение двух недель, предшествующих первым симптомам заболевания) получали антибактериальные препараты, особенно фторхинолоны, цефалоспорины широкого спектра действия или клиндамицин; реже — макролиды, ТМП-СМК, беталактамы узкого спектра действия или рифампицин. Диарея, вызванная *C. difficile*, не развивается на фоне или вскоре после приема антиретровирусных, противовирусных, противогрибковых препаратов, дапсона и изониазида. Диарея может возникнуть при любом количестве лимфоцитов CD4; возможно, при низком количестве лимфоцитов CD4 повышается риск возникновения заболевания и наблюдается более тяжелое течение заболевания. Недавно обнаруженный штамм NAP1 выделяется у все большего количества больных, вызывает более тяжелую форму заболевания и, по-видимому, более устойчив к стандартным схемам лечения (*N Engl J Med* 2005; 353:2442, 2433, 2503).

ДИАГНОСТИКА. Обнаружение токсинов *C. difficile* в кале: исследование цитопатического эффекта в культуре клеток (золотой стандарт) или ИФА (применяется наиболее часто, чувствительность метода составляет только 70-75%).

ЛЕЧЕНИЕ (*N Engl J Med* 2002; 346:334; *Ann Intern Med* 2006; 145:758)

- Метронидазол 500 мг внутрь 3 раза в сутки x 10–14 дней (схема выбора)
- Ванкомицин 125 мг внутрь 4 раза в сутки x 10–14 дней
- Противопоказаны замедляющие перистальтику препараты, такие как лоперамид (*Имодиум*) и атропин/дифеноксилат (*Ломотил*)

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Лихорадка обычно исчезает в течение 24 часов, а диарея прекращается в среднем через 5 дней. Примерно у 20–25% пациентов через 3–14 дней после прекращения лечения возникает рецидив заболевания. Практически все пациенты отвечают на проводимое лечение, если нет кишечной непроходимости; рецидивы после окончания лечения возникают у 15–20% пациентов (*N Engl J Med* 2002; 346:334).

По данным недавно проведенных исследований, у больных, инфицированных штаммом NAP1 *C. difficile*, развиваются наиболее тяжелые осложнения (токсический мегаколон, сепсис, показания к колонэктомии, смерть); кроме того, заболевание, вызванное штаммом NAP1 *C. difficile*, относительно плохо поддается лечению (*Clin Infect Dis* 2005; 40:1591; *CMAJ* 2004; 171:466). Вопрос о том, чаще или реже этот штамм встречается у ВИЧ-инфицированных, остается открытым. В тяжелых случаях препаратом выбора служит ванкомицин в дозе 125–500 мг внутрь 4 раза в сутки.

Coccidioides immitis

Кокцидиоидомикоз (*Clin Infect Dis* 2005; 41:1174)

ДИАГНОСТИКА. Кокцидиоидомикоз остается относительно частой причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов на эндемичных территориях (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1059). Обычно развивается либо диссемини-

рованная форма (90% случаев), либо менингит (10% случаев), чаще всего у пациентов с количеством лимфоцитов менее 250 мкл^{-1} . При диссеминированной форме могут наблюдаться лихорадка, генерализованная лимфаденопатия, кожные узелки или язвы, гепатит, поражение костей и суставов, перитонит. Диагноз устанавливается 1) при обнаружении возбудителя в посевах любого биоматериала; 2) при обнаружении типичных сферул при гистологическом исследовании биоптатов; 3) при положительном результате реакции связывания комплемента (РСК) с антигеном *C. immitis*; титр антител в РСК более 1:16 указывает на диссеминированную форму заболевания. У пациентов с менингитом обычно наблюдается лихорадка, сонливость, головные боли, тошнота и рвота. В спинномозговой жидкости обнаруживается мононуклеарный плеоцитоз, уровень глюкозы $<50 \text{ мг/дл}$, уровень белка в пределах нормы или слегка повышен. Диагноз ставится на основании наличия антител в спинномозговой жидкости (выявляемых с помощью РСК).

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

■ Схемы выбора

- Флуконазол 400–800 мг/сут внутрь, или итраконазол в капсулах, 200 мг 2 раза в сутки внутрь
- При менингите: флуконазол 400–800 мг/сут в/в или внутрь

■ Альтернативная схема: амфотерицин В 0,5–1 мг/кг/сут в/в до клинического улучшения, общая доза амфотерицина обычно составляет 500–1000 мг

■ Дополнительные сведения

- Сравнительное испытание флуконазола в дозе 400 мг/сут и итраконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки, проведенное с участием 198 пациентов с неменингеальными формами кокцидиоидомикоза, не выявило значительного различия между этими двумя схемами, однако некоторое преимущество все-таки было у итраконазола (*Ann Intern Med* 2000; 133:676). Тем не менее, для лечения менингита препаратом выбора служит флуконазол (*Ann Intern Med* 1993; 119:28).
- Азолы в значительной степени вытеснили амфотерицин из схем лечения, особенно схем лечения хронических заболеваний (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1289).
- При неэффективности флуконазола при кокцидиоидном менингите дополнительно назначают интратекальное введение амфотерицина В. Препаратами выбора служат флуконазол и итраконазол — целесообразность применения новых препаратов группы азолов не доказана (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1289).
- Нет опубликованных данных об опыте применения липидных форм амфотерицина В для лечения кокцидиоидомикоза. Рекомендации относительно доз отсутствуют.
- При очаговых поражениях часто возникает необходимость во вскрытии и дренировании абсцессов.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Состояние улучшается медленно (в течение нескольких недель), часто возникают рецидивы. При неэффективности лечения можно увеличить дозу флуконазола, назначить другой азол или амфотерицин, при необходимости вскрыть и дренировать абсцесс. Лечение продолжают в течение всей жизни, даже после восстановления иммунитета. Определены показания к отмене поддерживающей терапии.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ:

- **Схема выбора:** флуконазол 400 мг/сут или итраконазол 200–400 мг внутрь 2 раза в сутки. Преимущества флуконазола по сравнению с другими азолами: флуконазол лучше всасывается и вступает в лекарственные взаимодействия с меньшим количеством препаратов (*Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1907; *J Antimicrob Chemother*, 2006; 57:384).

Cryptococcus neoformans

Криптококковый менингит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА (рекомендации Группы по изучению микозов при Национальном институте аллергии и инфекционных заболеваний [NIAID Mycosis Study Group Recommendations], *Clin Infect Dis* 2000; 30:710). Обычно входными воротами инфекции являются легкие, поэтому у многих больных развивается пневмонит. Заболевание обычно развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹; характерен подострый менингит с лихорадкой, головной болью и общим недомоганием. У некоторых пациентов заболевание протекает бессимптомно; у многих возникают неменингеальные очаги поражения, особенно поражение кожи с образованием везикул или папул, которые похожи на контактный моллюск. Всем пациентам с клиническими симптомами криптококковой инфекции следует проводить анализ СМЖ. Установить диагноз криптококкового менингита обычно нетрудно, поскольку результат посева крови оказывается положительным в 50–70% случаев, скрининговый тест на наличие криптококкового антигена в сыворотке крови положителен в $>95\%$ случаев; при исследовании СМЖ культура возбудителя выделяется в $>95\%$ случаев, криптококковый антиген в $>95\%$ случаев, а окраска мазков тушью позволяет выявить возбудителя в 60–80% случаев. В спинномозговой жидкости обычно наблюдается повышенное содержание белка (50–150 мг/дл) и отмечается мононуклеарный плеоцитоз (5–100 мкл⁻¹); давление СМЖ, как правило, повышено (>200 мм H₂O в 75% случаев) (*N Engl J Med* 1992; 329:83; *N Engl J Med* 1997; 337:15).

ЛЕЧЕНИЕ (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1289)

- **Схема выбора:** амфотерицин В 0,7 мг/кг/сут в/в + флуцитозин 100 мг/кг/сут внутрь в течение двух недель (фаза «индукции» — курс лечения нагрузочными дозами препаратов для достижения эффекта), затем флуконазол в дозе 400 мг/сут в течение 8 недель или до тех пор, пока СМЖ не станет стерильной (фаза «консолидации» — фаза закрепления достигнутого эффекта), после этого поддерживающая терапия флуконазолом в дозе 200 мг/сут (фаза «супрессии»). Амфотерицин отменяют, если количество лимфоцитов CD4 становится выше 100–200 мкл⁻¹, при условии, что начальный курс терапии завершен и у пациента нет клинических симптомов заболевания (*Clin Infect Dis* 2003; 36:1329).
- **Повышенное внутричерепное давление.** При наличии очаговой неврологической симптоматики или при нарушении сознания (заторможенности) перед люмбальной пункцией необходимо получить изображения ЦНС с помощью визуальных методов диагностики, чтобы выявить возможные противопоказания к проведению пункции.
 - У некоторых пациентов давление СМЖ может быть очень высоким (>400 мм H₂O); им может потребоваться люмбальный дренаж или вентрикулярно-перитонеальный шунт.

- Если давление остается повышенным, следует поставить люмбальный дренаж или наложить вентрикулярно-перитонеальный шунт.
- **Альтернативные схемы** (фазы индукции и консолидации)
 - Амфотерицин В 0,7–1,0 мг/кг/сут в/в (без флуцитозина) в течение 2 недель, затем флуконазол 400 мг/сут в течение 8–10 недель
 - Флуконазол 400–800 мг/сут внутрь + флуцитозин 100 мг/кг/сут внутрь в течение 6–10 недель
 - Амбизом 4 мг/кг/сут в/в в течение 2 недель, затем флуконазол 400 мг/сут в течение 8–10 недель
 - Фаза консолидации: итраконазол 200 мг внутрь 2 раза в сутки
- **Дополнительные сведения**
 - Повторные люмбальные пункции показаны только для снижения повышенного внутричерепного давления; также показанием к повторной люмбальной пункции служит прогрессирование заболевания с появлением новых симптомов через 2 недели от начала терапии, свидетельствующее о неэффективности проводимого лечения.
 - Очень важно нормализовать внутричерепное давление (*Clin Infect Dis* 2000; 30:47). С повышенным внутричерепным давлением связаны 90% случаев смерти в первые 2 недели и 40% случаев смерти в период с 3-й по 10-ю недели (*Clin Infect Dis* 2000; 30:47). **Отсутствие эффективных мер по снижению повышенного внутричерепного давления — наиболее частая и наиболее опасная ошибка в лечении больного** (*Clin Infect Dis* 2005; 40:477).
 - Пациентам с почечной недостаточностью, которые получают терапию флуконазолом, необходимо отслеживать уровни флуконазола в крови; через 2 часа после приема флуконазола его концентрация в крови должна быть <100 мкг/мл.
 - Комбинация амфотерицина В с флуцитозином эффективнее монотерапии амфотерицином В для предупреждения рецидивов заболевания, но не в отношении краткосрочных результатов лечения (*N Engl J Med* 1997; 337:15; *Ann Intern Med* 1990; 113:183).
 - Комбинация флуконазол + флуцитозин эффективна, но более токсична; это может быть связано с тем, что флуцитозин применяется в высоких дозах (*Clin Infect Dis* 1994; 19:741; *Clin Infect Dis* 1998; 26:1362).
 - Липидные формы амфотерицина: наилучшие результаты были получены при использовании Амбизома в дозе 4 мг/кг/сут (*AIDS* 1997; 11:1463).
 - При применении комбинации амфотерицина В и флуцитозина через 2 недели посевы спинномозговой жидкости отрицательны у 60–90% пациентов (*N Engl J Med* 1987; 317:334).
 - Изменения концентрации криптококкового антигена в сыворотке крови не коррелируют с ответом на проводимое лечение; возможно, динамика уровня криптококкового антигена в СМЖ более точно отражает ответ на лечение (*HIV Clin Trials* 2000; 1:1).
 - В клиническом исследовании, в котором сравнивалась эффективность постоянной супрессивной терапии амфотерицином В еженедельно и флуконазолом, частота рецидивов в течение первого года терапии составила 2% в группе флуконазола и 19% в группе амфотерицина (*N Engl J Med* 1993; 326:793). В другом исследовании час-

тота рецидивов на фоне приема флуконазола составила 4%, а на фоне приема итраконазола — 23% (*Clin Infect Dis* 1999; 28:291).

- Резистентность к амфотерицину В встречается крайне редко, или ее трудно выявить (*Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1383; *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:643; *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1463). При монотерапии флуцитозином резистентность развивается быстро (*Lancet* 2002; 359:1135). Устойчивость к флуконазолу формируется редко (*Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1856; *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:420).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. При применении трехфазной медикаментозной терапии смертность составляет 5%, а посевы СМЖ через 2 недели отрицательны у 60% больных (*N Engl J Med* 1997; 337:15). Первоочередной задачей является лечение повышенного внутричерепного давления, поскольку оно может привести к нарушению функций внутричерепных нервов или вклинению головного мозга в большое затылочное отверстие. При высоком внутричерепном давлении необходимо установить люмбальный дренаж (*Clin Infect Dis* 2000; 30:47). С повышенным внутричерепным давлением связано большинство случаев смерти больных криптококковым менингитом (*Clin Infect Dis* 2000; 30:47). Через 2 недели терапии посевы спинномозговой жидкости отрицательны у 70% больных (*Clin Infect Dis* 2000; 30:710). Если через 2 недели у пациента обнаруживаются новые симптомы заболевания, люмбальную пункцию следует повторить. Частота рецидивов на фоне поддерживающей терапии флуконазолом (фаза 3) составляет 2% (*N Engl J Med* 1992; 326:796). Изменения концентрации криптококкового антигена в сыворотке крови не коррелируют с ответом на проводимое лечение; возможно, динамика уровня криптококкового антигена в СМЖ более точно отражает ответ на лечение (*HIV Clin Trials* 2000; 1:1).

В ходе длительного наблюдения за 82 ВИЧ-инфицированными пациентами с криптококковым менингитом (в эпоху ВААРТ) было установлено, что среди тех, кто прожил более 3 месяцев, частота рецидива составила 0,9/100 пациенто-лет. Через 48 месяцев криптококковый антиген не обнаруживался в сыворотке крови у 71% пациентов (*AIDS* 2006; 20:2183).

НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ. Лечение считают неэффективным, если через 2 недели от начала терапии отсутствуют признаки клинического улучшения. Рекомендуется: (1) продолжить лечение по старой схеме, (2) увеличить дозу флуконазола, применяемого в комбинации с флуцитозином, (3) назначить альтернативные препараты, например, вориконазол. В случае явной неэффективности проводимой терапии следует исключить синдром восстановления иммунитета как одну из возможных причин данного явления (*J Infect Dis* 2005; 51:165).

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИММУНИТЕТА. Из 21 проанализированного случая, вскоре после начала ВААРТ у 3 пациентов появились начальные симптомы криптококковой инфекции, а у 18 пациентов на фоне ВААРТ криптококковый менингит стал хуже поддаваться лечению (*Clin Infect Dis* 2005; 40:1049). Частота повторного возникновения криптококкового менингита после начала ВААРТ у пациентов с криптококковым менингитом в анамнезе составила 30% (у 18 из 59 пациентов). При проведении дифференциального диагноза прежде всего необходимо ответить на вопрос, какова причина криптококкового менингита: воспалительный синдром восстановления иммунитета или простой рецидив криптококковой инфекции. В пользу воспалительного синдрома восстановления иммунитета говорят:

1) начало ВААРТ в течение 30 дней от начала терапии криптококкового менингита; 2) хороший ответ на ВААРТ (медиана прироста количества лимфоцитов CD4 составляла 94 мкл^{-1} против 4 мкл^{-1} , а медиана снижения вирусной нагрузки составляла $-2,3 \log_{10}$ копий/мл против $-0,15 \log_{10}$ копий/мл); 3) более выраженная воспалительная реакция (среднее количество лейкоцитов в СМЖ 56 мл^{-1} против 12 мл^{-1}) и более низкая смертность (9% против 38%). Также для криптококкового менингита, обусловленного воспалительным синдромом восстановления иммунитета, характерны появление симптомов через 2–8 месяцев от начала ВААРТ и отрицательные результаты посевов СМЖ (*AIDS* 2005; 19:1043). К неменингеальным проявлениям криптококковой инфекции при воспалительном синдроме восстановления иммунитета относятся лимфаденит, некротическая пневмония, церебрит, медиастинит, поражение спинного мозга, очаговые образования (криптококкомы) головного мозга, кожные абсцессы (*AIDS Read* 2006; 16:199; *Scand J Infect Dis* 1998; 30:615; *AIDS* 2004; 18:349).

Рекомендации по лечению: продолжать ВААРТ и терапию флуконазолом; может потребоваться короткий курс кортикостероидной терапии, который в некоторых случаях приводит к быстрому улучшению состояния больного (*Neurology* 2006; 67:383). При лечении криптококкового лимфаденита на фоне воспалительного синдрома восстановления иммунитета были очень эффективны противовоспалительные препараты (*J Infect Dis* 1998; 30:615).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схема выбора:** флуконазол 200 мг/сут внутрь
- **Альтернативные схемы**
 - Амфотерицин В 1,0 мг/кг 1 или 2 раза в неделю пациентам с неоднократными рецидивами на фоне терапии азолами
 - Флуконазол: можно повышать поддерживающую дозу до 400 мг/сут
 - Итраконазол 200 мг в капсулах внутрь 1 раз в сутки (при неэффективности или непереносимости флуконазола)
- **Дополнительные сведения**
 - Поддерживающая терапия флуконазолом (200 мг/сут внутрь) эффективнее поддерживающей терапии амфотерицином В (*N Engl J Med* 1992; 326:793) и поддерживающей терапии итраконазолом в дозе 200 мг/сут внутрь (*Clin Infect Dis* 1999; 28:291).
 - Восстановление иммунитета: лечение (вторичную профилактику) прекращают при стабилизации количества лимфоцитов CD4 на уровне $>100\text{--}200 \text{ мкл}^{-1}$ при ежемесячных измерениях в течение более 6 месяцев подряд при условии завершения начального курса лечения и отсутствия симптомов (*Clin Infect Dis* 2003; 36:1329).

Диссеминированная форма, легочная форма или антигенемия

ДИАГНОСТИКА. Обнаружение криптококка в посевах крови, мочи и/или секрета бронхов практически всегда свидетельствует о развитии заболевания (криптококкоза) и служит показанием к проведению люмбальной пункции для исключения менингита. Обнаружение антител к криптококку позволяет заподозрить криптококкоз, особенно при титре более 1:8; в таком случае диагноз необходимо подтвердить с помощью посевов.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** флуконазол 200–400 мг/сут внутрь до восстановления иммунитета
- **Альтернативные схемы:** итраконазол 200 мг в капсулах 2 раза в сутки внутрь во время еды, или 200 мг в форме суспензии для приема внутрь 2 раза в сутки натошак постоянно до восстановления иммунитета
- **Дополнительные сведения**
 - Цель лечения — профилактика менингита.
 - При рефрактерных к терапии поражениях легких и костей может потребоваться хирургическое вмешательство.
 - К неменингеальным формам инфекции относятся: поражения легких, кожных покровов, суставов, глаз, надпочечников, ЖКТ, печени, поджелудочной железы, простаты и мочевых путей.
 - В случае антигенемии необходимо выполнить следующие исследования: рентгенографию органов грудной клетки, люмбальную пункцию, посевы крови и мочи. Если в результате обследования не удастся выявить локализацию инфекционного процесса и антигенемия превышает 1:8, проводят курс лечения флуконазолом (*Clin Infect Dis* 1996; 23:827).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (необходимость в поддерживающей терапии при неменингеальной форме криптококкоза не доказана)

- **Схема выбора:** флуконазол 200 мг/сут внутрь
- **Альтернативные схемы:** итраконазол 200 мг/сут в капсулах внутрь во время еды с кислым питьем, или 100–200 мг/сут в форме суспензии для приема внутрь натошак, или амфотерицин В 0,6–1,0 мг/кг в/в 1–2 раза в неделю.

Cryptosporidium parvum

Криптоспоридиоз (см. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:554; *Clin Infect Dis* 2001; 32:331; *N Engl J Med* 2002; 346:1723).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Для криптоспоридиоза типично развитие острого, подострого или хронической профузной диареи (частого жидкого стула), часто сопровождавшегося спастическими болями в животе, тошнотой и рвотой; лихорадка возникает примерно у трети больных (*Ann Intern Med* 1996; 124:429; *Clin Infect Dis* 2003; 36:903). Для установления диагноза применяют микроскопию мазка кала, окрашенного на кислотоустойчивые ооцисты, иммунофлюоресцентный анализ и иммуноферментный анализ; все эти методы достаточно чувствительны, специфичны и обладают практически одинаковой диагностической ценностью при исследовании образцов неоформленного стула (*N Engl J Med* 2002; 346:1723). При оформленном стуле лучше провести иммунофлюоресцентный анализ. При тяжелой диарее достаточно исследовать один образец. При менее тяжелом течении диареи рекомендуется исследовать несколько образцов, взятых в разное время. Особенности течения заболевания у больных СПИДом: 1) бессимптомное носительство — 4%; 2) диарея продолжительностью менее 2 месяцев, который проходит спонтанно — 29%; 3) хроническая диарея более 2 месяцев — 60%; 4) крайне тяжелая (молниеносная, холероподобная) диарея (с потерей веса более 2 кг/сут) — 8% (*N Engl J Med* 2002; 346:1723). Хронические и холероподобные формы встречаются практически только у пациентов с количест-

вом лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹. Серологическое исследование образцов сывороток крови, полученных от 78 ВИЧ-инфицированных пациентов в Сан-Франциско, показало, что показатели частоты случаев сероконверсии и случаев развития заболевания намного выше, чем те, которые обычно приводятся в литературе, и составляют около 250 на 1000 пациенто-лет (*J Infect Dis* 2006; 194:1428).

ЛЕЧЕНИЕ

▪ Схемы выбора

- Вылечить персистирующий криптоспоридиоз позволяет только восстановление иммунитета с помощью ВААПТ. Симптомы обычно исчезают при повышении количества лимфоцитов CD4 до уровня >100 мкл⁻¹; для улучшения клинического состояния может быть достаточно лишь небольшого увеличения количества лимфоцитов.
- Симптоматическая терапия: восполнение потери жидкости (регидратирующие напитки для спортсменов, такие как *Gatorade*, бульон и др., см. «Дополнительные сведения» ниже); пищевые добавки и протодиарейные препараты: *Ломотил*, лоперамид, парегорик, субсалицилат висмута (*Пепто-Бисмол*) и дезодорированная настойка опия.

▪ Схемы, которые иногда рекомендуются, однако нечасто оказываются эффективными

- Нитазоксанид (*Alinia*, United Pharmaceuticals, Буффало-Гров, Иллинойс) 500 мг внутрь 2 раза в сутки (*Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:557).
- Паромомицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки или 1000 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14–28 дней, затем 500 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Паромомицин 1 г 2 раза в сутки + азитромицин 600 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель, затем только паромомицин в течение 8 недель.
- Октреотид (*Сандостатин*) 50–500 мкг 3 раза в сутки п/к или в/в со скоростью 1 мкг/час.
- Азитромицин 1200 мг внутрь 2 раза в первый день, затем 1200 мг/сут в течение 27 дней, затем 600 мг/сут.
- Атоваквон 750 мг в форме суспензии для приема внутрь во время еды 2 раза в сутки.

▪ Дополнительные сведения

- Антимикробные препараты: для лечения криптоспоридиоза пытались применять более 95 различных препаратов, однако ни один из них не оказывал достаточного лечебного эффекта (*N Engl J Med* 2002; 346:1723; *Lancet* 2002; 360:1375), в том числе паромомицин, азитромицин и нитазоксанид. В ходе одного рандомизированного клинического испытания паромомицина (аминогликозида, который не всасывается в ЖКТ) было выявлено умеренное, но статистически значимое улучшение клинического состояния больных и уменьшение количества ооцист в каловых массах (*Clin Infect Dis* 2000; 31:1084); другое рандомизированное клиническое испытание не выявило улучшения на фоне лечения паромомицином (*J Infect Dis* 1995; 170:419).
- Пероральная регидратация (при тяжелой форме диареи): NaCl 3,5 г (3/4 чайной ложки), NaHCO₃ 2,5 г (чайная ложка пищевой соды), KCl 1,5 г (чашка апельсинового сока или банан) на 1 литр воды. В продаже имеются готовые смеси в пакетиках (*Cera Product* (888-237-2598) или *Jianas Brothers* (816-421-2880)).

- Нитазоксанид одобрен FDA для лечения криптоспориidioза у детей без иммунодефицита. Обычный режим дозирования нитазоксанида для взрослых — 500 мг каждые 6–12 часов или 1 г 2 раза в сутки.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >100 мкл⁻¹ криптоспориidioз обычно проходит самостоятельно через 2–8 недель, так же как у лиц без иммунодефицита. У больных СПИДом с фульминантным или персистирующим хроническим криптоспориidioзом целью лечения является восстановление иммунитета — даже незначительное увеличение количества лимфоцитов CD4 может привести к исчезновению симптомов и элиминации возбудителя (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 12:35; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:124).

Cytomegalovirus (ЦМВ)

ЦМВ ретинит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Может протекать бессимптомно или приводить к появлению «плавающих мушек» перед глазами, выпадению полей зрения, скотомам, снижению остроты зрения. Развивается обычно у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹. При осмотре глазного дна на сетчатке обнаруживаются периваскулярные желтовато-белые инфильтраты ± кровоизлияния в сетчатку (симптом «омлета с кетчупом»). Посевы крови, определение вирусной нагрузки ЦМВ и обнаружение антигена ЦМВ в крови не обладают диагностической ценностью из-за недостаточной специфичности в отношении диагностики перехода от носительства ЦМВ к заболеванию (*J Clin Microbiol* 2000; 323:563), однако выделение возбудителя из крови (посев) может быть полезно для определения чувствительности *in vitro* (в специализированных лабораториях) у пациентов с рецидивами заболевания. Опытный окулист обычно устанавливает диагноз при офтальмоскопии на основании типичных изменений глазного дна. Исследование стекловидного тела и внутриглазной жидкости методом ПЦР на ЦМВ часто дает положительный результат и является высокоспецифичным методом диагностики (*Ophthalmology* 2004; 218: 43). Как правило, диагноз устанавливается на основании типичных изменений глазного дна, выявляемых при офтальмоскопии.

ТЕРАПИЯ

■ Схемы выбора

- При поражениях, угрожающих потерей зрения: внутриглазной имплантат ганцикловира (*Vimpat*) каждые 6–8 месяцев + валганцикловир 900 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды в течение 14–21 дня, затем 900 мг/сут. Возможна имплантация *Vimpat* в амбулаторных условиях, однако при применении местной анестезии чаще развиваются кровоизлияния в стекловидное тело (*Retina* 2004; 24:41).
- Периферическое поражение сетчатки: валганцикловир внутрь (в указанных выше дозах). Некоторые специалисты не назначают лечение при небольших очагах на периферии, если ожидается восстановление иммунитета, однако в этом случае существует риск развития увеита на фоне восстановления иммунной системы.
- **Альтернативные схемы при периферическом поражении сетчатки**
 - Ганцикловир 5 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 14–21 дня, затем валганцикловир 900 мг внутрь 1 р/сут

- Фоскарнет 60 мг/кг в/в каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 14–21 дня, затем 90–120 мг/кг в/в каждые 12 часов
- Ганцикловир 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 14–21 дня, затем 5 мг/кг/сут в/в
- Валганцикловир 900 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 21 дня, затем 900 мг/сут
- Цидофовир в/в 5 мг/кг дважды с недельным интервалом, затем 5 мг/кг 1 раз в 2 недели (+ пробенецид)

■ Дополнительные сведения

- При отсутствии восстановления иммунной системы внутриглазной имплантат ганцикловира подлежит замене каждые 6–8 месяцев.
- Некоторые специалисты не назначают лечение при небольших очагах на периферии, если ожидается восстановление иммунитета, однако при отсутствии противоициомегаловирусной терапии риск развития увеита на фоне восстановления иммунной системы может быть выше (*Arch Ophthalmol* 2003; 121:466; *J Infect Dis* 1999; 179:179; *Am J Ophthalmol* 2000; 130:49).
- Валганцикловир представляет собой «пролекарство» ганцикловира. При приеме валганцикловира внутрь обеспечивается такой же уровень ганцикловира в сыворотке крови, как и при в/в введении стандартных доз ганцикловира (*N Engl J Med* 2002; 346:1119).
- *Vitraser* (внутриглазной имплантат, выделяющий ганцикловир) эффективнее, чем в/в ганцикловир, поддерживает ремиссию ЦМВ ретинита (рецидивы заболевания развивались через 220 дней и 71 день соответственно), но при этом возрастает риск вовлечения в процесс непораженного глаза, а также развития экстраокулярных форм ЦМВ инфекции, если одновременно с имплантацией *Vitraser* не проводить системную противоициомегаловирусную терапию (*N Engl J Med* 1997; 337:83). Поэтому любое местное лечение необходимо проводить на фоне системной терапии против ЦМВ инфекции (например, валганцикловиром).

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ИЛИ РЕЦИДИВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

■ Схемы выбора

- Внутриглазной имплантат ганцикловира, если не применялся до настоящего времени (даже если на фоне системной терапии ганцикловиром возникали рецидивы, поскольку при использовании имплантата уровни препарата во внутриглазных жидкостях выше) + системная терапия ганцикловиром, фоскарнетом, цидофовиром или валганцикловиром. Выбор препарата зависит от предполагаемых или установленных резистентных свойств ЦМВ.
- Назначение того же препарата в нагрузочной дозе (ганцикловир 10 мг/кг/сут, фоскарнет 180–240 мг/кг/сут или валганцикловир 900 мг 2 раза в сутки). При первом рецидиве обычно не меняют препарат; показаниями к переходу на другой препарат служат подозрение о том, что вирус устойчив к используемому препарату (см. ниже), и токсичность.
- Поздний рецидив: перейти на альтернативный препарат (см. ниже).
- Фомивирсен 330 мг, инъекции в стекловидное тело на 1-й и 15-й день, затем 1 раз в месяц.

■ Дополнительные сведения

- При отсутствии восстановления иммунной системы ожидается рецидив.

- Ранние рецидивы (в течение первых 3 месяцев) обычно не связаны с резистентностью ЦМВ к лекарственному препарату, в отличие от поздних рецидивов (более чем через 6 месяцев).
- Продолжительность безрецидивного периода зависит от того, каковы критерии рецидива, используется ли метод фотографирования сетчатки, а также от применяемых методов лечения. Последующие рецидивы возникают через более короткие промежутки времени.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Цель лечения — предупредить дальнейшую потерю зрения. На фоне лечения зрение, как правило, перестает ухудшаться, однако нарушения зрения, имеющиеся на момент начала терапии, необратимы. Появление высвобождающих ганцикловир имплантатов и ВААРТ кардинально изменило тактику ведения больных и результаты лечения. Основная проблема, связанная с применением ганцикловира, состоит в формировании резистентности вируса к ганцикловиру, как правило, вследствие мутаций гена фосфотрансферазы UL97, обеспечивающих резистентность низкого уровня, которую можно преодолеть путем использования имплантата ганцикловира, и мутаций гена ДНК-полимеразы UL54, обеспечивающих резистентность высокого уровня к ганцикловиру, а также перекрестную резистентность к цидофовиру и, в некоторых случаях, к фоскарнету (*J Infect Dis* 2001; 183:333; *J Infect Dis* 2000; 182:1765). Мутацию гена UL97 можно обнаружить с помощью анализа генетических последовательностей (секвенирования ДНК), проводящегося непосредственно с образцом крови (плазмой и лейкоцитами), результаты которого получают менее чем через 48 часов, вместо 4 недель, необходимых для классического выделения вируса в культуре клеток (*J Infect Dis* 2006; 193:1728). Частота формирования резистентности к ганцикловиру составляет менее 10% через 3 месяца терапии и 25–30% через 9 месяцев (*J Infect Dis* 1998; 177:770; *J Infect Dis* 2001; 183:333; *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:873). Таким образом, рецидивы инфекции в первые 3 месяца терапии обычно не связаны с формированием резистентности к ганцикловиру, в отличие от рецидивов, возникающих более чем через 9 месяцев от начала терапии. Установлена сильная корреляция между долгосрочными результатами лечения ЦМВ инфекции и ответом на ВААРТ — как вирусологическим, так и иммунологическим. Анализ последовательностей ДНК 271 пациента с ЦМВ ретинитом показал, что частота прогрессирования заболевания (расширение границы очага более чем на 750 мкм или возникновение нового очага поражения) составляет 0,6 на 1 пациенто-год среди пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹ и 0,02 на 1 пациенто-год среди пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹. АРТ эффективна даже при отсутствии прироста количества лимфоцитов CD4 (*Ophthalmology* 2004; 111:2224). Результаты длительного наблюдения 494 глаз с ЦМВ ретинитом показали, что острота зрения через 3,1 года уменьшилась до $\geq 20/50$ (0,4 и менее) у 29% глаз и до $\geq 20/200$ (0,1 и менее, т. е. слепота) у 15% глаз (*Ophthalmology* 2006; 113:1432). Среди пациентов, у которых наблюдалось улучшение иммунологических показателей, частота увеита, связанного с синдромом восстановления иммунитета, составила 17%. Это осложнение приводило к снижению остроты зрения до $\geq 20/50$ (0,4 и менее) с частотой 0,2 на 1 пациенто-год, однако частота развития слепоты оказалась намного меньше — 0,04 на 1 пациенто-год. Это значение вероятности развития слепоты сопоставимо со значением вероятности развития слепоты у пациентов с улучшением иммунологических показателей, без увеита. Дальнейший анализ базы данных обследований 494 глаз выявил, что 1) причинами снижения остроты зрения до $\geq 20/50$ были поражение зоны 1

(50%) и отслойка сетчатки (20%); 2) катаракта и цистовидный макулярный отек наблюдаются в 50% случаев длительно существующего ЦМВ ретинита, но только у 10% ослепших пациентов (*Ophthalmology* 2006; 113:1441).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

■ Схемы выбора

- Валганцикловир 900 мг/сут внутрь
- Внутриглазной имплантат ганцикловира (замена каждые 6 месяцев) + валганцикловир 900 мг/сут внутрь

■ Альтернативные схемы

- Фоскарнет 90–120 мг/кг/сут в/в
- Цидофовир 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели

- **Восстановление иммунитета:** если количество лимфоцитов CD4 при ежемесячном определении в течение 6 месяцев и более стабильно выше 100–150 мкл⁻¹, отсутствуют признаки активности ЦМВ инфекции и пациента регулярно осматривает окулист, поддерживающую терапию отменяют. Ее возобновляют при снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня <50–100 мкл⁻¹. Рецидивы возникают при падении количества лимфоцитов CD4 до уровня <50 мкл⁻¹ (*AIDS* 2000; 14:173). Безопасность этих рекомендаций была доказана (*AIDS* 2001; 15:23), но в редких случаях ранние рецидивы (в первые 3 месяца) возникают и у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >100 мкл⁻¹, это связано с потерей ЦМВ-специфического иммунитета (*J Infect Dis* 2001; 183: 1285; *HIV Clin Trials* 2005; 6:136).

ВОСПАЛЕНИЕ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА (ВИТРЕИТ) ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- **Клинические проявления:** воспалительный процесс в передней камере глаза и/или витреит, обычно возникающие через 4–12 недель от начала ВААРТ (*Arch Ophthalmol* 2003; 121:466; *Am J Ophthalmol* 2000; 129:634). Показатели заболеваемости колеблются в широком диапазоне, от 0,11 на 1 пациенто-год до 0,86 на 1 пациенто-год (*Am J Ophthalmol* 2000; 129:634; *J Infect Dis* 1999; 179:697). Низкие показатели заболеваемости могут быть обусловлены лучшей супрессией ЦМВ на момент начала ВААРТ. ПЦР стекловидного тела и внутриглазной жидкости на ЦМВ обычно дает отрицательный результат (*Ophthalmology* 2004; 218: 43); ЦМВ вiremия не обнаруживается (*HIV Clin Trials* 2005; 6:136). Лечение обычно состоит в продолжении ВААРТ, применении противовирусного препарата и стероидных препаратов местно, например, инъекций триамцинолона (0,1 мл 0,4% раствора) в стекловидное тело (*Ophthalmol Surg Lasers Imaging* 2003; 34:398).
- **Схема выбора:** системное или периокулярное введение кортикостероидов. Улучшение наступает в 50% случаев.

ДИАГНОСТИКА. Типичными клиническими симптомами ЦМВ эзофагита служат лихорадка, одинофагия ± боль за грудиной, обычно четко локализованная. ЦМВ эзофагит обычно развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹. Диагноз устанавливается на основании результатов эндоскопического исследования, при котором обнаруживаются неглубокие язвы в дистальном отделе пищевода, и гистологического исследования биоптата слизистой пищевода, при котором выявляются типичные внутриядерные и цитоплазматические включения. Для ЦМВ колита характерны лихорадка, боли в животе, потеря веса и диарея. ЦМВ колит также обычно развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹. ЦМВ колит может привести к таким серьезным осложнениям, как кровотечение или перфорация стенки кишки. Диагноз устанавливается на основании результатов эндоскопического исследования, при котором обнаруживается изъязвление слизистой кишки, и гистологического исследования биоптата слизистой, при котором выявляются типичные внутриядерные и цитоплазматические включения.

ЛЕЧЕНИЕ

■ Схемы выбора

- Валганцикловир 900 мг 2 раза в сутки внутрь во время еды в течение 3–4 недель (если пациент может принимать препарат внутрь)
- Ганцикловир 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 3–4 недель
- Фоскарнет 60 мг/кг в/в каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 3–4 недель
- Показанием к назначению поддерживающей терапии служит развитие рецидива заболевания во время или после окончания курса лечения

■ Дополнительные сведения

- Лечение показано всем пациентам с симптоматическим ЦМВ эзофагитом; показания к лечению ЦМВ колита в связи с малой эффективностью терапии четко не определены.
- Ганцикловир и фоскарнет одинаково эффективны при ЦМВ колите (*Am J Gastroenterol* 1993; 88:542).
- Курс терапии обычно составляет 21–28 дней или продолжается до исчезновения клинических проявлений.
- При приеме валганцикловира обеспечивается приблизительно такой же уровень ганцикловира в сыворотке крови, как и при внутривенном введении ганцикловира, и обычно ему отдается предпочтение при лечении пациентов с сохраненным актом глотания.
- Все пациенты с ЦМВ поражением ЖКТ должны пройти скрининговое офтальмологическое обследование.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Улучшение при ЦМВ эзофагите обычно наступает через 1–2 недели, при этом снижается лихорадка и уменьшается боль при глотании. У пациентов с колитом эффективность терапии мала, и клиническое улучшение (уменьшение болей в животе и диареи) может быть очень незначительным или не наступить совсем, однако выделение вируса с каловыми массами при этом значительно уменьшается.

ДИАГНОСТИКА. Формы поражения ЦНС при ЦМВ инфекции: деменция, вентрикулоэнцефалит, восходящая полирадикуломиелопатия (миелорадикулит). У пациентов с *деменцией* наблюдаются: 1) сонливость, спутанность сознания, лихорадка и 2) в СМЖ мононуклеарный плеоцитоз и повышенное содержание белка. У пациентов с *полирадикуломиелопатией* наблюдаются: 1) прогрессирующий парез нижних конечностей, затем нарушение функции мочевого пузыря и кишечника и 2) в СМЖ полиморфноядерные лейкоциты и повышенное содержание белка. У пациентов с *энцефалитом* наблюдаются: 1) быстро прогрессирующий делирий, поражение черепно-мозговых нервов, атаксия и нистагм, 2) в СМЖ повышенное содержание белка и мононуклеарный плеоцитоз, 3) на МРТ усиление интенсивности сигнала от перивентрикулярной зоны. Диагноз поражения ЦНС цитомегаловирусом устанавливается при наличии типичного клинического синдрома в сочетании с обнаружением ЦМВ, обычно методом ПЦР, в спинномозговой жидкости или ткани мозга. Исследование СМЖ методом ПЦР обладает 80% чувствительностью и 90% специфичностью (*Clin Infect Dis* 2002; 34:103). Диагноз можно поставить с помощью биопсии головного мозга с последующим гистологическим и культуральным исследованиями. При радикуломиелопатии в СМЖ обнаруживается полиморфноядерный лейкоцитоз.

ЛЕЧЕНИЕ

■ Схемы выбора

- Ганцикловир 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 3–6 недель + фоскарнет 90 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 3–6 недель, затем поддерживающая терапия ганцикловиром (или валганцикловиром) и фоскарнетом.
- Наиболее важно восстановление иммунитета.

■ Альтернативные схемы: Ганцикловир 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 3–6 недель, затем поддерживающая терапия ганцикловиром в/в или валганцикловиром внутрь.

■ Дополнительные сведения

- Схема ганцикловир + фоскарнет, вероятно, оптимальна, но плохо переносится пациентами, а ответ на терапию довольно скромный. В одном из исследований медиана продолжительности жизни 36 пациентов, получавших лечение согласно этой схеме, составила всего 3 месяца (*AIDS* 2000; 14:517). Применение данной комбинации сопровождается резким снижением качества жизни пациента (*J Infect Dis* 1993; 167:1184). Главным фактором, способствующим улучшению состояния, является восстановление иммунитета с помощью ВААРТ.
- Цидофовир: данные о его применении при поражении ЦНС крайне ограничены.
- Лечение не приводит к значительному увеличению продолжительности жизни, и на момент начала лечения часто присутствуют необратимые изменения ЦНС (*Neurology* 1996; 46:444; *Clin Infect Dis* 2002; 34:103).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ

- ЦМВ энцефалит: ретроспективное исследование эффективности схемы ганцикловир + фоскарнет при ЦМВ энцефалите продемонстрирова-

ло увеличение медианы продолжительности жизни с 42 дней (у пациентов контрольной группы, по данным историй болезни) до 94 дней (AIDS 2000; 14:517).

- ЦМВ полирадикулопатия: улучшение состояния наблюдается через 2–3 недели (*Neurology* 1993; 43:493).
- При тяжелом ЦМВ поражении ЦНС терапию нагрузочными дозами препаратов (фазу «индукции») необходимо продлить до нескольких месяцев (*Clin Infect Dis* 1993; 17:32). Поддерживающая терапия проводится на протяжении всей жизни. На настоящее время не установлено, подходит ли валганцикловир для «индукционной» терапии.
- **Воспалительный синдром восстановления иммунитета:** сообщалось о случае возникновения ЦМВ энцефалита на фоне восстановления иммунитета, развившегося через 3 недели после начала ВААРТ; у пациента наблюдался ответ на терапию фоскарнетом (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:888).

ЦМВ пневмонит

ДИАГНОСТИКА. Симптомы ЦМВ пневмонита: лихорадка, кашель, одышка и интерстициальные инфильтраты (затенения на рентгенограмме легких). Минимальный список диагностических критериев, необходимых для установления диагноза, включает следующие (*Clin Infect Dis* 1996; 23:76): 1) инфильтраты в легких; 2) наличие характерных внутриклеточных включений в легочной ткани; 3) отсутствие в легких другого патогенного микроорганизма, способного вызывать пневмонит.

ПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ: ЦМВ пневмонит у пациентов с гистологическими признаками ЦМВ инфекции + отсутствие ответа на лечение, направленное против других возбудителей инфекций. Выделение ЦМВ из секрета дыхательных путей не является основанием для установления диагноза; истинный ЦМВ пневмонит развивается нечасто.

ЛЕЧЕНИЕ. Ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в сутки в/в более 3 недель, или фоскарнет 60 мг/кг каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов более 3 недель, или валганцикловир 900 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 недель.

▪ Дополнительные сведения

- Клиническое улучшение на фоне приема ганцикловира наблюдается более чем в 60% случаев (*Clin Infect Dis* 1996; 23:76).
- Показания для проведения долгосрочной поддерживающей терапии пока не установлены.

***Entamoeba histolytica* (Clin Infect Dis 2001; 32:331)**

ДИАГНОСТИКА. При инвазивном заболевании в кале обнаруживается примесь крови, лейкоциты в кале обычно отсутствуют. Трехкратный анализ кала на яйца глистов и простейших обладает 85–95% чувствительностью. Отличить патогенную *E. histolytica* от непатогенной, чаще встречающейся *E. dispar* можно по антигенному составу с помощью моноклональных антител; в мазках они выглядят одинаково (J Clin Microbiol 1993; 31:2845).

ЛЕЧЕНИЕ▪ **Схемы выбора**

- Метронидазол 500–750 мг внутрь или в/в 3 раза в сутки в течение 7–10 дней
- Тинидазол 2 г внутрь 1 раз в сутки в течение 3 дней
- Йодохинол 650 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 20 дней
- Паромомицин 25–35 мг/кг/сут (разделить на 3 приема) в течение 7 дней

▪ **Альтернативная схема:** паромомицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней

▪ **Дополнительные сведения.** Необходимо отличать патогенную *E. histolytica* от непатогенной *E. dispar*. *E. histolytica* вызывает амебиаз — амебную дизентерию и абсцессы печени. Более 90% изолятов амеб относятся к виду *E. dispar*. В большинстве лабораторий не проводятся серологические исследования или исследование кала методом тИФА, позволяющие различить эти два вида амеб (Clin Infect Dis 2000; 30:959; Clin Infect Dis 2000; 30:955). Патогенна только *E. histolytica*, и только ее обнаружение является показанием к проведению лечения.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. 10-дневный курс метронидазола излечивает 90% больных. Второй препарат добавляют, чтобы уничтожить цисты, находящиеся в просвете кишечника.

Haemophilus influenzae**ЛЕЧЕНИЕ**

▪ **Схема выбора:** цефуроксим

▪ **Альтернативные схемы**

- ТМП-СМК
- Цефалоспорины 2-го и 3-го поколения
- Фторхинолоны

▪ **Дополнительные сведения**

- Стандартная терапия обычно достаточно эффективна (Clin Infect Dis 2000; 30:461).
- Не рекомендуется вакцинировать взрослых против *H. influenzae*, поскольку в большинстве случаев инфекцию вызывают некапсулированные штаммы, а вакцина не обеспечивает иммунитет к ним.

Herpes simplex (MMWR 2006; 55 [RR-11]:16)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Клинические проявления, диагностика и лечение герпеса губ и слизистой ротовой полости и герпеса половых органов (генитального герпеса) одинаковы, за исключением анатомической локализации высыпаний. Обычно появлению герпетических высыпаний предшествуют продромальные симптомы (жжение, зуд, покалывание и другие ощущения в области пораженного участка), затем на губах или половых органах появляются высыпания, которые быстро проходят следующие стадии развития: папула → пузырек → язва → корочка. Высыпания у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции характеризуются более тяжелым течением, у них выше риск диссеминации вируса, чаще наблюдается рефрактерность к терапии и чаще встречается резистентность вируса к ацикловиру. Диагноз устанавливается на основании типичного внешнего вида высыпаний. При атипичных высыпаниях или высыпаниях, плохо поддающихся терапии, диагноз следует подтвердить с помощью исследования содержимого пузырьков или отделяемого язв: из полученного материала выделяют культуру вируса, проводят анализ на антиген вируса простого герпеса и/или готовят мазки по Тцанку. Чувствительность исследования по Тцанку составляет 60–80%; посевы, метод прямой флюоресценции и ПЦР на вирус простого герпеса более чувствительны (MMWR 2002; 51[RR-6]:13). Для выявления резистентности к ацикловиру необходимо выделить культуру вируса и исследовать вирус на чувствительность к препаратам.

ЛЕЧЕНИЕ (MMWR 2006; 55[R11]:16)■ **Схемы выбора****Рекомендации CDC 2006 года по лечению высыпаний, вызванных вирусом простого герпеса у ВИЧ-инфицированных**

	Острый (первичный)	Рецидив	Супрессивная терапия
Ацикловир	400 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней	400 мг 3 раза в сутки в течение 5–10 дней	400–800 мг 2 раза в сутки
Фамцикловир	250 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней	500 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней	500 мг 2 раза в сутки
Валацикловир	1 г 2 раза в сутки в течение 7–10 дней	1 г 2 раза в сутки в течение 5–10 дней	500 мг 2 раза в сутки

- Тяжелое течение: ацикловир 5 мг/кг в/в каждые 8 часов до начала заживления, затем применять ацикловир внутрь (в режиме приема, указанном выше) до полного заживления высыпаний.
- Инфекция ВПГ, резистентным к ацикловиру: фоскарнет 40 мг/кг каждые 8 часов до заживления высыпаний или аппликации 1% геля цидофовира 1 раз в сутки в течение 5 дней (препарат готовится в аптеке).
- Генитальный герпес во время беременности: наличие герпетических высыпаний в области половых органов у роженицы является показанием к кесареву сечению во избежание инфицирования ребенка. Безопасность применения ацикловира, фамцикловира и валацикло-

вира во время беременности и родов в полной мере не установлена; наиболее обширный опыт накоплен в отношении применения ацикловира, который, по-видимому, безопасен при беременности и рекомендуется для лечения первого эпизода или тяжелых рецидивов генитального герпеса у беременных. Ацикловир часто рекомендуется в конце беременности женщинам, страдающим рецидивирующим герпесом, поскольку он снижает вероятность возникновения показаний к кесареву сечению. При тяжелой герпетической инфекции во время беременности следует применять ацикловир внутривенно.

- Тяжелая герпетическая инфекция с развитием пневмонита, эзофагита, гепатита или диссеминированная форма: ацикловир 5–10 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 2–7 дней или до улучшения состояния, далее переходят на прием валацикловира в дозе 1 г внутрь 2 раза в сутки; общая длительность курса лечения — не менее 10 дней, затем пероральный прием фамцикловира, ацикловира или валацикловира.
- Энцефалит: ацикловир 10 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 14–21 дня.
- Герпетический кератит: трифлуридин по 1 капле каждые 2 часа до 9 раз в сутки не более 21 дня.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Раннее начало лечения уменьшает продолжительность периода высыпаний на коже и слизистых, снижает выраженность общих симптомов и уменьшает выделение вируса (*Arch Int Med* 1996; 156:1729); лечение не снижает вероятность рецидивов (*Med Letter* 1995; 37:117). В случае устойчивой к лечению герпетической инфекции у ВИЧ-инфицированного пациента следует заподозрить резистентность к ацикловиру (*N Engl J Med* 1991; 325:551). Штаммы, резистентные к ацикловиру, устойчивы также к фамцикловиру, валацикловиру и, как правило, к ганцикловиру. В этом случае назначают цидофовир местно, или фоскарнет в/в (*J Infect Dis* 1997; 17:862; *N Engl J Med* 1993; 327:968), или трифлуридин (*Bupornuk*, 1% раствор) местно (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 12:147). Сообщалось о случаях появления герпетических эрозивных высыпаний в области половых органов на фоне восстановления иммунитета (*HIV Med* 1999; 1:10; *Clin Infect Dis* 2006; 42:418).

СУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- **Показания:** 6 и более рецидивов в течение года; альтернативная тактика — лечить каждый эпизод. (См. ниже о роли супрессивной противогерпетической терапии в профилактике передачи ВИЧ.)
- **Схемы супрессивной терапии:** ацикловир 800 мг 2 раза в сутки; фамцикловир 500 мг 2 раза в сутки; валацикловир 1,0 г 1 раз в сутки.
- **ПРОФИЛАКТИКА ПЕРЕДАЧИ ВИЧ.** Согласно результатам 30 эпидемиологических исследований, инфекция вирусом простого герпеса 2-го типа увеличивает вероятность передачи ВИЧ в 2–4 раза (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:435). Во время рецидивов (эпизодов реактивации) герпеса, даже протекающих субклинически, повышается выделение ВИЧ. Супрессивная терапия противогерпетическими препаратами уменьшает частоту и тяжесть рецидивов герпетической инфекции; она также уменьшает выделение ВИЧ. Исследования среди ВИЧ-инфицированных, проведенные в Уганде, в округе Ракаи, показали, что у инфицированных вирусом простого герпеса наблюдались более высокие концентрации ВИЧ, предположительно вследствие хронической

иммунной стимуляции, и увеличение вероятности передачи ВИЧ в 1,7–5 раз (*N Engl J Med* 2000; 342:921; *J Infect Dis* 2003; 188:1492; *J Infect Dis* 2005; 191:1403). Близкие результаты были получены также в ходе исследований, проведенных в Соединенных Штатах (*Clin Infect Dis* 2006; 43:347). Эти данные указывают на важную роль супрессивной противогерпетической терапии в снижении вероятности передачи вируса простого герпеса и позволяют предположить, что она способствует также уменьшению вероятности передачи и заражения ВИЧ, а также замедлению прогрессирования ВИЧ-инфекции.

■ Дополнительные сведения

- Клиническая эффективность ацикловира, фамцикловира и валацикловира одинакова (*Sex Transm Dis* 1997; 24:481; *J Infect Dis* 1998; 178:603; *JAMA* 2001; 144:818; *Br J Dermatol* 2001; 144:188).
- Информационная служба для пациентов, рекомендованная CDC: 800-227-8922, <http://www.ashastd.org>.
- Аллергическая реакция на ацикловир встречается редко, но она служит противопоказанием к назначению фамцикловира и валацикловира. Разработаны методики десенсибилизации (*Ann Allergy* 1993; 70:386).
- Анализ данных Регистра случаев применения ацикловира в первом триместре беременности не выявил риска для плода (*Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70:201).
- Профилактический прием ацикловира, начиная с 36 недель беременности, снижает риск рецидива герпеса половых органов во время родов. Наличие герпетических высыпаний в области половых органов у роженицы служит показанием к кесареву сечению (*Obstet Gynecol* 2003; 102: 1396; *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:836).
- Профилактика рецидивов генитального герпеса, по всей видимости, играет важную роль в снижении риска передачи и заражения ВИЧ (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:435; *J Infect Dis* 2003; 187:19; *J Infect Dis* 2003; 187:1513).
- Супрессивная терапия может снизить риск прогрессирования ВИЧ-инфекции (*J Infect Dis* 2002; 186:1718).

Herpes Zoster

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Примерно у 95% здоровых взрослых есть антитела к вирусу *varicella-zoster*, и примерно у 5% здоровых взрослых развивается опоясывающий лишай. Факторами риска служат пожилой возраст и наличие иммунодефицита. Риск развития опоясывающего лишая у ВИЧ-инфицированных выше в 15–25 раз по сравнению с риском для населения в целом. Риск развития опоясывающего лишая повышен у ВИЧ-инфицированных пациентов с любым количеством лимфоцитов CD4; БААПТ оказывает минимальное влияние на заболеваемость опоясывающим лишаем. Тем не менее, по мере снижения количества лимфоцитов CD4 показатели заболеваемости возрастают (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:111; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1604). Как правило, появлению сыпи предшествуют продромальные боли в области пораженного дерматомы, где через несколько дней появляются типичные пузырьковые высыпания. При анализе 282 случаев возникновения опоясывающего лишая у ВИЧ-инфицированных пациентов было установлено, что средний возраст заболевших составил 41 год, у 67% было поражение

одного дерматома, факторами риска служили ВААПТ (отношение шансов = 2,4) и количество лимфоцитов CD4 50–200 мкл⁻¹ (отношение шансов = 2,7 против количества лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹), и у 18% больных развивалась постгерпетическая невралгия (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:169). Диагноз обычно устанавливается на основании типичного внешнего вида высыпаний. Можно также подтвердить диагноз, исследовав содержимое пузырьков культуральным методом или методом прямой флюоресценции; чувствительность исследования мазка по Тцанку составляет 60%. Методика ПЦР находится на стадии разработки и, возможно, наиболее информативна при исследовании СМЖ. У большинства пациентов развивается болевой синдром, нередко очень интенсивный. В некоторых случаях для облегчения боли требуется назначение наркотических анагетиков. После заживления высыпаний возможно формирование рубцов и возникновение постгерпетической невралгии; других остаточных явлений нет.

■ Наиболее тяжелые осложнения

- Прогрессирующий некроз наружного слоя сетчатки с быстрой потерей зрения (*Ophthalmology* 1994; 101:1488; *AIDS* 2002; 16:1045). У большинства пациентов количество лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹; для этого заболевания характерно дерматомное поражение кожи и множественные очаги помутнения сетчатки. Таким больным требуется провести немедленный офтальмологический осмотр и начать терапию ацикловиром в/в и фоскарнетом в высоких дозах.
- Острый некроз сетчатки с периферическим некротическим ретинитом и витреитом с высоким риском потери зрения вследствие отслойки сетчатки. Может развиваться при любом количестве лимфоцитов CD4.
- Неврологические нарушения, вызываемые вирусом *varicella-zoster*, в том числе поперечный миелит, энцефалит и геморрагический инсульт, у больных СПИДом развиваются редко. При интерпретации результатов исследования СМЖ следует помнить, что мононуклеарный плеоцитоз, повышенное содержание белка и положительный результат ПЦР на вирус *varicella-zoster* могут также наблюдаться при неосложненном течении опоясывающего лишая.
- Постгерпетическая невралгия.

ЛЕЧЕНИЕ

■ Схемы выбора

Опоясывающий лишай (локализованная форма)

- Фамцикловир 500 мг внутрь 3 раза в сутки или валацикловир 1 г внутрь 3 раза в сутки от 7 до 10 дней
- При тяжелых кожных поражениях или при поражении внутренних органов: ацикловир в/в 10 мг/кг каждые 8 часов, затем валацикловир 1 г внутрь 3 раза в сутки до полного заживления высыпаний
- Острый некроз сетчатки: ацикловир 10 мг/кг в/в каждые 8 часов, с переходом на прием валацикловира внутрь
- Прогрессирующий некроз наружного слоя сетчатки: ацикловир 10 мг/кг в/в каждые 8 часов плюс фоскарнет 60 мг/кг в/в каждые 8 часов
- Предполагаемая резистентность к ацикловиру: фоскарнет в/в в суточной дозе 120–200 мг/кг

Уменьшение болевого синдрома

- Габапентин, трициклические антидепрессанты, карбамазепин, пластырь с лидокаином, наркотические анальгетики (эффективны и не достаточно используются)
 - Ветряная оспа: ацикловир 30 мг/кг/сут в/в от 7 до 10 дней до исчезновения лихорадки, затем валакловир внутрь 1 г 3 раза в сутки или фамцикловир 500 мг внутрь 3 раза в сутки
- **Дополнительные сведения**
- Некоторые специалисты рекомендуют назначать кортикостероиды для предупреждения постгерпетической невралгии (*Ann Int Med* 1996; 125:376), но при ВИЧ-инфекции это не рекомендуется.
 - Постгерпетическая невралгия практически не встречается у пациентов моложе 55 лет, даже у пациентов со СПИДом.
 - В случае резистентности к ацикловиру предпочтение отдается фоскарнету (*N Engl J Med* 1993; 308:1448).
 - В сравнительных исследованиях пероральной терапии ацикловиром и валакловиром было выявлено незначительное преимущество последнего (*Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1546).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Применение противовирусной терапии при опоясывающем лишае способствует уменьшению продолжительности стадии высыпаний, уменьшению количества новых элементов, уменьшению выраженности системных симптомов, но клинический эффект терапии невелик (и проявляется в основном у пациентов, лечение которых было начато в первые 24 часа от начала клинических проявлений) (*N Engl J Med* 1991; 325:1539). Пациентов в основном беспокоят боли, в том числе обусловленные постгерпетической невралгией, особенно у пожилых пациентов. Сообщалось о случаях возникновения поперечного миелита, ирита, кератита и типичных дерматомных поражений кожи как проявлений **синдрома восстановления иммунитета** (*AIDS* 2004; 18:1218; *Clin Infect Dis* 2006; 42:418; *Medicine* 2002; 81:213).

ПРОФИЛАКТИКА

- **Показания:** контакт с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем. Проводится лицам, ранее не болевшим этими инфекциями, и, если есть возможность выполнения серологического обследования, при отсутствии антител класса IgG к вирусу *varicella-zoster*. Профилактическое лечение необходимо начинать в первые 96 часов после контакта (предпочтительнее в первые 48 часов).
- **Схема выбора:** иммуноглобулин, обогащенный антителами к вирусу *varicella-zoster* (VZIG), 5 флаконов (в дозе 6,25 мл) в первые 96 часов после контакта.
- **Альтернативная схема:** ацикловир, 800 мг внутрь 5 раз в сутки на протяжении 3 недель. Примечание: из клинических стандартов USPHS/IDSA 1999 года по лечению и профилактике оппортунистических инфекций была изъята рекомендация по применению ацикловира для профилактики инфекций, вызываемых вирусом *varicella-zoster*, в связи с отсутствием доказательств его эффективности.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Диссеминированный гистоплазмоз обычно развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <150 мкл⁻¹ и характеризуется полиорганным поражением с развитием общих симптомов, включая лихорадку, потерю веса и повышенную утомляемость. Часто возникает поражение легких, костного мозга, ЖКТ $\pm$ ЦНС (*Medicine* 1990; 69:361; *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1122; *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73:576; *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55:195). Посевы крови, секрета дыхательных путей (смывов с поверхности бронхов), аспирата костного мозга или материала из очага инфекции положительны в 85% случаев, однако для получения результата требуется от 2 до 4 недель. Обычно *H. capsulatum* выявляют методом микроскопии, применяя специальные методы окрашивания срезов, либо определяют капсулярный полисахаридный антиген в моче (чувствительность 90%) или крови (чувствительность 85%) (*Trends Microbiol* 2003; 11:488). Величины относительной чувствительности разных диагностических методов при диссеминированной форме заболевания по данным MiraVista Diagnostics: обнаружение полисахаридного антигена капсулы — 92%; посевы — 86%; гистологическое исследование — 43%; серологическое исследование — 71%. Уровень антигена снижается на фоне лечения и повышается во время рецидива заболевания. Антиген часто обнаруживается в смывах с поверхности бронхов (полученных при бронхоальвеолярном лаваже) при поражении легких и в СМЖ при менингите (*Ann Intern Med* 1991; 115:936). Набор для обнаружения антигена можно заказать в лабораториях компании Мира Виста (Mira Vista Labs) по телефонам 866-647-2847 или 317-856-26-81 или на сайте <http://www.miravistalabs.com>.

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

▪ Схемы выбора

- Тяжелая острая инфекция: амфотерицин В 0,7 мг/кг/сут в/в или *Амбизом* 4 мг/кг/сут в/в, в течение 3–10 дней.

Продолжение терапии: итраконазол в капсулах, 200 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении 12 недель, затем поддерживающая терапия итраконазолом 200 мг внутрь 2 раза в сутки или флуконазолом 800 мг внутрь 1 раз в сутки.

- Инфекции легкой или средней тяжести: итраконазол в дозах, указанных выше, в течение 12 недель.
- Менингит: амфотерицин В или *Амбизом* в суточной дозе 3 мг/кг в течение 12–16 недель, затем итраконазол в капсулах, 200 мг 1 раз в сутки.

▪ Альтернативные схемы

- Итраконазол 400 мг/сут в/в.
- Острая инфекция: итраконазол 400 мг/сут в/в.
- Легкое течение: флуконазол 800 мг/сут внутрь (менее эффективен, чем итраконазол)

■ Дополнительные сведения

- Диагноз тяжелой формы диссеминированной инфекции устанавливается при наличии хотя бы одного критерия из следующих: лихорадка $>39^{\circ}\text{C}$, систолическое АД <90 мм рт. ст., $\text{PO}_2 <70$ торр, потеря веса $>5\%$ от исходного, индекс Карновского <70 , гемоглобин <10 г/л, количество нейтрофилов <1000 мл $^{-1}$, активность АЛТ $>2,5 \times \text{ВГН}$, креатинин $>2 \times \text{ВГН}$, альбумин <35 г/л или нарушение функции другого органа (*Clin Infect Dis* 2000; 30:688; *Ann Intern Med* 2002; 137:105).
- Итраконазол является препаратом выбора из препаратов группы азолов; он предпочтительнее, чем кетоконазол и флуконазол (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1289; *Clin Infect Dis* 2001; 33:1910).
- Итраконазол можно применять для начальной терапии гистоплазмоза легкой и средней тяжести без поражения ЦНС, или его можно использовать для поддерживающей терапии, после «индукционной» терапии амфотерицином В (*Am J Med* 1995; 98:336).
- Возможно, Амбизом более эффективен, чем амфотерицин В (*Ann Intern Med* 2002; 137:154).
- В сравнительном клиническом исследовании эффективности амфотерицина В и Амбизома при лечении больных СПИДом, в группе, принимавшей Амбизом, наблюдалось более быстрое снижение температуры и меньше побочных реакций на введение препарата (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2354). Стоимость лечения Амбизомом составляет в среднем 1200 долл. в сутки, в то время как стоимость лечения амфотерицином В — 12 долл. в сутки.
- Уровень итраконазола в крови: некоторые специалисты рекомендуют измерять уровень свободного препарата в сыворотке крови, который должен превышать 1 мкг/мл, или общую концентрацию свободного итраконазола и гидроксипитраконазола (метаболита итраконазола), также оказывающего противогрибковое действие, которая должна превышать 2 мкг/мл. Концентрацию итраконазола следует измерять не раньше, чем через 5 дней от начала приема препарата (лаборатория Сан-Антонио [San Antonio Lab], тел.: 210-567-4131). При недостаточной высокой концентрации препарата в крови следует убедиться в том, что пациент принимает препарат во время еды и с кислым питьем, следует отменить препараты, снижающие кислотность желудочного сока или вступающие во взаимодействие с итраконазолом (ИП и ННИОТ), или назначить жидкую лекарственную форму препарата, которую также следует принимать во время еды.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У большинства пациентов наблюдается субъективное и объективное улучшение состояния через неделю после начала лечения. Клинический эффект при лечении Амбизомом или итраконазолом наблюдается у 85% пациентов; посевы крови становятся отрицательными через 2 недели лечения у 85% пациентов, получавших Амбизом, и у 50% пациентов, получавших итраконазол (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2354). Изменения титра капсулярного полисахаридного антигена в крови и моче коррелируют с клиническим ответом на терапию и обычно снижаются через 2–4 недели; во время поддерживающей терапии необходимо определять титр антигена в крови и моче каждые 3–6 месяцев, чтобы своевременно диагностировать рецидив. Вероятность неэффективности лечения коррелирует с результатами теста на чувствительность возбудителя к препаратам *in vitro*, особенно это касается флуконазола, активность которого в отношении гистоплазм гораздо ниже по

сравнению с итраконазолом (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1910). В некоторых руководствах содержится рекомендация регулярно определять уровни итраконазола в сыворотке крови, убеждаясь в том, что обеспечивается достаточный уровень всасывания препарата. Описаны случаи развития пневмонита, увеита, аденита, поражения кожи и абсцесса печени гистоплазмозной этиологии, связанные с **синдромом восстановления иммунитета** (*AIDS* 2006; 20:119; *Am J Med* 2005; 118:1038). В одной публикации сообщалось о большом количестве случаев диссеминированного гистоплазмоза, возникающих в первые 6 месяцев от начала ВААПТ, предположительно вследствие активации латентного гистоплазмоза (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41:468). В другой публикации сообщалось о четырех пациентах, у которых после начала ВААПТ (медиана — 45 дней) возникали абсцессы печени, лимфаденит, кишечная непроходимость, увеит и артрит (*AIDS* 2006; 20:119).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схема выбора:** итраконазол 200 мг/сут (см. «Дополнительные сведения»).
- **Альтернативные схемы:** флуконазол 800 мг/сут внутрь на протяжении всей жизни (применять только при непереносимости итраконазола).
- **Дополнительные сведения.** Восстановление иммунитета: критерии отмены поддерживающей терапии отсутствуют (руководство CDC/IDSA по лечению оппортунистических заболеваний, *MMWR* 2002; 51[RR-8]:16). В руководстве CDC/IDSA содержится рекомендация проводить поддерживающую терапию в течение всей жизни пациента. Однако результаты недавно проведенного исследования показывают, что можно безопасно прекратить профилактический прием противогрибковых препаратов при выполнении следующих условий: 1) >12 месяцев лечения; 2) количество лимфоцитов CD4 >150 мкл⁻¹; 3) ВААПТ не менее 6 месяцев; 4) уровень гистоплазмозного антигена в моче и сыворотке крови <4,1 ед (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1485).

Isospora belli

Изоспороз

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Типичными клиническими симптомами служат частый жидкий стул (диарея) ± лихорадка, боли в животе, рвота и истощение. Диагноз устанавливается при обнаружении ооцист в мазках кала, окрашенных на кислотоустойчивые микроорганизмы. Это исследование обладает высокой специфичностью и достаточной чувствительностью, однако иногда приходится исследовать несколько образцов кала, взятых в разное время. Диагностические наборы для определения антигена *Isospora* в продажу не поступают.

ЛЕЧЕНИЕ

■ Острая инфекция

- Схема выбора: ТМП-СМК, 1 таблетка 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки (или эквивалентная доза в/в) в течение 10 дней (руководство CDC/IDSA 2004 г.)
- Альтернативная схема: пириметамин 50–75 мг/сут внутрь + лейковорин 5–10 мг/сут в течение 10 дней.
- Ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней.
- Другой препарат класса фторхинолонов.
- Поддерживающая терапия: регидратация и лечебное питание; ВААПТ.

■ Дополнительные сведения

- У пациентов с сохраненным иммунитетом заболевание проявляется диареей, проходящей самостоятельно через 2–3 недели. У больных СПИДом может развиваться тяжелая или персистирующая диарея, которую нужно лечить. Продолжительность курса лечения не установлена.
- Клиническое улучшение на фоне терапии ТМП-СМК наступает быстро, однако у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 $<200 \text{ мкл}^{-1}$ нередко развиваются рецидивы заболевания (*N Engl J Med* 1989; 320:1044; *Ann Intern Med* 2001; 132:885).
- Возможно, пириметамин не уступает по эффективности ТМП-СМК, однако опыт его применения не столь обширен (*Ann Intern Med* 1988; 109:474).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У больных СПИДом клиническое улучшение на фоне применения ТМП-СМК наступает в течение 2–3 дней (*N Engl J Med* 1986; 315:87; *N Engl J Med* 1989; 320:1024). После исчезновения клинических симптомов выделение возбудителя с калом во внешнюю среду может продолжаться еще длительное время.

СУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схема выбора:** ТМП-СМК, 1–2 таблетки по 160/800 мг в сутки или 3 раза в неделю.
- **Альтернативные схемы:**
 - Пириметамин, 25 мг + сульфадоксин, 500 мг в неделю внутрь (*Фанзидар* 1 таб. в неделю).
 - Пириметамин, 25 мг + фолиевая кислота, 5 мг/сут.
- **Длительность поддерживающей терапии:** можно отменить ТМП-СМК, если количество лимфоцитов CD4 сохраняется на уровне $>200 \text{ мкл}^{-1}$ в течение не менее 3 месяцев (руководство CDC/IDSA 2004 г.)

JS вирус

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

ДИАГНОСТИКА. У большинства здоровых людей (70–80%) JS вирус находится в латентной форме в костном мозге, селезенке, миндалинах и т. д. (*Neurol Res* 2006; 28:299). Этот вирус вызывает только прогрессирующую многоочаговую энцефалопатию, для которой наиболее типично стертое начало и медленное прогрессирование неврологических нарушений (в течение нескольких недель или месяцев). Для ПМЛ характерны: 1) нарушение когнитивной функции, деменция, судорожные припадки, афазия, нарушения функции черепно-мозговых нервов, атаксия, гемипарез; 2) отсутствие цитоза и нормальное содержание белка в СМЖ; 3) отсутствие лихорадки; 4) количество лимфоцитов CD4 обычно $<100 \text{ мкл}^{-1}$, однако примерно в трети случаев может быть $>200 \text{ мкл}^{-1}$; 5) снижение плотности белого вещества мозга на КТ- и МРТ-томограммах; 6) непрерывное прогрессирование неврологических нарушений в течение нескольких недель или месяцев (*Clin Infect Dis* 2003; 36:1047; *Clin Infect Dis* 2002; 34:103; *Lancet* 1997; 349:1534). Для установления точного диагноза необходимо выявить характерные особенности анамнеза + типичные изменения на снимках МРТ + обнаружить в биоптате мозга JS вирус методом прямой флюоресценции и типичные включения в олигодендроцитах. Исследование СМЖ методом ПЦР на JS вирус обладает 75–80% чувствительностью и 90–99% специфичностью (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:569).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** эффективного лечения не существует. На фоне ВААРТ у некоторых пациентов наступает улучшение, у некоторых стабилизация, а у некоторых наблюдается прогрессирование неврологических нарушений. Тем не менее, ВААРТ показана всем пациентам с ПМЛ, которые ее еще не получают.
- **Дополнительные сведения**
 - Положительный результат исследования СМЖ методом ПЦР при наличии типичных клинических симптомов и данных МРТ достаточен для установления предположительного диагноза ПМЛ. Если результат ПЦР отрицателен, решают вопрос о проведении биопсии головного мозга (в зависимости от вероятности наличия другого заболевания, поддающегося лечению).
 - Прогноз: медиана продолжительности жизни после установления диагноза ПМЛ составляет 2–4 месяца (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:1030; *N Engl J Med* 1998; 338:1345; *Clin Infect Dis* 2002; 34:103). На фоне ВААРТ продолжительность жизни увеличивается в среднем до 8–9 месяцев (*J Neurovirol* 1999; 5:421).
 - Исследования эффективности различных препаратов: ни один противовирусный препарат не обладает достаточной эффективностью против JS вируса; изучалась эффективность цидофовира, альфа-интерферона, амантадина, цитарабина, аденозина, фоскарнета, ганцикловира и цитозина арабинозида (*AIDS* 2002; 16:1791; *J Neurovirol* 2001; 7:364; *J Neurovirol* 2001; 7:374; *J Neurovir* 1998; 4:324; *AIDS* 2002; 16:1791; *N Engl J Med* 1998; 338:1345; *AIDS* 2000; 14:517).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Средняя продолжительность жизни больных составляет 6–9 месяцев, однако среди больных ПМЛ наблюдается значительный разброс значений этого показателя — до 19 лет. Описаны случаи спонтанного улучшения у больных, не получавших терапию (*Ann Neurol* 1998; 44:341). Специфическое (этиотропное) лечение с доказанной эффективностью отсутствует, хотя установлено, что ВААП увеличивает продолжительность жизни. В одном исследовании из 31 пациента с ПМЛ, получавшего ВААП, выжило 18 пациентов. Из них у 8 пациентов наблюдалось улучшение, у 6 — ухудшение, а у четверых состояние не изменилось (*J Neurovirol* 1999; 5:421). Результаты наблюдений других исследователей были похожими (*J Infect Dis* 2000; 182:1077; *AIDS* 1999; 13:1881; *Clin Infect Dis* 2000; 30:95; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1268).

Основную роль в возникновении **ПМЛ при синдроме восстановления иммунитета**, по-видимому, играют специфичные к вирусу JC лимфоциты CD4. При гистологическом исследовании может обнаруживаться диффузная моноклеарная периваскулярная инфильтрация коркового вещества головного мозга в сочетании с положительным результатом гибридизации *in situ* на вирус JC (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1142). В дополнение к этому на МРТ-томограммах головного мозга обнаруживается накопление контрастного вещества (*AIDS* 1999; 13:1426). На фоне воспалительного синдрома восстановления иммунитета наблюдались случаи как клинического улучшения течения ПМЛ, так и случаи тяжелого течения ПМЛ, в том числе повлекшие за собой смерть больных (*Acta Neuropathol* 2005; 109:449). При тяжелых формах ПМЛ, возникающих на фоне восстановления иммунитета, допускается применение кортикостероидов в высоких дозах, в редких случаях возникает необходимость в отмене ВААП (*Acta Neuropathol* 2005; 109:449; *Neurology* 2006; 67:1692).

Microsporidia

Микроспоридиоз (*Clin Infect Dis* 2001; 32:331)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Микроспоридии — большая группа микроорганизмов, относящихся к царству грибов; до начала эпохи ВААП 20–50% случаев хронической диареи у больных СПИДом были вызваны микроспоридиями. В настоящее время показатели заболеваемости и распространенности микроспоридиоза значительно уменьшились. Типичным клиническим проявлением микроспоридиоза служит появление частого жидкого стула (диареи) у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹. Диагноз обычно устанавливается при исследовании кала методом световой микроскопии; для обнаружения спор применяют люминесцентные красители — калькофлуор белый, *Chromatope 2R* или *Uvitex 2B* (*N Engl J Med* 1992; 326:161; *Ann Trop Med Parasitol* 1993; 87:99; *Adv Parasitol* 1998; 40:351). Данная методика обладает 100% чувствительностью и 80% специфичностью (*J Clin Microbiol* 1998; 36:2279). К микроспоридиям принадлежит большое количество микроорганизмов, среди которых известны только два микроорганизма, способные вызвать диарею: *Enterocytozoon (Septata) intestinalis*, который обнаруживается у 10–20% больных микроспоридиозом, и *E. bienersi*, который обнаруживается в 80–90% случаев. Помимо поражения кишечника, микроспоридии могут вызывать энцефалиты, поражение глаз, миозиты и синуситы. Может развиваться диссеминированная форма заболевания (*Clin Infect Dis* 1994; 19:517; *Adv Parasitol* 1998; 40:321).

ЛЕЧЕНИЕ

▪ Схемы выбора:

- Оптимальный режим лечения: ВААПТ, на фоне которой удается достичь адекватного вирусологического ответа и повышения количества лимфоцитов до уровня $>100 \text{ мкл}^{-1}$.
- Возбудитель *E. bieneusi*: фумагиллин 60 мг/сут в течение 2 недель (препарат вызывает обратимую тромбоцитопению; не продается в США).
- Возбудитель *E. intestinalis*: албендазол 400 мг внутрь 2 раза в сутки до достижения количества лимфоцитов $\text{CD4} >200 \text{ мкл}^{-1}$ (см. «Дополнительные сведения», первый пункт).
- Симптоматическое лечение с использованием пищевых добавок и противодиарейных препаратов (дифеноксилат/атропин, лоперамид и др.).
- При поражении глаз: глазные капли — фуимидил В солевой раствор 3 мг/мл (фумагиллин 70 мг/мл), на протяжении всей жизни. Для лечения системной инфекции к терапии следует добавить албендазол в дозе 400 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Диссеминированная форма: итраконазол 400 мг внутрь 1 раз в сутки + албендазол 400 мг внутрь 2 раза в сутки (*Trachipleistophora* или *Brachiola*)

▪ Дополнительные сведения

- Албендазол рекомендуется назначать для лечения диссеминированной формы микроспоририоза (кроме поражения глаз), вызванной любым возбудителем из группы микроспориридий, за исключением *E. bieneusi* (руководство CDC/IDSA 2004 г.).
- Эффективность фумагиллина доказана результатами контролируемого исследования схем лечения микроспоририоза, вызванного *E. bieneusi* (*N Engl J Med* 2002; 346:1963).
- Эффективность албендазола установлена только для инфекций, вызванных *E. intestinalis* (10–20% случаев микроспоририоза).
- Сообщалось об отдельных случаях успешного применения итраконазола, флуконазола, нитазоксанида, нитрофурантоина, атоваквона и метронидазола (*Clin Infect Dis North Am* 1994; 8:483).
- Восстановление иммунитета с повышением количества лимфоцитов CD4 до уровня $>100 \text{ мкл}^{-1}$ приводит к улучшению состояния 80–90% больных микроспоририозом, вызванным *E. bieneusi* (*Lancet* 1998; 351:256; *AIDS* 1998; 12:35; *J Clin Microbiol* 1999; 37:421; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:124).
- Внекишечные формы микроспоририоза: *E. bellum* вызывает синуситы и диссеминированную форму заболевания; *E. cuniculi* — поражение ЦНС, конъюнктивы, почек, легких; *T. hominis* и *Braciola* — миозиты.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. При увеличении количества лимфоцитов CD4 до уровня $>100 \text{ мкл}^{-1}$ симптомы исчезают. При лечении фумагиллином микроспоририоза, вызванного *E. bieneusi*, улучшение наступает на 4 неделе, когда у пациента пропадает потребность в приеме лоперамида и в кале перестают обнаруживаться микроспоририи (*N Engl J Med* 2002; 346:1963).

ВОЗБУДИТЕЛЬ: поксвирус (оспенная группа)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Папулы куполообразной формы, с пупковидным вдавлением в центре. По цвету папулы могут не отличаться от окружающей кожи или приобретают розовый или молочно-белый оттенок. Высыпания могут возникать на любых участках кожи, за исключением ладоней и подошв. Чаще всего высыпания располагаются на лице (в области нижней челюсти), шее и наружных половых органах. Элементы обычно не превышают 5 мм в диаметре; крайне редко встречаются элементы более сантиметра в диаметре (гигантский моллюск). Диагноз можно подтвердить с помощью микроскопии мазка, обработанного КОН или окрашенного по Тцанку, или с помощью гистологического исследования биоптата, в котором выявляются типичные интраэпидермальные включения. При электронной микроскопии обнаруживаются крупные, похожие на кирпичики, вирусы, напоминающие вирус оспы.

ЛЕЧЕНИЕ. Отдельные элементы выскабливают острой юреткой, удаляют методами криотерапии, электрокоагуляции (*Sex Transm Infect* 1999; 75[suppl 1]:S80), химической коагуляции (трихлоруксусной кислотой, кантаридином, подофиллином, 5-фторурацилом, третиноином, нитратом серебра, фенолом), местно обрабатывают имиквимодом или цидофовиром. На фоне эффективной ВААРТ высыпания, как правило, исчезают (*Eur J Dermatol* 1999; 9:211).

Mycobacterium avium complex

Диссеминированная форма МАК-инфекции

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Микобактерии, относящиеся к комплексу *M. avium*, широко распространены в окружающей среде и попадают в организм человека воздушно-капельным путем (в легкие) или с пищей и водой (в ЖКТ). Они довольно часто служат причиной развития хронических заболеваний легких у в остальном здоровых людей и вызывают диссеминированную инфекцию без поражения легких у больных СПИДом. Заболеваемость диссеминированной МАК-инфекцией среди пациентов с количеством лимфоцитов $<100 \text{ мкл}^{-1}$, не получающих ВААРТ и химиопрофилактику МАК-инфекции, составляет 20–40%. У пациентов, получающих ВААРТ и химиопрофилактику МАК-инфекции, данный показатель снижается до 2%.

- Типичными симптомами МАК-инфекции у больных СПИДом служат лихорадка, ночные поты, потеря веса, диарея и боли в животе. Заболевание обычно развивается у пациентов, у которых количество лимфоцитов не превышает 50 мкл^{-1} (*Lancet Infect Dis* 2004; 4:557). Для установления диагноза необходимо выделить культуру возбудителя из стерильной в норме биологической жидкости или ткани, кроме легочной; посев крови обладает 90–95% чувствительностью при использовании сред *Bactec 12B* или *13A*, однако для получения окончательных результатов требуется 1–2 недели. Крайне редко возникает необходимость в биопсии печени, костного мозга, лимфатических узлов. Посевы мокроты и кала не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью (*J Infect Dis* 1994; 168:1045; *J Infect Dis* 1994; 169:289)
- Легочная форма МАК-инфекции (редко встречающаяся у ВИЧ-инфицированных): легочный инфильтрат (затенение) на рентгенограм-

ме легких + рост микобактерий в посевах $\geq 2+$ и не менее одного положительного результата мазка на кислотоустойчивые бактерии (*Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:2041).

ЛЕЧЕНИЕ

■ Схемы выбора

- Кларитромицин 500 мг внутрь 2 раза в сутки + этамбутол 15 мг/кг/сут внутрь.
- Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 < 50 мкл⁻¹, или с высокой концентрацией микобактерий в крови, или не получающим ВААПТ, или у которых не удается достичь адекватного ответа на ВААПТ, можно назначить третий препарат — рифабутин в дозе 300 мг/сут внутрь.
- Начать ВААПТ одновременно или через 1–2 недели.

■ Альтернативная схема: азитромицин 500–600 мг/сут + этамбутол 15 мг/кг/сут внутрь.

■ Альтернативными «третьими препаратами» могут быть: 1) левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в сутки; 2) ципрофлоксацин 500–750 мг внутрь 2 раза в сутки; 3) амикацин 15 мг/кг/сут в/в.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Ожидается, что через 2–4 недели уменьшится лихорадка и снизится концентрация возбудителя в крови. Если через 4–8 недель нет клинического улучшения, необходимо взять кровь на посев. Обнаружение возбудителя в крови через 4–8 недель от начала терапии свидетельствует о неэффективности проводимого лечения. Необходимо определить чувствительность возбудителя к лекарственным препаратам и назначить новую схему лечения, включающую не менее двух новых препаратов, к которым возбудитель был чувствителен *in vitro*. Могут применяться этамбутол, рифабутин, ципрофлоксацин, левофлоксацин и амикацин. Очень важно добиться адекватного ответа на ВААПТ (*Clin Infect Dis* 2000; 31:1245; *Clin Infect Dis* 1998; 27:1278). Необходимо отличать неэффективность терапии МАК-инфекции от МАК-бактериемии и обострения МАК-инфекции, связанного с воспалительным синдромом восстановления иммунитета, при котором посеvy крови отрицательны (см. ниже).

■ Дополнительные сведения

- При тяжелом течении заболевания назначают комбинацию трех препаратов, но неясно, какой препарат лучше всего добавить к двум, указанным выше. Исследования показали, что при использовании рифабутина в качестве третьего препарата наблюдается увеличение продолжительности жизни и уменьшение риска развития резистентности (*Clin Infect Dis* 1999; 28:1080). Помимо рифабутина, в качестве третьих препаратов могут назначаться левофлоксацин, ципрофлоксацин и амикацин, однако данных, подтверждающих их эффективность, мало (*N Engl J Med* 1996; 335:377; *Clin Infect Dis* 1997; 25:621; *J Infect Dis* 1993; 168:112).

- **Неэффективность проводимой терапии:** назначают 2 и более новых препаратов; польза от продолжения курса кларитромицина или азитромицина при обнаружении резистентности к ним *in vitro* не доказана.
- **Резистентность к макролидам:** резистентность возбудителя к кларитромицину и азитромицину встречается редко даже у пациентов, у которых МАК-инфекция развивалась на фоне приема этих препаратов в качестве химиопрофилактики (*Clin Infect Dis* 1994; 18:S237; *Ann Intern Med* 1994; 121:905).
- **Лекарственные взаимодействия кларитромицина:** AUC кларитромицина повышается при одновременном приеме с IDV (на 50%), RTV (на 75%), FPV (на 18%), LPV/r (на 77%), ATV (на 94%), NVP (на 26%) и SQV (на 177%). При одновременном приеме с ATV следует применять кларитромицин в половинной дозе или назначить другой препарат, поскольку повышение концентрации кларитромицина сопряжено с высоким риском удлинения интервала QTc; при одновременном приеме с остальными препаратами, перечисленными выше, коррекции дозы кларитромицина не требуется, за исключением случаев, когда кларитромицин применяют одновременно с LPV/r или RTV пациентам с почечной недостаточностью. Эфавиренз снижает концентрации кларитромицина на 39% — необходимо тщательно следить за ответом на терапию или назначить другой препарат (клинические стандарты DHHS, ноябрь 2004 г.) (*N Engl J Med* 1996; 335:428).
- **Рифабутин** назначают в дозе 300–600 мг/сут; при комбинации с кларитромицином или флуконазолом доза рифабутина не должна превышать 300 мг/сут. Необходимо учитывать взаимодействие рифабутина с ИП и ННИОТ (см. таблицу 5-42, стр. 324).
- **Чувствительность возбудителя *in vitro*** имеет смысл определять только к макролидам и только у пациентов, ранее принимавших макролиды (*N Engl J Med* 1996; 335:392; *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1369; *J Infect Dis* 2000; 181:1289). При исследовании чувствительности радиометрическим методом с использованием сред Vastec пороговое значение концентрации кларитромицина составляет 32 мкг/мл, а азитромицина — 256 мкг/мл.
- **Сравнительная эффективность кларитромицина и азитромицина:** в одном исследовании сравнивалась эффективность этих двух препаратов по продолжительности бактериемии. На фоне приема кларитромицина посевы крови быстрее становились отрицательными (*Clin Infect Dis* 1998; 27:1278; см. также *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2869). Результаты другого крупного сравнительного исследования эффективности азитромицина в дозе 600 мг/сут и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки (оба препарата назначались в комбинации с этамбутолом) показали одинаковую эффективность этих препаратов (*Clin Infect Dis* 2000; 31:1254).
- **Комбинация трех препаратов:** сравнительное исследование эффективности схем кларитромицин + этамбутол и кларитромицин + этамбутол + рифабутин показало отсутствие каких-либо преимуществ назначения третьего препарата, за исключением снижения вероятности формирования резистентности к кларитромицину (*Clin Infect Dis* 1999; 28:1080).

- **Аспирин или НПВС** часто эффективны в качестве симптоматической терапии.
- **Восстановление иммунитета:** поддерживающую терапию можно прекратить при стабилизации количества лимфоцитов CD4 на уровне $>100 \text{ мкл}^{-1}$ в течение 6 месяцев, при условии приема препаратов не менее года и отсутствия клинических симптомов.

Обострение МАК-инфекции как проявление синдрома восстановления иммунитета

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ: 1) иммунный статус и сроки: наиболее часто развивается в первые 8 месяцев (обычно через 1–3 месяца) после начала ВААРТ у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 $<50 \text{ мкл}^{-1}$, хорошим иммунологическим ответом на ВААРТ с повышением количества лимфоцитов CD4 до уровня $>100 \text{ мкл}^{-1}$ и хорошим вирусологическим ответом (*Lancet* 1998; 351:252; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 20:122; *Ann Intern Med* 2000; 133:447; *Clin Infect Dis* 2004; 38:1159); 2) клинические проявления: лихорадка и, как правило, очаговый воспалительный процесс, обычно шейный лимфаденит, но может развиваться также медиастинальный лимфаденит (средостения), мезентериальный лимфаденит (брыжейки), перикардит, остеомиелит, подкожные абсцессы, бурситы, инфекционное поражение ЦНС, гранулема печени, абсцесс грудного отдела позвоночника, псоас-абсцесс (абсцесс в клетчатке, окружающей поясничную мышцу), перитонит, холестатическое поражение печени и т. д. (*Ann Intern Med* 2000; 133:447; *Clin Infect Dis* 2004; 38:461; *Clin Infect Dis* 2004; 38:1159; *Clin Infect Dis* 2005; 41:1483; *Medicine* 2002; 81:213; *Lancet Infect Dis* 2005; 5:361). В одном эпидемиологическом исследовании было выявлено 43 пациента, у которых развилась МАК-инфекция на фоне восстановления иммунитета, что составило 3% от всех пациентов, получавших ВААРТ на период исследования, у которых количество лимфоцитов CD4 было менее 100 мкл^{-1} . Основными клиническими проявлениями МАК-инфекции у таких пациентов были периферический лимфаденит, очаги инфекции в грудной полости и очаги инфекции и брюшной полости. Медиана количества лимфоцитов CD4 до начала ВААРТ составила 20 мкл^{-1} , а на момент развития синдрома восстановления иммунитета — 120 мкл^{-1} . Целенаправленное лечение МАК-инфекции не влияло на исход заболевания; у 8 из 9 пациентов наблюдалось улучшение на фоне терапии преднизолоном (*Clin Infect Dis* 2005; 41:1483).

ЛЕЧЕНИЕ

- Продолжать ВААРТ.
- Продолжать лечение МАК-инфекции.
- Назначить НПВС для лечения синдрома восстановления иммунитета; в тяжелых случаях может потребоваться назначение преднизона в дозе 20–60 мг/сут с постепенным снижением дозы под контролем клинической симптоматики.

Mycobacterium chelonae

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки более 6 мес.
- **Альтернативные схемы:** антимикробные препараты с различной степенью активности: цефокситин, амикацин, доксициклин, имипенем, тобрамицин, эритромицин.
- **Дополнительные сведения:** необходимо определение чувствительности *in vitro*. Клинические проявления: поражение кожных покровов и мягких тканей, костей и суставов.

Mycobacterium fortuitum

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** амикацин 400 мг 2 раза в сутки + цефокситин 12 г/сут на протяжении 2–4 недель, затем пероральный прием препаратов, подобранных на основании результатов исследования чувствительности *in vitro* — кларитромицин 1 г/сут, доксициклин 200 мг/сут, сульфаметоксазол 1 г 3 раза в сутки, цiproфлоксацин 500 мг 2 раза в сутки.
- **Дополнительные сведения**
 - Длительность лечения: более 3 месяцев при поражении кожи и более 6 месяцев при поражении костей у не инфицированных ВИЧ пациентов.
 - Клинические проявления: поражение кожи и мягких тканей, костей, ЦНС, диссеминированная форма.

Mycobacterium genavense

(*Am J Clin Pathol* 2001; 116:225)

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** кларитромицин + этамбутол + рифампицин.
- **Альтернативные схемы:** возможно применение цiproфлоксацина, амикацина и пиразинамида.
- **Дополнительные сведения**
 - Наиболее эффективны схемы лечения с кларитромицином (*AIDS* 1993; 7:1357).
 - Клинические проявления похожи на инфекцию *M. avium* (*AIDS* 1995; 9:659).

Mycobacterium gordonae

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** изониазид + рифампицин + клофазимин или кларитромицин.
- **Альтернативные схемы:** может быть эффективен стрептомицин.
- **Дополнительные сведения.** Диагностическая ценность: в большинстве случаев выделение штаммов обусловлено контаминацией образцов

биоматериала (*Dermatology* 1993; 187:301; *AIDS* 1992; 6:1217; *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1987).

Mycobacterium haemophilum

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** изониазид + рифампицин + этамбутол.
- **Альтернативные схемы:** кларитромицин, доксициклин, ципрофлоксацин и амикацин активны *in vitro*.
- **Дополнительные сведения.** Клинические симптомы: поражение кожи и диссеминированная форма (*Ann Intern Med* 1994; 120:118). Данные ограничены (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:114; *Tuberculosis* 2004; 84:341).

Mycobacterium kansasii

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** изониазид 300 мг/сут внутрь + рифампицин 600 мг/сут внутрь + этамбутол 25 мг/кг/сут в течение 2 месяцев, затем 15 мг/кг/сут в течение не менее 16 месяцев (общая минимальная продолжительность курса лечения — 18 месяцев, прием препаратов может продолжаться всю жизнь) ± стрептомицин 1 г в/м 2 раза в неделю в течение 3 месяцев (*Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:S1).
- **Альтернативные схемы:** ципрофлоксацин 750 мг внутрь 2 раза в сутки, или кларитромицин 500 мг внутрь 2 раза в сутки.
- **Дополнительные сведения**
 - Опыт лечения ВИЧ-инфицированных пациентов ограничен (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:516; *Ann Intern Med* 1991; 114:861; *HIV Med* 2004; 5:431; *Clin Infect Dis* 2003; 37:584).
 - Необходимы данные о чувствительности микроорганизма *in vitro*.
 - Единого мнения по поводу продолжительности лечения нет. Некоторые врачи считают, что ВИЧ-инфицированным требуется лечение на протяжении всей жизни, другие прекращают лечение после восстановления иммунной системы.
 - Большинство штаммов устойчивы к изониазиду, но его обычно включают в схему терапии, несмотря на небольшое количество данных о его эффективности. Все штаммы устойчивы к пиразинамиду.
 - Восстановление иммунитета: сообщалось о развитии лимфаденопатии шейных и медиастинальных лимфоузлов, остеомиелите и артрите, вызванных *M. kansasii* в течение первых 3 месяцев ВААПТ.

Mycobacterium malmoense

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:** кларитромицин или азитромицин, рифабутин, этамбутол и ципрофлоксацин.

- **Дополнительные сведения** клинические проявления: кавернозное поражение легких, поражение ЦНС (*Clin Infect Dis* 1993; 16:540; *J Clin Microbiol* 1996; 34:731; *Eur Respir J* 2003; 21:478).

Mycobacterium scrofulaceum

ЛЕЧЕНИЕ

- **Предпочтительные методы лечения:** удаление хирургическим путем.
- **Альтернативные схемы лечения:** кларитромицин, азитромицин, рифабутин ± стрептомицин, циклосерин + сульфонамиды.
- **Дополнительные сведения:** шейный лимфаденит.

Mycobacterium tuberculosis

Туберкулез

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ.

ВИЧ-инфекция повышает риск развития активной формы туберкулеза у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией в 100 раз; первичный туберкулез встречается тоже достаточно часто, у каждого третьего больного туберкулезом (*MMWR* 2003; 52RR-10:1). ВИЧ-инфекция повышает риск развития туберкулезом у всех пациентов, независимо от иммунологической категории (*J Infect Dis* 2005; 19:150), однако клинические проявления туберкулеза зависят от количества лимфоцитов CD4. У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹ поражение легких «типично» для туберкулеза, у них происходит формирование инфильтратов в верхних долях легких ± образование каверн. Среди пациентов, у которых количество лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹, намного чаще развивается внелегочный туберкулез — туберкулезный плеврит, перикардит, менингит и диссеминированная форма; на рентгенограмме грудной клетки, как правило, обнаруживаются инфильтраты в нижних и средней долях, либо множественные милиарные очаги, обычно без образования полостей (каверн). Туберкулез способствует повышению вирусной нагрузки и ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции (*Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:129; *Am J Respir Crit Care Med* 1993; 148:1293).

ДИАГНОСТИКА. Стандартный метод диагностики туберкулеза легких — исследование трех проб утренней мокроты, собираемых три дня подряд. Выполняются посевы мокроты и микроскопия мазков, окрашенных на кислотоустойчивые бактерии. Если мокрота не откашливается, то либо выполняют бронхоскопию, во время которой получают образец бронхиального секрета, либо стимулируют отхождение мокроты. Чувствительность мазка на кислотоустойчивые бактерии составляет 50%, она одинакова как для ВИЧ-инфицированных, так и для не инфицированных ВИЧ пациентов, и не зависит от того, какая мокрота используется для анализа (откашливаемая, индуцированная или бронхиальный секрет, полученный при бронхоскопии) (*Chest* 1992; 101:1211; *Chest* 1992; 102:1040; *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2238). Специфичность исследования мазка зависит от распространенности микобактерий МАК-комплекса в местной воде (*J Clin Microbiol* 1998; 36:1046), однако в большинстве случаев выявление кислотоустойчивых бактерий у пациентов с ВИЧ-инфекцией свидетельствует о наличии туберкулеза даже в регионах с высокой распространенностью микобактерий МАК-комплекса (*Clin Infect Dis* 1998; 19:334). Метод амплификации нуклеиновых кислот (Gen-Probe Amplified MTD Test;

Roche Amplicor MTB Test) обладает большей чувствительностью, чем мазок на кислотоустойчивые бактерии (80% по сравнению с 50%), он специфичен для *M. tuberculosis*, обладает 95% чувствительностью в случаях обнаружения кислотоустойчивых бактерий в мазках, ускоряет идентификацию микобактерий, как в мазках, так и в посевах, но это дорогостоящий тест (50–100 долл. за набор для проведения одного исследования). На сегодняшний день его рекомендуется использовать при положительных результатах мазков на кислотоустойчивые бактерии или в случаях получения ложноотрицательных результатов (с учетом клинических данных) (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2020; *MMWR* 2000; 49:593). При милиарном туберкулезе результаты посевов мокроты положительны только в 25% случаев, в то время как посевы или мазки на кислотоустойчивые бактерии из других тканей и биологических жидкостей могут с большей вероятностью дать положительный результат, например, мазки и посевы крови могут быть положительны в 50–60%. Все выделенные культуры микобактерий следует проверить на чувствительность к пяти препаратам первого ряда: изониазиду, рифампицину, этамбутолу, пиразинамиду и стрептомицину. Туберкулиновые кожные пробы часто дают ложноотрицательный результат, вероятность которого находится в обратной зависимости от количества лимфоцитов CD4. Например, ложноотрицательные результаты туберкулиновых проб наблюдаются у примерно 65% больных СПИДом с активной формой туберкулеза (*J Infect Dis* 1992; 166:194). Положительные результаты посевов на *M. tuberculosis* обладают чувствительностью, близкой к 100%, и специфичностью 97% (*Clin Infect Dis* 2001; 31:1390).

ЛЕЧЕНИЕ. Официальные стандарты лечения туберкулеза, разработанные ATS, CDC и IDSA (*Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603; <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm>).

▪ **Начало лечения ВИЧ-инфекции:** нельзя одновременно начинать лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции из-за наложения побочных эффектов используемых препаратов, неблагоприятных лекарственных взаимодействий, строгих требований к соблюдению режима приема препаратов и риска развития синдрома восстановления иммунитета. Согласно рекомендациям CDC/ATS: 1) если пациент уже получает АРТ, терапию следует продолжать; 2) не рекомендуется начинать АРТ и противотуберкулезную терапию одновременно; всегда следует сначала начинать противотуберкулезную терапию, а затем, через 4–8 недель, начинать ВААПТ. Возможно, для пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, у которых количество лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹, нужно сделать исключение, хотя у таких пациентов часто наблюдается увеличение количества лимфоцитов CD4 на фоне только противотуберкулезной терапии. Рекомендации ВОЗ:

1. **Количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹:** начать ВААПТ с эфавирензом через 2–8 недель после начала противотуберкулезной терапии; в качестве «третьих препаратов» могут быть также SQV/r, ABC, NVP.
2. **Количество лимфоцитов CD4 200–350 мкл⁻¹:** решение о назначении ВААПТ принимается индивидуально. Если принято положительное решение о ВААПТ, ее начинают после завершения начальной фазы противотуберкулезной терапии. Применяют либо схемы, содержащие эфавиренз в дозе 600–800 мг/сут, либо ИП-содержащие схемы, одновременно заменяя в схеме противотуберкулезной тера-

пии рифампицин на рифабутин и корректируя дозы препаратов исходя из лекарственных взаимодействий (см. таблицу 6-2d).

3. Количество лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹: отложить АРТ.

■ Особенности течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных

- Атипичные симптомы туберкулеза у пациентов с низким количеством лимфоцитов CD4: больше случаев некавернозного туберкулеза, чаще наблюдается поражение нижних и средней долей легких, а также чаще развиваются внелегочные формы туберкулеза.
- ВИЧ-инфекция повышает риск заболеть туберкулезом в 100 раз; на фоне активного туберкулезного процесса происходит повышение вирусной нагрузки и прогрессирование ВИЧ-инфекции (*Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151:129). Риск заболеть туберкулезом начинает увеличиваться через год от момента заражения ВИЧ.
- Сообщалось о том, что воспалительный синдром восстановления иммунитета развивается у 11–45% пациентов, начавших получать ВААРТ в течение 6 недель от начала противотуберкулезной терапии (*Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:946).
- В одной публикации сообщалось о высоких показателях смертности и частоты возникновения входящих в диагностические критерии СПИДа заболеваний в течение первого месяца противотуберкулезной терапии у пациентов, у которых до начала лечения количество лимфоцитов CD4 было менее 100 мкл⁻¹ (*J Infect Dis* 2004; 190:1670).
- Прочие различия в проведении противотуберкулезной терапии: 1) оптимальная продолжительность курса противотуберкулезной терапии не установлена; 2) пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ должны принимать препараты ежедневно или 3 раза в неделю (в фазе продолжения терапии); 3) рифапентин противопоказан.
- В ходе большого клинического испытания применения стероидов для лечения туберкулезного плеврита у ВИЧ-инфицированных, проведенного в Кампале, было установлено, что применение преднизона (50 мг/сутки в течение 2 недель, затем постепенное снижение дозы в течение 6 недель) не вызывало повышения частоты возникновения ОИ или снижения количества лимфоцитов CD4 (*J Infect Dis* 2004; 190:869).

- **Чрезвычайно устойчивый туберкулез (ТБ-ЧЛУ, XDR-туберкулез).** Наибольшие опасения вызывает вспышка «чрезвычайно устойчивого туберкулеза» (XDR-туберкулеза) в Квазулу-Наталь в ЮАР (*Br Med J* 2006; 333:559). Штаммы ТБ-ЧЛУ резистентны не только к изониазиду и рифампицину (как штаммы ТБ-МЛУ), но также к трем из шести препаратов второго ряда (*MMWR* 2006; 55:301). Большинство случаев чрезвычайно устойчивого туберкулеза возникает у ВИЧ-инфицированных и быстро приводит к смерти больных (*Science* 2006; 313:1554; *Br Med J* 2006; 333:559).
- **Воспалительный синдром восстановления иммунитета** может развиваться даже у не инфицированных ВИЧ пациентов, но чаще встречается у ВИЧ-инфицированных. Предполагают, что феномен парадоксального ухудшения состояния на фоне терапии связан с восстановлением иммунитета.
 - Данное состояние характеризуется клиническим ухудшением и нарастанием изменений на рентгенограмме; появляется высокая температура, лимфаденопатия, увеличение очагов в ЦНС, массивные выпоты в серозных полостях (*Arch Intern Med* 2002; 162:97; *Chest* 2001; 120:193). Необходимо исключить другие причины, особенно неэффективность лечения туберкулеза и лимфому.
 - При возникновении тяжелых клинических проявлений назначают преднизон в дозе 20–60 мг/сут с дальнейшим медленным снижением дозы препарата под контролем клинических симптомов. Лечение ВИЧ-инфекции и туберкулеза продолжают (о назначении кортикостероидов см. выше). При легких и умеренных проявлениях синдрома восстановления иммунитета проводят симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.
 - Воспалительный синдром восстановления иммунитета включает поражение легких (пневмонит, экссудативный плеврит, лимфаденит), острый респираторный дистресс-синдром, церебрит, менингит, паротит, эпидидимит, асцит, лимфаденопатию (*Lancet Infect Dis* 2005;5:361; *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157; *Chest* 2001;120:193).
 - Факторы риска обострения туберкулеза, обусловленного воспалительным синдромом восстановления иммунитета: начало ВААПТ в первые 6 недель противотуберкулезной терапии, низкое исходное количество лимфоцитов CD4, высокий исходный уровень вирусной нагрузки, хороший вирусологический и иммунологический ответ, внелегочная форма туберкулеза (*Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:946).
 - Факторы риска ТБ-МЛУ: 1) туберкулез в анамнезе; 2) контакт с больным ТБ-МЛУ; 3) отсутствие эффекта от стандартной противотуберкулезной терапии; 4) проживание в прошлом в стране с высокой распространенностью ТБ-МЛУ.
- **Меры инфекционного контроля:** электронная версия руководства по инфекционному контролю, составленного Институтом СПИДа при Департаменте здравоохранения штата Нью-Йорк, находится на веб-странице www.hivguidelines.org/GuideLine.aspx?pageID=257&guideLineID=18

Манипуляции, связанные с высоким риском (сбор индуцированной мокроты, ингаляции пентамидина, бронхоскопия), должны проводиться в специализированных помещениях с соблюдением мер предосторожности, касающихся воздушно-капельных инфекций.

Меры предосторожности, необходимые при госпитализации пациентов с подозрением на туберкулез легких или гортани с выделением кислотоустойчивых бактерий:

- Палата: пациент должен находиться в специально оборудованном инфекционном боксе для больных туберкулезом, в отношении него должны соблюдаться все меры предосторожности, касающиеся профилактики распространения воздушно-капельных инфекций до тех пор, пока 1) на фоне противотуберкулезного лечения не будет достигнут клинический и бактериологический ответ (т. е. прекращение бактериовыделения, о котором свидетельствуют три отрицательных результата посевов мокроты подряд, при условии, что образцы мокроты были взяты в разные дни) или 2) не будет исключен туберкулез. Примечание: пациентам с положительным результатом посева мокроты на КУБ повторные посевы мокроты выполняют не ранее чем через 2 недели от начала противотуберкулезной терапии.
- Медицинский персонал перед входом в инфекционный бокс и при оказании помощи больному туберкулезом с бактериовыделением должен надевать противопылевые респираторы с фильтром, задерживающим частицы диаметром 1–5 мкм. Хирургические маски не предохраняют от заражения туберкулезом.
- Критерии выписки пациентов: 1) полное или почти полное исчезновение клинических симптомов, особенно кашля; 2) установлено или с большой вероятностью предполагается, что штамм микобактерий чувствителен к препаратам, входящим в схему противотуберкулезной терапии, которую получает пациент; 3) пациент с большой вероятностью будет соблюдать режим терапии; 4) после выписки пациент не будет проживать совместно с большим количеством людей или совместно с лицами с иммунодефицитом.

Таблица 6.1. Лечение туберкулеза, чувствительного к противотуберкулезным препаратам

Препараты	Фаза 1 (начальная фаза, 8 недель)	Фаза 2 (фаза продолжения терапии)*
	Дозы, продолжительность	Схема, количество доз, минимальная продолжительность
	8 недель	
INH, RIF, PZA, EMB	7 дней в неделю, 56 доз, 8 недель <i>или</i> 5 дней в неделю, 40 доз, 8 недель	- INH/RIF 7 дней в неделю, 126 доз или 5 дней в неделю, 90 доз, 18 недель - INH/RIF 2 раза в неделю, 36 доз, 18 недель[†]
	2 недели/6 недель	
INH, RIF, PZA, EMB	7 дней в неделю, 14 доз в течение 2 недель, затем 2 раза в неделю 12 доз, 6 недель[†]	INH/RIF 2 раза в неделю, 36 доз, 18 недель[†]
	8 недель	
INH, RIF, PZA, EMB	3 раза в неделю, 24 дозы, 8 недель[†]	INH/RIF 3 раза в неделю, 54 дозы, 18 недель[†]
	8 недель	
INH, RIF, EMB	7 дней в неделю, 56 доз или 5 дней в неделю, 40 доз[†]	- INH/RIF 7 дней в неделю, 217 доз или 5 дней в неделю, 155 доз, 31 неделя - INH/RIF 2 раза в неделю, 62 дозы, 31 неделя[†]

INH = изониазид; RIF = рифампицин или рифабутин; PZA = пиразинамид; EMB = этамбутол

* Длительность фазы продолжения терапии для пациентов с кавернозным туберкулезом (на момент начала терапии), для тех, у кого наблюдается замедленный ответ на терапию, и тех, у кого через 2 месяца от начала терапии сохраняется бактериовыделение, должна составлять 31 неделю; весь курс противотуберкулезного лечения при этом составляет 9 месяцев (39 недель)

[†] Пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ в течение фазы индукции (первые 8 недель) должны принимать препараты ежедневно, а во время фазы продолжения терапии — ежедневно или 3 раза в неделю. Эта рекомендация основана на результатах наблюдения за 156 участниками исследования TBTC Study 23, принимавшими препараты 2 раза в неделю: у пяти из них сформировалась резистентность к рифампицину (MMWR 2002; 51:214).

ТАБЛИЦА 6.2. Противотуберкулезные препараты**Таблица 6.2а. Препараты первой линии: дозы**

Препарат	Ежедневный прием	2 раза в неделю	3 раза в неделю
INH	5 мг/кг (300 мг)	15 мг/кг (900 мг)	15 мг/кг (900 мг)
RIF	10 мг/кг (600 мг)	10 мг/кг (600 мг)	10 мг/кг (600 мг)
PZA			
40–55 кг	1,0 г	2,0 г	1,5 г
56–75 кг	1,5 г	3,0 г	2,5 г
76–90 кг	2,0 г	4,0 г	3,0 г
EMB			
40–55 кг	800 мг	2000 мг	1200 мг
56–75 кг	1200 мг	2800 мг	2000 мг
76–90 кг	1600 мг	4000 мг	2400 мг

INH = изониазид; RIF = рифампицин или рифабутин; PZA = пиразинамид; EMB = этамбутол

Таблица 6.2b. Препараты первого ряда: побочные эффекты и контроль показателей

INH (изониазид)	
Лекарственные формы	Таблетки 50, 100, 300 мг, также сироп и формы для в/в введения
Гепатотоксичность	Повышение активности АЛТ у 10–20% пациентов, симптомы лекарственного гепатита у 0,6% пациентов, при приеме изониазида и рифамицина — у 2,7% пациентов. Риск лекарственного поражения печени повышается при злоупотреблении алкоголем, наличии заболевания печени в анамнезе, а также в послеродовом периоде; риск фульминантного гепатита со смертельным исходом — 0,02%.
Периферическая нейропатия	Выраженность зависит от дозы препарата, частота 0,2%, увеличивается при наличии других факторов риска (диабета, ВИЧ-инфекции, употребления наркотиков, злоупотребления алкоголем, беременности). Профилактика пиридоксином в суточной дозе 25 мг. Редко: токсическое действие на ЦНС, волчаночный синдром, реакции гиперчувствительности. Изониазид может усиливать вазопрессорные эффекты моноаминов, содержащихся в некоторых пищевых продуктах (сыр, красное вино и т. д.), что проявляется «приливами».
Беременность	Безопасен
Лекарственные взаимодействия	Повышает концентрации фенитоина и карбамазепина, однако рифамицины снижают концентрацию этих препаратов.
Контроль лабораторных показателей	Обычно не требуется. Пациентам с заболеванием печени в анамнезе или при отклонениях показателей функции печени от нормы, не требующих прекращения терапии, следует определять ПФП ежемесячно.
RIF (рифампицин)	
Лекарственные формы	Капсулы 150 мг
Кожные реакции	Зуд ± сыпь
Гриппоподобный синдром	0,4–0,7% при приеме рифампицина 2 раза в неделю
Гепатотоксичность	Холестатический гепатит — 0,6%; лекарственный гепатит у 2,7% пациентов, принимающих комбинацию изониазида и рифамицина
Окрашивание биологических жидкостей в оранжевый цвет	Предупредить пациентов, что могут окраситься одежда и контактные линзы
Беременность	Безопасен
Лекарственные взаимодействия	Обширны. Снижает до неэффективного уровня концентрацию оральных контрацептивов, метадона, варфарина, ингибиторов протеазы; см. www.cdc.gov/nchstp/tb/ (Отдел по борьбе с туберкулезом, CDC)
Контроль лабораторных показателей	Не требуется

Таблица 6.2b. Препараты первого ряда: побочные эффекты и контроль показателей (продолжение)

PZA (пиразинамид)	
Лекарственные формы	Таблетки 500 мг
Гепатотоксичность	Интенсивность токсического действия на печень зависит от дозы; 1% при 25 мг/кг
Полиартралгии не подагрической этиологии	До 40%; показания к отмене терапии возникают редко; симптоматическая терапия аспирином, нестероидными противовоспалительными средствами
Гиперурикемия	Ожидается у всех пациентов, обычно не имеет клинических последствий; острые приступы подагры возникают редко.
Непереносимость со стороны ЖКТ	Обычно легкая
Беременность	Недостаточно данных; применять, если польза оправдывает возможный риск (который не определен)
Контроль лабораторных показателей	В определении уровней мочевой кислоты нет необходимости, хотя на основании концентрации мочевой кислоты можно судить о степени соблюдения режима приема препаратов. Регулярное определение ПФП показано пациентам с заболеваниями печени и при применении препарата в комбинации с рифамицином для лечения латентного туберкулеза.
EMB (этамбутол)	
Лекарственные формы	Таблетки 100, 400 мг
Побочные эффекты со стороны органов зрения	Снижение остроты зрения или нарушение способности различать зеленый и красный цвета. Риск развития данных побочных эффектов зависит от дозы и при приеме 15 мг/кг минимален; риск повышается при ежедневном приеме и на фоне почечной недостаточности.
Беременность	Безопасен
Контроль лабораторных показателей	Исследование остроты зрения и тест Ишихары для оценки нарушений цветового восприятия. Во время каждого ежемесячного осмотра следует спрашивать пациентов, не произошло ли каких-либо изменений остроты зрения или цветового восприятия, и предупреждать их о том, что при возникновении любых нарушений зрения следует немедленно сообщить об этом врачу. Показаниями к ежемесячной проверке остроты зрения и цветового восприятия служат прием препарата в дозе >15–20 мг/кг, продолжительность лечения >2 месяцев или почечная недостаточность.

Таблица 6.2с. Препараты второго ряда

Рифабутин	300 мг (половина стандартной дозы рифампицина)
Циклосерин	10–15 мг/кг/сут, обычно 500–750 мг, разделить на 2 приема
Этионамид	15–20 мг/кг/сут, обычно 500–750 мг, принимать 1 раз в сутки
Стрептомицин	15 мг/кг/сут, обычно 1 г 1 раз в сутки. Возраст >50 лет: 10 мг/кг/сут, обычно 750 мг 1 раз в сутки. Стрептомицин вводят в/м или в/в 5–7 дней в неделю в течение 2–4 месяцев, после прекращения бактериовыделения препарат вводят 2–3 раза в неделю
Амикацин/канамицин/капреомицин	Аналогично стрептомицину
ПАСК (парааминосалициловая кислота)	8–12 г/сут, разделить на 2–3 приема
Левифлоксацин	500–1000 мг/сут
Моксифлоксацин	400 мг/сут

Таблица 6.2d. Коррекция доз при одновременном применении ИП и ННИОТ с рифампицином или рифабутином (MMWR 2004; 53:37)

ИП или ННИОТ	Рифампицин
EFV, 800 мг ежедневно перед сном	Стандартная доза
Все усиленные ритонавиром ИП и NVP нельзя применять одновременно с рифампицином: в этих случаях следует назначать рифабутин	
ИП или ННИОТ	Рифабутин
IDV, 1000 мг каждые 8 часов; если с ритонавиром — в стандартной дозе	150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю*
ATV, ATV/r, SQV/r, FPV, FVP/r, NFV применяют в стандартных дозах	150 мг/сут или 300 мг 2–3 раза в неделю*

* Пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ и активным туберкулезом должны принимать противотуберкулезные препараты чаще трех раз в неделю.

ТАБЛИЦА 6.3. ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Таблица 6.3a. Внелегочный туберкулез

Стандартная начальная фаза (комбинация четырех препаратов), затем INH/RIF в течение 4–7 месяцев, за исключением туберкулеза ЦНС, лечение которого проводится в течение 9–12 месяцев		
Локализация	Продолжительность	Прием стероидов
Диссеминированное поражение лимфоузлов, поражение плевры, органов мочеполовой системы, брюшины	6 месяцев	Нет
Поражение костей или суставов	6–9 месяцев	Нет
Поражение перикарда	6 месяцев	Рекомендуется
Поражение ЦНС	9–12 месяцев	Рекомендуется

INH = изониазид; RIF = рифампицин или рифабутин

Таблица 6.3b. Беременность и грудное вскармливание

Схема	INH/RIF/EMB в течение 9 месяцев или лечение по стандартной схеме (INH/RIF/EMB/PZA в течение 2 месяцев, затем INH/RIF в течение 4 месяцев). Проблема заключается в том, что безопасность применения пиразинамида во время беременности полностью не подтверждена. Доказательств того, что пиразинамид способен вызывать побочные эффекты у беременных, не получено, однако опыт его применения недостаточен, чтобы считать этот препарат безопасным при беременности. В отличие от стандартов лечения туберкулеза у беременных, принятых в США, ВОЗ рекомендует применять данный препарат для лечения туберкулеза у беременных.

INH = изониазид; RIF = рифампицин или рифабутин; PZA = пиразинамид; EMB = этамбутол

Таблица 6.3с. Почечная недостаточность

Препарат	Доза при клиренсе креатинина <30 мл/мин или для больных на гемодиализе
INH	Стандартная доза; повышенный риск гепатотоксичности – контролировать активность АЛТ
RIF	Стандартная доза
PZA	25–35 мг/кг 3 раза в неделю; см. выше примечание, касающееся ограниченного опыта применения
EMB	15–25 мг/кг 3 раза в неделю
Левифлоксацин	750–1000 мг 3 раза в неделю
Циклосерин	250 мг ежедневно или 500 мг 3 раза в неделю
Этионамид	Стандартная доза
ПАСК	Стандартная доза
Аминогликозиды	12–15 мг/кг 2–3 раза в неделю

INH = изониазид; RIF = рифампицин или рифабутин; PZA = пиазинамид; EMB = этамбутол

Таблица 6-3д. Печеночная недостаточность

Схема без изониазида	RIF/PZA/EMB в течение 6 месяцев
Схема без пиазинамида	INH/RIF/EMB в течение 2 месяцев, затем INH/RIF в течение 7 месяцев
Схема терапии при тяжелом заболевании печени	▪ RIF/фторхинолон/циклосерин/аминогликозид в течение 18 месяцев или ▪ Стрептомицин/EMB, фторхинолон/другой препарат второй линии в течение 18–24 месяцев

INH = изониазид; RIF = рифампицин или рифабутин; PZA = пиазинамид; EMB = этамбутол

Таблица 6-3е. Туберкулез, резистентный к препаратам

Препарат, к которому наблюдается резистентность	Схема
INH	RIF/PZA/EMB ± фторхинолон в течение 6–9 месяцев или в течение 6 месяцев после прекращения выделения микобактерий с мокротой, даже если при этом продолжительность курса лечения существенно увеличится
INH/RIF	Фторхинолон/PZA/EMB/аминогликозид или капреомицин ± альтернативный препарат в течение 24 месяцев или в течение более 6 месяцев после прекращения выделения микобактерий с мокротой
RIF	INH/PZA/EMB ± фторхинолон в течение 12 месяцев или INH/PZA/стрептомицин в течение 9–12 месяцев
INH/RIF и EMB	Фторхинолон/аминогликозид + 2 альтернативных препарата + PZA или EMB (сохранивший активность препарат)

INH = изониазид; RIF = рифампицин или рифабутин; PZA = пиазинамид; EMB = этамбутол

НАБЛЮДЕНИЕ

- **Исходные показатели:** показатели функции печени (активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, уровень билирубина), креатинин или азот мочевины крови, количество тромбоцитов, клинический анализ крови; при планировании лечения пиазинамидом — уровень мочевой кислоты, при планировании лечения этамбутолом — проверка остроты зрения.

- **Клинические осмотры** необходимо проводить ежемесячно. Рассказывать пациенту о симптомах лекарственного гепатита, при появлении которых следует прекратить прием препаратов и немедленно обратиться к врачу: тошнота, рвота, темный цвет мочи, общая слабость и лихорадка более 3 дней.
- **Лабораторные показатели:** определять показатели функции печени при появлении симптомов гепатита; некоторые специалисты рекомендуют определять их всем пациентам через 1 и через 3 месяца от начала противотуберкулезной терапии, особенно пациентам с заболеваниями печени в анамнезе, пациентам пожилого возраста и больным алкоголизмом. Исследования мокроты (мазки и посевы) необходимо проводить не реже 1 раза в месяц, пока два раза подряд не будет получен отрицательный результат. Некоторые специалисты рекомендуют проводить рентгенографию легких через 2 месяца и после окончания курса противотуберкулезной терапии.
- **Гепатотоксичность:** если активность АЛТ или АСТ в 5 и более раз превышает верхнюю границу нормы, необходимо отменить INH, рифампицин + PZA и назначить другие препараты, например, EMB, стрептомицин + хинолон. После возвращения показателей активности печеночных ферментов к норме постепенно (заменяя по одному препарату) возвращаются к первоначальной схеме лечения (*Ann Intern Med* 1993; 119:400). Возможные варианты: 1) стандартная терапия с увеличением частоты определения ПФП; 2) RIF, EMB + PZA в течение 6 месяцев; 3) INH + RIF + EMB в течение 2 месяцев, затем INH + RIF в течение 7 месяцев. При тяжелом заболевании печени в течение первых двух месяцев можно назначить RIF + EMB + фторхинолон.
- **Беременность**

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Ответ на терапию у ВИЧ-инфицированных и у не инфицированных ВИЧ пациентов практически одинаков, за исключением: 1) взаимодействия противотуберкулезных и АРВ препаратов и 2) большого риска парадоксальных реакций вследствие воспалительного синдрома восстановления иммунитета. У большинства пациентов температура нормализуется через 1–2 недели лечения; причиной лихорадки, сохраняющейся более 2 недель, может быть либо резистентность возбудителя туберкулеза к препаратам, либо другое заболевание (*Clin Infect Dis* 1992; 102:797). Результаты посевов мокроты становятся отрицательными в течение первых 2 месяцев лечения у 85% пациентов (*N Engl J Med* 2001; 345:189). При получении положительных результатов посева мокроты через ≥ 4 месяцев после начала лечения можно думать о несоблюдении режима приема препаратов или резистентности возбудителя к используемым препаратам. Воспалительный синдром восстановления иммунитета может вызвать парадоксальную реакцию, о которой уже упоминалось выше; этот феномен необходимо отличать от неэффективности проводимой терапии.

ЛЕЧЕНИЕ ЛАТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (см. стр. 59)

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** рифампицин, этамбутол и стрептомицин.
- **Дополнительные сведения.** Клинические проявления: узелковое поражение легких (*Clin Infect Dis* 1997; 25:206).

Nocardia asteroides

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Для ноккардиоза типично образование узелков, инфильтратов и полостей в легких. Клинические проявления стерты, заболевание прогрессирует медленно. Для установления диагноза необходимо обнаружить *Nocardia* в отделяемом бронхов. Очень важно в направлении на анализ указать необходимость модифицированной окраски мазка на кислотоустойчивые бактерии, использования специальных сред для посевов и инкубации посевов не менее 3–5 дней, необходимых для роста этих бактерий. Диагноз устанавливается на основании обнаружения возбудителя в сочетании с типичной клинической картиной заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:** сульфадiazин или трисульфapiридин 3–12 г/сут внутрь или в/в не менее 6 месяцев (доза должна подбираться таким образом, чтобы концентрация препарата в плазме крови через 2 часа после приема составляла 100–150 мг/л) или ТМП-СМК (ТМП 5–15 мг/кг/сут) внутрь или в/в.
- **Альтернативные схемы**
 - Миноциклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки не менее 6 месяцев.
 - Предложены также другие схемы лечения: имипенем + амикацин; сульфаниламид + амикацин или миноциклин; цефтриаксон + амикацин.
- **Дополнительные сведения**
 - Предпочтение отдается сульфаниламидам; триметоприм не обладает активностью в отношении *Nocardia*, но, тем не менее, ТМП-СМК назначают часто, поскольку его удобно принимать.
 - При повышенной чувствительности к сульфаниламидам можно провести десенсибилизацию (см. раздел «ТМП-СМК», стр. 385).
 - Дозы сульфаниамидов или ТМП-СМК подбирают в зависимости от степени тяжести заболевания. При поражении легких и кожных покровов назначают низкие дозы препаратов; при поражении ЦНС, тяжелом течении заболевания или диссеминированной форме назначают высокие дозы.
 - Как правило, в течение 3–6 недель препараты вводят парентерально, затем переходят на прием внутрь.
 - При лечении сульфаниламидами необходимо следить за концентрацией этих препаратов (добиваясь поддержания терапевтического уровня), следить за функцией почек (опасность кристаллурии и азотемии) и обеспечить прием большого количества жидкости.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У большинства пациентов клиническое улучшение наступает через 5 дней после начала лечения. Неэффективность терапии может быть связана с: 1) резистентностью; 2) развитием септической формы; 3) необходимостью дренирования абсцесса хирургическим путем. При неэффективности других схем лечения можно назначить комбинацию имипенема и амикацина (*Clin Infect Dis* 1996; 22:891).

Penicillium marneffei

Пенициллиоз

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. *P. marneffei* вызывает эндемичные инфекции в Юго-Восточной Азии, преимущественно на севере Таиланда, в Индии и в южных провинциях Китая (*Lancet* 1994; 344:110; *AIDS* 1994; 8(suppl 2):35; *N Engl J Med* 1998; 339: 1739; *J Med Assoc Thai* 2006; 89:441). Инфекция обычно развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹. Характерными клиническими проявлениями служат лихорадка, кашель, одышка, истощение, поражение кожи (папулезная сыпь ± пупкообразное вдавление в центре; элементы похожи на контагиозный моллюск) и поражение различных органов: печени (гепатомегалия, боли в животе, повышение активности щелочной фосфатазы), костного мозга (цитопения) и (или) лимфаденопатия. На рентгенограммах грудной клетки обнаруживаются диффузные легочные инфильтраты: сетчато-очаговые (ретикуло-нодулярные), очаговые (узелковые или нодулярные), альвеолярные или инфильтраты с образованием мелких полостей. Диагноз устанавливается при обнаружении возбудителя в посевах, мазках или при гистологическом исследовании биоптата. Наиболее часто возбудитель обнаруживается в окрашенных по Райту мазках из материала, полученного при соскобе кожи, биопсии лимфатических узлов и аспирации костного мозга (*Lancet* 1994; 344:110). В мазках обнаруживают овальные клетки дрожжевого грибка, некоторые с характерной перегородкой в центре (*J Med Mycol* 1993; 4:195).

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (*N Engl J Med* 1993; 339:1739)

■ Схемы выбора

- Тяжелое течение заболевания: амфотерицин В 0,6 мг/кг/сут в течение 2 недель, затем итраконазол в растворе для приема внутрь 200 мг 2 раза в сутки в течение 10 недель (*Clin Infect Dis* 1998; 26:1107).
- Умеренное и легкое течение заболевания: итраконазол 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

■ **Поддерживающая терапия:** итраконазол 200 мг внутрь в течение всей жизни (*N Engl J Med* 1998; 339:1739).

■ Дополнительные сведения

- По данным исследований чувствительности возбудителя *in vitro*: хорошая чувствительность к амфотерицину В, кетоконазолу, итраконазолу, миконазолу и 5-фторурацилу (*J Mycol Med* 1995; 5:21; *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:2407).
- Итраконазол превосходит по эффективности флуконазол (*Anti-microb Agents Chemother* 1993; 37:2407).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Ответ на терапию при использовании рекомендуемой схемы лечения амфотерицином и итраконазолом наблюдается в 93% случаев (*Clin Infect Dis* 1998; 26:1107).

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — см. раздел «JC вирус», стр. 431

Pneumocystis jiroveci* (P. carinii)

(N Engl J Med 2004; 350:2487)

Пневмоцистная пневмония

* *P. carinii* была переименована в *P. jiroveci*, но для обозначения пневмоцистной пневмонии в англоязычной литературе сохранилась аббревиатура PCP (Emerg Infect Dis 2002; 8:891).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Подострое начало с постепенным (в течение нескольких дней или недель) нарастанием одышки при физической нагрузке, непродуктивного (сухого) кашля, лихорадки и болей в грудной клетке. При физикальном осмотре выявляются лихорадка, тахикардия, повышенная частота дыхательных движений ± хрипы в легких.

ИЗМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ: гипоксемия со снижением PO_2 или увеличением альвеолярно-артериальной разницы по кислороду (A-a градиента) в покое или, в легких случаях, после физической нагрузки. Уровень ЛДГ обычно >500 мг/дл. На рентгенограмме грудной клетки, как правило, выявляются двусторонние симметричные интерстициальные инфильтраты, однако в 20% случаев патологические изменения на рентгенограмме отсутствуют (Am J Roentgenol 1997; 169:967). К атипичным проявлениям относятся узелки, полости и буллы. Довольно часто развивается пневмоторакс, который служит характерным осложнением этого заболевания. На снимках, полученных методом КТ с использованием тонких срезов, обнаруживается феномен «матового стекла» (диффузное уменьшение прозрачности легочной ткани), а сканирование с галлием позволяет обнаружить повышенный захват радиофармпрепарата тканью легких у пациентов, у которых отсутствуют патологические изменения на рентгенограмме грудной клетки. Отсутствие патологических изменений на снимках, полученных методом КТ с использованием тонких срезов, не позволяет исключить пневмоцистную пневмонию.

ДИАГНОСТИКА. Стандартным методом диагностики пневмоцистной пневмонии служит исследование образца индуцированной мокроты (по результатам метаанализа 7 публикаций чувствительность этого метода в среднем составляет 56% [Eur Respir J 2002; 20:982]) или смывов с поверхности бронхов, полученных при бронхоальвеолярном лаваже; чувствительность метода составляет более 95%. Поскольку чувствительность исследования индуцированной мокроты низкая, пациентам с отрицательными результатами необходимо выполнить бронхоскопию. К стандартным методам окрашивания для выявления цист и трофозоитов относятся окрашивание крезиловым фиолетовым, по Гимза, красителем «Дифф-Квик» (Diff-Quik), по Райту и по Граму-Вейгерту. Стенки цист контрастируются при окрашивании метенамином серебра по Гомори, по Граму-Вейгерту и толуидиновым синим. Некоторые лаборатории предпочитают использовать иммунофлуоресцентные красители, применение которых может повысить частоту выявления возбудителя (Eur Respir J 2002; 20:982). В настоящее время изучается диагностическая ценность исследования смывов со слизистой полости рта на пневмоцисты методом ПЦР. По предварительным данным, чувствительность этого метода составляет от 70 до 90%, а специфичность — 85%; невысокая специфичность объясняется возможным носительством возбудителя. Если это так, то повысить специфичность можно, выбрав некоторое пороговое значение количества обнаруженных пневмоцист и диагностируя инфекцию при превышении

этого порога (*J Infect Dis* 2004; 189:1697). Возбудитель продолжает обна- руживаться в мазках в течение нескольких недель после окончания курса лечения, другие методы диагностики также могут продолжать показывать положительный результат (*N Engl J Med* 2004; 350:2487), поэтому лече- ние можно начинать до забора образцов биоматериала для исследова- ний.

ЛЕЧЕНИЕ

■ Схемы выбора

- Триметоприм 15–20 мг/кг/сут + сульфаметоксазол 75–100 мг/кг/сут внутрь или в/в в течение 3 недель (указанная суточная доза делится на 3–4 приема; чаще всего принимают по 320/1600 мг (2 таблетки по 160/800 мг) 3 раза в сутки). При легкой форме заболевания и быст- ром наступлении эффекта курс лечения можно сократить до 2 не- дель.
- Дополнительная кортикостероидная терапия: пациенты с умеренным и тяжелым течением заболевания ($PO_2 < 70$ мм Hg или альвеоло- артериальный градиент (A-a) > 35 мм Hg) нуждаются в кортикостеро- идной терапии (преднизон 40 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, затем 20 мг/сут до завершения курса лечения), причем необходимо начинать лечение как можно раньше. Можно вводить метилпреднизолон в/в (75% от дозы преднизона). Эффективность кортикостероидов при гипоксемии доказана результатами исследований (*N Engl J Med* 1990; 323:1451; *N Engl J Med* 1990; 323:1500). Как показали результаты Кокрановско- го систематического обзора, применение стероидов по перечислен- ным выше показаниям снижает риск общей смертности (отношение шансов 0,56) (*Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD006150). обосно- ванием целесообразности кортикостероидной терапии при пнев- моцистной пневмонии служит установленный факт: прогноз при пневмоцистной пневмонии лучше коррелирует с уровнями маркеров воспаления, чем с количеством возбудителя (*Expert Rev Mol Med* 2005; 7:1). Прием кортикостероидов сопряжен с риском токсического действия препаратов на ЦНС и риском развития оппортунистических инфекций, в том числе кандидозного стоматита, криптококкоза, ин- фекции вирусом простого герпеса, туберкулеза (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 8:345).

■ Альтернативные схемы

- ТМП 15 мг/кг/сут внутрь + дапсон 100 мг/сут внутрь в течение 3 не- дель (*Ann Intern Med* 1996; 124:792; *N Engl J Med* 1990; 320:776).
- Пентамидин 3–4 мг/кг/сут в/в (длительность инфузии не менее 60 мин.) в течение 3 недель. Зарезервирован для лечения тяжелых форм заболевания (*Ann Intern Med* 1986; 105:37; *Ann Intern Med* 1990; 113:203; *Ann Intern Med* 1994; 121:174).
- Клиндамицин 600–900 мг в/в каждые 6–8 часов или 300–450 мг внутрь каждые 6 часов + примахин 15–30 мг/кг (из расчета на осно- вание) внутрь в течение 3 недель (*Clin Infect Dis* 1994; 18:905; *Clin In- fect Dis* 1998; 27:524; *Arch Intern Med* 2001; 161:1529).
- Атоваквон 750 мг в форме суспензии для приема внутрь 2 раза в су- тки во время еды в течение 3 недель (*N Engl J Med* 1993; 328:1521; *Ann Intern Med* 1994; 121:154).

- Триметрексат 45 мг/м²/сут в/в + лейковорин 20 мг/м² внутрь или в/в каждые 6 часов ± дапсон 100 мг/сут; лейковорин принимают на 3 дня дольше, чем триметрексат (*J Infect Dis* 1994; 170:165).

▪ Дополнительные сведения

- Триметоприм в дозе 15 мг/кг/сут, по-видимому, не менее эффективен, чем в дозе 20 мг/кг/сут, и при этом лучше переносится (*N Engl J Med* 1993; 328:1521; *Ann Intern Med* 1996; 124:792).
- В исследовании ACTG 108 было показано, что схемы ТМП-СМК, ТМП + дапсон и клиндамицин + примахин обладают одинаковой эффективностью при заболевании легкой и умеренной степени тяжести (*Ann Intern Med* 1996; 124:792).
- Резистентность *P. jiroveci* к сульфаниламидам, по-видимому, связана с мутациями гена дигидроптероатсинтетазы (*J Infect Dis* 2000; 182:1192; *J Infect Dis* 1999; 180:1969; *J Infect Dis* 2000; 182:551). Однако связь между мутациями этого гена и неэффективностью проводимой терапии не доказана (*J Infect Dis* 2000; 182:551; *JAMA* 2001; 286:2450).
- Побочные эффекты ТМП-СМК наблюдаются в 25–50% случаев; преимущественно кожные проявления (30–55%), лихорадка (30–40%), лейкопения (30–40%), азотемия (1–5%), гепатит (20%), тромбоцитопения (15%) и гипокалиемия (ТМП) (*J Infect Dis* 1995; 171:1295; *Lancet* 1991; 338:431). Большинство пациентов могут продолжать прием препарата несмотря на побочные эффекты, принимая антигистаминные средства при кожных высыпаниях, жаропонижающие при лихорадке и противорвотные при тошноте.
- Специалисты пока не пришли к единому мнению по поводу начала ВААРТ во время курса лечения ПП. Некоторые исследователи сообщают об улучшении показателей краткосрочной выживаемости (*J Infect Dis* 2001; 183:1409), но есть сообщения и о развитии парадоксального ухудшения состояния пациента, возможно, вследствие развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:841). Описан случай развития острой дыхательной недостаточности у пациента на фоне восстановления иммунной системы (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:847).
- Географическое распространение заболевания указывает на возможность передачи инфекции от человека к человеку (*Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1617; *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1622; *N Engl J Med* 2000; 19:1416; *Emerg Infect Dis* 2003; 9:132). Однако в настоящее время стандарты ведения больных не содержат рекомендацию об обязательной изоляции больных ПП от людей, восприимчивых к данному заболеванию.

▪ Профилактика: см. стр. 57.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Улучшение наступает медленно, обычно на 5–7 день лечения. При наличии подозрения о неэффективности ТМП-СМК данный препарат можно отменить только после 4–8 дней лечения. Побочные реакции на препараты развиваются часто и могут ошибочно трактоваться как отсутствие лечебного эффекта (*Ann Intern Med* 1996; 124:972). При отсутствии лечения смертность среди больных пневмоцистной пневмонией составляет 100%; среди госпитализированных пациентов, получающих лечение в соответствии с принятыми стандартами, она равна 15–20%, а среди нуждающихся в респираторной поддержке — 60%

(AIDS 2003; 17:73). Результаты одного метаанализа показали, что схема примаксин + клиндамицин наиболее эффективна в качестве схемы «спасения» (*Arch Intern Med* 2001; 161:1529). Сообщалось о случаях прогрессирования пневмоцистной пневмонии с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленных воспалительным синдромом восстановления иммунитета (*Clin Infect Dis* 2002; 35:491; *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:847). Необходимо помнить, что тяжесть течения пневмоцистной пневмонии в основном зависит от интенсивности воспалительного процесса, поэтому при тяжелом течении пневмоцистной пневмонии назначают стероиды.

Pseudomonas aeruginosa

ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина + положительные результаты посевов, полученных из в норме стерильных тканей. Необходимо учитывать, что *P. aeruginosa* может контаминировать материал, полученный из дыхательных путей (мокроту, секрет бронхов и др.); контаминация наиболее вероятна, если пациент ранее принимал антибиотики, или при обнаружении небольшой концентрации микроорганизма.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** аминогликозиды + бета-лактамы, обладающие активностью в отношении псевдомонад (цефтазидим, цефоперазон, цефепим, тикарциллин, имипенем, пиперацillin).
- **Альтернативные схемы:** монотерапия бета-лактамом, обладающим активностью в отношении псевдомонад (цефтазидимом, цефепимом, пиперацллином), карбапенемом (имипенемом, меропенемом), ципрофлоксацином, аминогликозидом.
- **Дополнительные сведения**
 - При выборе антибиотика учитывают результаты исследования чувствительности *in vitro*.
 - Факторы риска инфекции — нейтропения, прием кортикостероидов, количество лимфоцитов CD4 $<50 \text{ мкл}^{-1}$; по возможности, их следует устранить.
 - Распространенное утверждение о том, что при лечении *P. aeruginosa* следует назначать комбинацию двух антибиотиков разных классов, обладающих активностью против *P. aeruginosa*, является спорным. Как и при лечении других инфекционных заболеваний, при данной инфекции необходимо назначить препарат, обладающий активностью против возбудителя *in vitro*, и, при легочной инфекции, препарат, который способен проникать в жидкость, выстилающую альвеолы. Монотерапия препаратом группы фторхинолонов обычно приводит к персистирующей инфекции фторхинолон-резистентным штаммом.

Rhodococcus equi

Обзор 67 случаев инфекций, вызванных *Rhodococcus equi*, показал, что у пациентов развивалась подострая легочная инфекция с инфильтратами, выявляемыми на рентгенограммах легких; абсцедирование наблюдалось у 45 пациентов. Медианное значение количества лимфоцитов CD4 составило 35 мкл⁻¹ (Chest 2003; 123:1). *R. equi* обнаруживался в посевах крови в 50–80% случаев, в мокроте — в 50% случаев (Clin Infect Dis 2002; 34:1379).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:** ванкомицин 2 г/сут в/в или имипенем 2 г/сут в/в, обычно в комбинации с рифампицином 600 мг/сут внутрь или цiproфлоксацином 750 мг внутрь 2 раза в сутки, или эритромицином внутрь или в/в в течение не менее 2 недель, затем переходят на пероральный прием препаратов в течение 6 месяцев. В лечении больных очень важную роль играет ВААПТ (Chest 2003; 123:1).
- **Дополнительные сведения**
 - Лечение необходимо назначать с учетом чувствительности микроорганизма. Чаще всего отмечается чувствительность к фторхинолонам, ванкомицину, аминогликозидам (амикацину), имипенему, эритромицину и рифампицину; резистентность *in vitro* к препаратам пенициллинового и цефалоспоринового ряда (Clin Infect Dis 2002; 34:1379; Chest 2003; 123:1).
 - Иногда на основании результатов определения чувствительности *in vitro* применяются другие препараты: тетрациклины, клиндамицин или ТМП-СМК.
 - Единого мнения по поводу длительности терапии не существует, но, поскольку заболевание часто рецидивирует, большинство специалистов рекомендуют длительную поддерживающую терапию макролидами или фторхинолонами внутрь. К этим препаратам может сформироваться резистентность.
 - Решающее значение для достижения эффекта от проводимого лечения может иметь восстановление иммунитета с помощью ВААПТ.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Прогноз до применения ВААПТ был неудовлетворительным (Medicine 1994; 73:119). Прогноз лечения антибактериальными препаратами на фоне восстановления иммунной системы — благоприятный. При отсутствии или неэффективности ВААПТ в 30–40% случаев заболевание переходит в хроническую форму или заканчивается летальным исходом.

Salmonella spp.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. В США наиболее распространены штаммы *S. enteritidis* и *S. typhimurium*.

ЛЕЧЕНИЕ (*Clin Infect Dis* 2001; 32:331)

- **Схема выбора:** ципрофлоксацин 500–700 мг внутрь 2 раза в сутки или 400 мг в/в 2 раза в сутки; при нетяжелом течении и отсутствии бактериемии продолжительность курса лечения составляет 7–14 дней; пациенты с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹) ± бактериемией должны получать препарат не менее 4–6 недель. Другие фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин) столь же эффективны.
- **Поддерживающая терапия для пациентов с тяжелым иммунодефицитом и бактериемией:** ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 раза в сутки.
- **Альтернативные схемы:** ТМП 5–10 мг/кг/сут/СМК в/в (ТМП-СМК 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки) более 2 недель или цефтриаксон 1–2 г/сут в/в не менее 2 недель (рекомендации по продолжительности курса лечения см. выше).
- **Дополнительные сведения**
 - У больных сальмонеллезом без иммунодефицита часто наблюдается положительная динамика без лечения антибиотиками. Большинство специалистов рекомендуют назначать антибиотики всем ВИЧ-инфицированным пациентам в связи с тем, что у ВИЧ-инфицированных высокий риск развития бактериемии (рекомендации CDC/IDSA).
 - Течение заболевания носит рецидивирующий характер; устранение носительства было подтверждено только после лечения ципрофлоксацином.
 - Зидовудин обладает активностью в отношении большинства штаммов сальмонелл и может обеспечить эффективную профилактику (*J Infect Dis* 1999; 179:1553).
 - При выборе схемы терапии необходимо учитывать результаты исследования чувствительности *in vitro*, особенно к ампициллину. Предпочтительнее назначать ТМП-СМК при наличии чувствительности к нему. Есть отдельные сообщения о редких случаях резистентности сальмонелл к ципрофлоксацину (*N Engl J Med* 2001; 344:1572).
 - Поддерживающая терапия: некоторые специалисты рекомендуют назначать ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении нескольких месяцев или ТМП 5 мг/кг/сут (ТМП-СМК 160/800 мг 2 раза в сутки). Показания к назначению поддерживающей терапии, рекомендации в отношении схем и продолжительности такой терапии пока определены не в полной мере.

Staphylococcus aureus

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. У ВИЧ-инфицированных наиболее часто встречаются следующие виды стафилококковых инфекций.

- **Фурункулез.** Наблюдается эпидемия стафилококковых инфекций, в том числе «внебольничным штаммом» метициллин-резистентного золотистого стафилококка (штамм USA 300), распространенность которого непропорционально высока среди МСМ и в других группах высокого риска. Этот штамм распространен повсеместно, принадлежит к одной линии и характеризуется наличием генов, кодирующих лейкоцидин Пантон-Валентайна (возможный фактор вирулентности), и генного комплекса *mec IV* (детерминанты резистентности к метициллину, отличной от детерминант резистентности *mec I-III*, обнаруживаемых у нозокомиальных MRSA). Этот штамм наиболее часто вызывает гнойные инфекции мягких тканей, особенно фурункулы и флегмоны. Реже он вызывает такие тяжелые гнойные инфекции, как некротическая пневмония, некротический фасциит и пиомиозит.
- **Пиомиозит** — типичная гнойная инфекция мышечной ткани, вызываемая *S. aureus*, как правило, чувствительными к метициллину штаммами; ее иногда называют «тропический пиомиозит», поскольку она часто встречается в тропических странах. В большинстве случаев больные жалуются на лихорадку и локализованную боль; диагноз обычно устанавливается с помощью КТ (*Radiographics* 2004; 24:1029). Лечение заключается в дренировании очага инфекции и назначении антибиотиков исходя из результатов определения чувствительности возбудителя *in vitro* (*Am J Med* 2004; 117:420; *J Rheumatol* 2001; 28:802). У некоторых пациентов наступает улучшение только на фоне антибиотикотерапии, без хирургического вмешательства (*Am Surg* 2000; 66:1064).
- **Стафилококковые инфекции, связанные с введением наркотиков инъекционным путем,** включают 1) инфекции кожи и мягких тканей, 2) инфекции дискового пространства, 3) инфекции грудинно-ключичного сочленения, 4) эндокардит, преимущественно с поражением трехстворчатого клапана. Все эти инфекции были хорошо известны задолго до появления первых случаев ВИЧ-инфекции, и при появлении ВИЧ-инфекции существенно не изменились ни показатели заболеваемости, ни рекомендации по лечению.

ЛЕЧЕНИЕ

▪ Схемы выбора

- **Парентерально:** инфекция, вызванная метициллин-чувствительными *S. aureus* (MSSA) — антистафилококковые бета-лактамы (нафциллин, оксациллин, цефазолин, цефтриаксон); применение других препаратов должно предваряться проверкой степени чувствительности к ним возбудителя инфекции *in vitro*. Как правило, стафилококки чувствительны к клиндамицину, фторхинолонам и ТМП-СМК.

Внутрь: цефалексин 500 мг 4 раза в сутки, диклоксациллин 500 мг 4 раза в сутки, клиндамицин 300 мг 3 раза в сутки или фторхинолон.

- **Нозокомиальная инфекция, вызванная метициллин-резистентными *S. aureus* (MRSA):** ванкомицин 1 г в/в каждые 12 ча-

сов. Альтернативные препараты включают линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в или внутрь и даптомицин 4 мг/кг/сут в/в.

- **Внебольничные штаммы MRSA** часто бывают чувствительны к ТМП-СМК, клиндамицину и доксициклину, а также ванкомицину и линезолиду. При тяжелых инфекциях может быть целесообразно назначать комбинации этих препаратов или комбинировать их с рифампицином (*MMWR* 2003; 52:993).
- **Рекомендации по ведению больных.** 1) Посевы с определением чувствительности к антибиотикам. Большинство изолятов штамма USA 300 резистентны к метициллину и чувствительны ко многим другим антибиотикам, включая ТМП-СМК, клиндамицин, тетрациклин и аминогликозиды. 2) Хирургическое вскрытие фурункулов. 3) Если принято решение о назначении антибиотиков, рекомендуется назначить ТМП-СМК или доксициклин; клиндамицин можно назначить, если штамм чувствителен к эритромицину, или при отрицательном результате теста на индуцируемую резистентность (D-теста). 4) Меры инфекционного контроля включают перевязку ран и тщательное соблюдение правил гигиены рук.
- **Дополнительные сведения**
 - Фторхинолоны: перед применением необходимо определить чувствительность к ним возбудителя *in vitro*. К фторхинолонам резистентны 10% штаммов MSSA и 90% нозокомиальных штаммов MRSA.
 - При эндокардите трехстворчатого клапана: нафциллин + гентамицин (MSSA) в течение 2 недель (*Ann Intern Med* 1988; 109:619); однако ВИЧ-инфицированным пациентам обычно не рекомендуется назначать такие короткие курсы антибиотиков.
 - При эндокардите трехстворчатого клапана, вызванного MSSA, предпочтительнее назначать нафциллин + оксациллин, нежели ванкомицин (*Clin Infect Dis* 2001; 33:120).

Streptococcus pneumoniae

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. На фоне ВИЧ-инфекции риск заболеть внебольничной пневмонией увеличивается в 8 раз (*Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1523), причем вероятность стрептококцемии (*S. pneumoniae*) увеличивается в 150–300 раз (*JAMA* 1991; 265:3275). В ходе проведенного на Тайване клинического исследования было выявлено существенное снижение частоты пневмококковой пневмонии и bacteriemии среди ВИЧ-инфицированных, вакцинированных *Пневмоваксом* (*Vaccine* 2004; 22:2006). Частота возникновения внебольничной пневмонии и пневмококковой bacteriemии коррелировала с показателями количества лимфоцитов CD4. У пациентов с пневмококковой bacteriemией в течение последующих 6 месяцев с вероятностью 8–25% развивалась повторная bacteriemия (*JAMA* 1991; 265:3275; *J Infect Dis* 2002; 185:1364). У большинства пациентов повторная bacteriemия была вызвана новыми штаммами *S. pneumoniae* и, таким образом, не была рецидивом заболевания. Клинические проявления пневмококковой пневмонии и пневмококковой bacteriemии у пациентов с ВИЧ-инфекцией такие же, как и у неинфицированных ВИЧ-пациентов. Стандартное лабораторное обследование госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией включает рентгенографию грудной клетки и определение возбудителя пневмонии при помощи посевов крови, посевов отделяемого бронхов, микроскопии

окрашенных по Граму мазков отделяемого бронхов, а также определения антигена *S. pneumoniae* в моче.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:** пенициллин, амоксициллин, цефотаксим, цефтриаксон (см. «Дополнительные сведения») или фторхинолоны (при устойчивой или предполагаемой резистентности к пенициллину): левофлоксацин, моксифлоксацин или телитромицин (*Кемек*).
- **Альтернативные схемы:** макролиды.
- **Дополнительные сведения**
 - Определение чувствительности *in vitro*: данные о чувствительности *S. pneumoniae* по результатам исследований 10 000 клинических изолятов, выделенных в США в 2000–2002 годах: резистентны к пенициллину — 14%, к макролидам — 25%, к клиндамицину — 6%, к доксициклину — 6%, к левофлоксацину — 1% (*Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1790).
 - Пенициллин-резистентные штаммы: инфекции, вызванные высокоустойчивыми к пенициллину штаммами, следует лечить телитромицином или фторхинолонами (левофлоксацином или моксифлоксацином). Эмпирическая терапия ТМП-СМК в настоящее время не рекомендуется в связи с высокой частотой резистентности. Резистентность к фторхинолонам пока встречается редко (менее 2% штаммов), но количество резистентных штаммов растет (*N Engl J Med* 2002; 346:747; *Emerg Infect Dis* 2002; 8:594).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У большинства пациентов отмечается хорошая реакция на проводимое лечение (посевы крови становятся стерильными через 24–48 часов, а клиническое улучшение отмечается на 1–3 сутки). Переход с в/в введения на пероральный прием препаратов возможен после наступления клинического улучшения, стабилизации показателей жизненно важных функций и газов крови, если пациент способен глотать таблетки. У ВИЧ-инфицированных пациентов с пневмококковой бактериемией обычно наблюдается хороший ответ на антибиотикотерапию. Кроме того, показатели выживаемости в этой группе больных свидетельствуют о значительно более благоприятном прогнозе лечения по сравнению с другими группами пациентов с пневмококковой бактериемией (*Mayo Clin Proc* 2004; 79:604).

Toxoplasma gondii

Токсоплазменный энцефалит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Практически все случаи токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных обусловлены реактивацией латентной инфекции и развиваются у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹. Токсоплазмами инфицировано примерно 15% жителей США; в некоторых европейских странах и развивающихся странах доля инфицированных составляет 50–75%. Типичными клиническими проявлениями токсоплазменного энцефалита служат лихорадка, головные боли, спутанность сознания и/или очаговые неврологические нарушения. Диагноз устанавливается на основании 1) патологических изменений на снимках, полученных с помощью КТ и МРТ, 2) обнаружения антител к *T. gondii* и положительного результата исследования СМЖ на токсоплазму методом ПЦР, 3) ответа на терапию. Типичные признаки: не менее двух кольцевидных очагов повышенной плотности на МРТ, лихорадка, очаговые неврологические нарушения и наличие антител к токсоплазме класса IgG (>90% больных). Исследование СМЖ методом ПЦР на *T. gondii* обладает 50% чувствительностью и >96% специфичностью (*Clin Infect Dis* 2002; 34:103). После окончания курса лечения результат ПЦР становится отрицательным. *T. gondii* можно обнаружить в биоптате мозга с помощью окраски гематоксилин-эозином или иммунопероксидазой, однако необходимость в проведении биопсии возникает крайне редко. Провести дифференциальный диагноз между лимфомой ЦНС и токсоплазменным энцефалитом часто помогает ОЭКТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография). У большинства пациентов в первые 2 недели лечения наблюдается клиническое улучшение и уменьшение изменений на полученных методами лучевой диагностики изображениях головного мозга, что подтверждает диагноз токсоплазмоза (*Clin Infect Dis* 2002; 34:103).

ЛЕЧЕНИЕ: ОСТРАЯ ИНФЕКЦИЯ (≥6 недель)

- **Схема выбора:** пириметамин в нагрузочной дозе 200 мг внутрь однократно, затем

Препарат	Вес <60 кг	Вес >60 кг
Пириметамин	50 мг внутрь 1 раз в сутки	75 мг внутрь 1 раз в сутки
Лейковорин	10–20 мг внутрь 1 раз в сутки	10–20 мг внутрь 1 раз в сутки
Сульфадiazин	1 г внутрь 4 раза в сутки	1,5 г внутрь 4 раза в сутки
Продолжительность: ≥6 недель		
При масс-эффекте назначают дексаметазон 4 мг внутрь или в/в каждые 6 часов.		

▪ Альтернативные схемы

- Пириметамин + лейковорин (см. схему выбора) + клиндамицин 600 мг в/в или внутрь каждые 6 часов, в течение ≥6 недель
- Пириметамин + лейковорин (в дозах, указанных выше) + азитромицин 900–1200 мг внутрь 1 раз в сутки
- ТМП-СМК (5 мг/кг триметоприма + 25 мг/кг сульфаметоксазола), в/в или внутрь 2 раза в сутки
- Атоваквон 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды и пириметамин + лейковорин (в указанных выше дозах)

- Атоваквон 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды + сульфадiazин 1000–1500 мг внутрь каждые 6 часов
- Атоваквон 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды

■ Дополнительные сведения

- Предпочтительно назначать схему пириметамин + сульфадiazин; схема пириметамин + клиндамицин менее эффективна, но лучше переносится (*Clin Infect Dis* 1996; 22:268). Все другие вышеперечисленные схемы лечения изучены не так хорошо.
- Для уменьшения токсичности пириметамин лейковорин можно назначать в дозе 50 мг/сут и более.
- В связи с непредсказуемым усвоением атоваквона может потребоваться измерение его концентрации в сыворотке крови; необходимо поддерживать концентрацию препарата ≥ 18 мкг/мл.
- Альтернативные схемы: азитромицин (*AIDS* 2001; 15:583); кларитромицин (*Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2049); атоваквон, (*Clin Infect Dis* 2002; 34:1243); ТМП-СМК (*Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1346).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схема выбора:** пириметамин 25–50 мг/сут внутрь + лейковорин 10–25 мг/сут + сульфадiazин 500–1000 мг внутрь каждые 6 часов (50% от нагрузочной дозы).
- **Альтернативные схемы:** пириметамин 25–50 мг/сут внутрь + лейковорин 10–25 мг ежедневно + клиндамицин 300–400 мг внутрь каждые 6–8 часов (50% от нагрузочной дозы); атоваквон 750 мг внутрь каждые 6–12 часов $\pm$ пириметамин 25 мг внутрь 1 раз в сутки + лейковорин 10 мг 1 раз в сутки.
- **Дополнительные сведения**
 - Доказана эффективность комбинаций пириметамин + сульфадiazин и пириметамин + клиндамицин.
 - Профилактика ПП: пириметамин + сульфадiazин, ТМП-СМК и атоваквон + пириметамин обеспечивают эффективную профилактику ПП; схема пириметамин + клиндамицин не способна предотвратить ПП.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИММУНИТЕТА: поддерживающую терапию отмечают при стабилизации количества лимфоцитов CD4 на уровне >200 мкл⁻¹ на протяжении 6 месяцев, при условии завершения курса начальной терапии и отсутствии симптомов.

ПРОФИЛАКТИКА: см. стр. 61.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение наступает в течение первой недели у 60–80% пациентов; уменьшение изменений на МР-томограммах ожидается к концу второй недели. При отсутствии эффекта от проводимой терапии в указанные сроки необходимо провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, в особенности с первичной лимфомой ЦНС, туберкулезом и абсцессом головного мозга. Как правило, требуется проведение стереотаксической биопсии головного мозга, которая позволяет поставить точный диагноз в 98% случаев (*Clin Infect Dis* 2000; 30:49).

Treponema pallidum

Сифилис (MMWR 2006; 55:21)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

■ Стадии

- Первичный сифилис: язва на половых органах (твердый шанкр).
- Вторичный сифилис (через 2–8 недель): макулезная, папулезная или макулопапулезная сыпь по всему телу, включая ладони и подошвы, генерализованная лимфаденопатия ± общие симптомы или асептический менингит.
- Третичный сифилис: поражение сердца, ЦНС, органов зрения и слуха, гуммы.
- Латентный сифилис: ранний латентный (<1 года); поздний латентный (>1 года) или неизвестной продолжительности.

- **Диагностика. Первичный сифилис** — исследование отделяемого язвы методом микроскопии в темном поле или методом прямой иммунофлуоресценции. **Поздний сифилис** (вторичный, третичный и латентный) — нетрепонемные тесты (VDRL или RPR) + трепонемный тест (FTA-ABS). Титры антител, определенные в нетрепонемных тестах, коррелируют с активностью заболевания. Результаты тестов RPR и VDRL могут быть атипичными у пациентов с ВИЧ-инфекцией, однако трепонемные тесты дают одинаковые результаты как у ВИЧ-инфицированных пациентов, так и у не инфицированных ВИЧ. Значимыми считаются изменения титров антител, определенных при помощи RPR или VDRL, более чем в 4 раза (2 разведения). Диагноз **нейросифилиса** устанавливается на основании результатов исследования СМЖ, в которой обнаруживается мононуклеарный плеоцитоз (>5 лейкоцитов в 1 мл), умеренное повышение содержания белка и/или положительный результат VDRL. VDRL с СМЖ специфична, но не чувствительна, FTA-ABS с СМЖ чувствительна, но не специфична. Установить диагноз нейросифилиса часто бывает очень сложно из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов VDRL с СМЖ и плеоцитоза (5–15 моноцитов в 1 мл), который может быть интерпретирован как проявление ВИЧ-инфекции. Если не удастся исключить диагноз нейросифилиса, пациенту следует назначить соответствующее лечение (MMWR 2004; 53[RR-15]:28).

ПОКАЗАНИЯ К ЛЮМБАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ: (1) неврологические нарушения, нарушения зрения и слуха; (2) неэффективность проводимого лечения; (3) поздний латентный сифилис. Некоторые специалисты рекомендуют проводить люмбальную пункцию всем ВИЧ-инфицированным с латентным сифилисом.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Первичный, вторичный и ранний латентный сифилис** (менее года): бензатин пенициллин G 2,4 млн Ед в/м однократно.
В некоторых руководствах при лечении сифилиса у ВИЧ-инфицированных рекомендуется вводить бензатин пенициллин G 2,4 млн Ед в/м трижды с недельным интервалом.
- **Наблюдение:** клинический осмотр и серологические тесты через 3, 6, 9, 12 и 24 месяца. При персистировании или рецидиве клинических симптомов или при четырехкратном увеличении титра антител в

нетрепонежном тесте необходимо выполнить анализ спинномозговой жидкости и провести повторный курс лечения. Отсутствие снижения титра антител через 6–12 месяцев служит строгим показанием к выполнению анализа СМЖ и проведению повторного курса лечения. Повторный курс лечения: бензатин пенициллин G 2,4 млн Ед в/м трижды с месячным интервалом, если диагноз нейросифилиса исключен.

- **При аллергии на пенициллин** необходимо обеспечить тщательное наблюдение, поскольку данные об эффективности альтернативных схем лечения сифилиса ограничены.

- Доксикалин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней
- Цефтриаксон 1 г в/в или в/м 1 раз в сутки в течение 8–10 дней
- Азитромицин 2 г внутрь однократно (*N Engl J Med* 2005; 353:1236)

- **Поздний латентный сифилис (более года) и сифилис неизвестной продолжительности:** лечение назначается исходя из результатов анализа СМЖ.

Диагноз раннего латентного сифилиса устанавливается на основании: 1) подтвержденной документально сероконверсии или повышения титра антител в нетрепонежном тесте в 4 раза и более; 2) наличия типичных симптомов первичного или вторичного сифилиса; 3) наличия полового партнера с установленным диагнозом первичного, вторичного или раннего латентного сифилиса; 4) положительных результатов тестирования на сифилис при условии, что заражение могло произойти только в течение последних 12 месяцев.

- **Состав СМЖ в норме:** бензатин пенициллин G 2,4 млн Ед в/м трижды с недельным интервалом. Наблюдение и повторное лечение проводится так же, как при первичном, вторичном и раннем латентном сифилисе.

- **Патологические изменения в СМЖ:** проводить лечение нейросифилиса. Необходимо помнить, что моноклеарный плеоцитоз и повышенное содержание белка в СМЖ могут быть вызваны ВИЧ-инфекцией.

- **Нейросифилис.** Клиническая симптоматика: когнитивная дисфункция, нарушение функции двигательных и черепномозговых нервов, нарушения зрения и слуха, симптоматика менингита.

- **Схема выбора:** Водный раствор кристаллического пенициллина в суточной дозе 18–24 млн Ед: либо вводят по 3–4 млн Ед в/в каждые 4 часа, либо обеспечивают непрерывную инфузию препарата в течение 10–14 дней.

- **Альтернативная схема:** прокаин пенициллин 2,4 млн Ед в/м 1 раз в сутки + пробенецид 500 мг внутрь 1 раза в сутки в течение 10–14 дней.

- **При аллергии на пенициллин:** цефтриаксон 2 г в/в или в/м 1 раз в сутки в течение 10–14 дней. Учитывать риск перекрестных аллергических реакций на другие препараты; провести кожные пробы на чувствительность к пенициллину; при положительном результате кожных проб провести десенсибилизацию к пенициллину.

- **Наблюдение:** люмбальные пункции каждые 6 месяцев до нормализации клеточного состава СМЖ; VDRL и уровень белка норма-

лизуются медленнее. Провести повторный курс лечения, если содержание клеток в СМЖ не снизится через 6 месяцев после первого курса лечения или если через 2 года в СМЖ будут продолжать определяться реакины. Необходимо помнить, что на фоне ВИЧ-инфекции наблюдается замедленный ответ на лечение (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1001).

Таблица 6.4. Лечение сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов

Стадия	Лечение	VDRL/RPR	Ожидаемый ответ на лечение	Тактика ведения больных
Первичный, вторичный, ранний латентный	Бензатин пенициллин 2,4 млн Ед в/м однократно	Через 3, 6, 9, 12 и 24 месяца	1) Снижение титра реакинов в 4 раза через 6–12 месяцев 2) Отсутствие четырехкратного увеличения титра реакинов 3) Отсутствие клинических симптомов сифилиса	Люмбальная пункция: • Отрицательный результат анализа СМЖ — повторный курс лечения: бензатин пенициллин в дозе 2,4 млн Ед в/м трижды с недельным интервалом • Положительный результат анализа СМЖ — лечение нейросифилиса
Поздний латентный	Бензатин пенициллин в дозе 2,4 млн Ед в/м трижды с недельным интервалом	Через 3, 6, 9, 12 и 24 месяца	1) Снижение титра реакинов в 4 раза через 6–12 месяцев 2) Отсутствие четырехкратного увеличения титра реакинов 3) Отсутствие клинических симптомов сифилиса	Люмбальная пункция: • Отрицательный результат анализа СМЖ — повторный курс лечения: бензатин пенициллин в дозе 2,4 млн Ед в/м трижды с недельным интервалом • Положительный результат анализа СМЖ — лечение нейросифилиса
Нейросифилис	Водный раствор пенициллина, 18–24 млн Ед/сут в/в в течение 10–14 дней	Повторять исследование СМЖ с 6-месячным интервалом до тех пор, пока клеточный состав СМЖ не нормализуется	Снижение кол-ва лейкоцитов в СМЖ через 6 месяцев и отсутствие реакинов в СМЖ через 2 года	Провести повторный курс лечения нейросифилиса, если через 6 месяцев после завершения курса лечения не произошло снижения кол-ва лейкоцитов в СМЖ <i>или</i> если через 2 года после завершения курса лечения VDRL с СМЖ продолжает давать положительный результат.

* Лейкоцитоз в СМЖ (связанный с нейросифилисом) не уменьшается через 6 месяцев; VDRL с СМЖ через 2 года дает положительный результат; сохраняются клинические проявления нейросифилиса; титр реакинов в СМЖ (определенный с помощью VDRL) повышается в 4 раза и более через 6 месяцев после завершения курса лечения или не происходит снижения исходного титра реакинов $\geq 1:16$ в 2 раза через 6 месяцев или в 4 раза через 12 месяцев после завершения курса лечения.

Таблица 6.5. Аллергологические кожные пробы на пенициллин и десенсибилизация (MMWR 2002; 51[RR-6]:28)

Кожные пробы с пенициллином							
- Реагенты: бензилпенициллоил поли-L-лизин (<i>Pre-Pen</i>) + малая аллергенная детерминанта. При отсутствии малой аллергенной детерминанты использовать только <i>Pre-Pen</i>. - Положительный контроль кожной пробы — стандартный раствор гистамина (1 мг/мл). - Отрицательный контроль — используемый растворитель (обычно физиологический раствор). - Последовательность выполнения: кожная проба → положительный результат (волдырь >4 мм в диаметре через 15 минут) = аллергия на пенициллин. Отрицательный результат контрольной пробы с гистамином + отрицательная проба на пенициллин = недостоверная реакция. Положительный результат контрольной пробы с гистамином + отрицательная проба на пенициллин = выполнить внутрикожную пробу. - Накожная (скарификационная) проба: скарифицировать небольшой участок на предплечье иглой 26G (без появления крови), нанести на царапину каплю раствора. Появление через 15 минут волдыря диаметром >4 мм указывает на положительный результат. - Внутрикожная проба: 0,02 мл аллергена ввести внутрикожно в предплечье иглой 26G или 27G; если через 15 минут волдырь более чем на 2 мм больше, чем волдырь на введение растворителя и волдырь, образовавшийся сразу после введения = положительный результат							
Десенсибилизация							
- Показания: положительный результат кожной пробы. - Пути введения препарата: перорально или в/в; пероральный прием более безопасен и прост. - Место проведения: стационар. - Длительность: 4 часа. - Схема: вводить препарат каждые 15 минут, для приема внутрь разводить указанное количество пенициллина в 30 мл растворителя (физраствора).							
Доза	Ед/мл	мл	Ед	Доза	Ед/мл	мл	Ед
1	1 000	0,1	100	8	10 000	1,2	12 000
2	1 000	0,2	200	9	10 000	2,4	24 000
3	1 000	0,4	400	10	10 000	4,8	48 000
4	1 000	0,8	800	11	80 000	1,0	80 000
5	1 000	1,6	1 600	12	80 000	2,0	160 000
6	1 000	3,2	3 200	13	80 000	4,0	320 000
7	1 000	6,4	6 400	14	80 000	8,0	640 000

7. Поражение различных органов и систем

Патология сердца и легких

Дилатационная кардиомиопатия (*N Engl J Med* 1998; 339:1153)

ПАТОГЕНЕЗ неизвестен. Гипотезы: 1) митохондриальная дисфункция как побочный эффект терапии зидовудином (*Ann Intern Med* 1992; 116:311; *Cardiovasc Res* 2003; 60:147; *Clin Infect Dis* 2003; 37:109; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:S30), 2) инфицирование ВИЧ клеток миокарда (*N Engl J Med* 1998; 339:1093), 3) дефицит L-карнитина (*AIDS* 1992; 6:203) и 4) дефицит селена (*J Parenteral Ent Nutr* 1991; 15:347).

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. В ходе продольных (лонгитудинальных) исследований, проведенных до начала эпохи ВААПТ, признаки кардиомиопатии выявлялись у 6–8% пациентов (*Eur Heart J* 1992; 13:1452; *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 68:234). Однако, по данным скрининговых эхокардиографических исследований, диастолическая дисфункция левого желудочка развивается у значительно большего количества пациентов; вероятность ее обнаружения зависит от степени тяжести иммунодефицита (*Heart* 1998; 80:184). С наступлением эпохи ВААПТ частота возникновения кардиомиопатий снизилась (*Am Heart J* 2006; 151:1147).

СИМПТОМЫ: застойная сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, цианоз, обмороки.

ДИАГНОСТИКА: фракция выброса <50% от нормы (по данным эхокардиографии) ± нарушения ритма на ЭКГ, которые нельзя объяснить другими причинами.

ЛЕЧЕНИЕ (*Am J Cardiol* 1999; 83:1A)

- **ВААПТ:** по возможности, схема ВААПТ не должна включать зидовудин.
- **Ингибитор АПФ:** эналаприл 2,5 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы (максимально до 20 мг 2 раза в сутки). Альтернативные препараты: каптоприл 6,25 мг 3 раза в сутки с постепенным повышением дозы (максимально до 50 мг 3 раза в сутки) или лизиноприл 10 мг в сутки с постепенным повышением дозы (максимально до 40 мг в сутки).
- **Если симптомы сохраняются,** добавить мочегонное средство — гидрохлортиазид 25–50 мг/сут, или фуросемид 10–40 мг/сут (до 240 мг 2 раза в сутки), или спиронолактон 25 мг/сут (до 50 мг 2 раза в сутки).
- **При отсутствии эффекта от проводимой терапии:** дигоксин 0,125–0,25 мг/сут.
- **Другие подходы:** лечение артериальной гипертензии, гиперлипидемии; отказ от употребления алкоголя и кокаина; отмена зидовудина; некоторые специалисты рекомендуют прием пищевых добавок, содержащих карнитин и/или селен, в случае дефицита этих веществ.

Поражение сердечно-сосудистой системы вследствие приема антиретровирусных препаратов (см. стр. 123–128)

Легочная гипертензия (см. *Adv Cardiol* 2003; 40:197)

ПАТОГЕНЕЗ: возможно, существует генетическая предрасположенность (*Ann NY Acad Sci* 2001; 946:82)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. Развивается нечасто (0,5%); зависимость от количества лимфоцитов CD4 достоверно не установлена. Гистологические изменения такие же, как и при первичной легочной гипертензии (*Chest* 1991; 100:1268).

СИМПТОМЫ. Основной симптом — одышка при физической нагрузке. Другие симптомы — боль в груди при физической нагрузке, обморок, кашель, кровохарканье и быстрая утомляемость.

ДИАГНОСТИКА. На рентгенограммах грудной клетки выявляется расширение легочного ствола или центральных легочных сосудов (на ранних стадиях), выраженная дилатация правого желудочка и правого предсердия (на поздних стадиях). При эхокардиографии обнаруживаются расширенные правое предсердие и правый желудочек ± недостаточность трехстворчатого клапана. Систолическое давление в легочной артерии, измеренное при доплеровской эхокардиографии, превышает 30 мм рт. ст. Лучшим диагностическим методом является катетеризация полостей сердца, выявляющая повышенное давление в легочной артерии и в правом предсердии и нормальное давление заклинивания в капиллярах легких. При томографии легких и исследовании функции легких отклонений от нормы не выявляется.

ЛЕЧЕНИЕ (как правило, заболевание прогрессирует, несмотря на лечение)

- **БААПТ.** По результатам некоторых исследований, на фоне БААПТ состояние больных резко улучшается (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1178); однако результаты других исследований это не подтверждают (*Clin Infect Dis* 2004; 39:1549).
- **Илопрост:** ингаляции 2,5-5 мкг 6–9 раз в сутки (*Eur Respir J* 2004; 23:321).
- **Эпопростенол** (простациклин): в/в инфузия со скоростью 8–24 нг/кг/мин (*Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1433).
- **Мочегонные**
- **Антикоагулянт (перорально)**
- **Силденафил** 25 мг/сут. Повышать дозу на 25 мг каждые 3–4 дня до 25 мг 4 раза в сутки (*AIDS* 2001; 15:1747; *AIDS* 2002; 16:1568; *N Engl J Med* 2000; 343:1342). Обратите внимание на лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. По результатам продольного (лонгитудинального) исследования, включавшего 2529 ПИН, которые наблюдались в течение 16 469 пациенто-лет, инфекционный эндокардит у ВИЧ-инфицированных развивается в 4 раза чаще (13,8 на 1000 пациенто-лет по сравнению с 3,3 на 1000 пациенто-лет) (*J Infect Dis* 2002; 185:1761).

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ. Эндокардит следует заподозрить у ПИН с лихорадкой, возникшей без видимой причины. Только у трети больных эндокардитом выслушивается шум в сердце, а у двух третей больных нет клинических симптомов заболевания сердца (*Rev Infect Dis* 1986; 8:374). Потребление инъекционных наркотиков в наибольшей степени увеличивает риск возникновения рецидивирующего инфекционного эндокардита нативных клапанов (*Rev Infect Dis* 1988; 10:1163). Поражение трехстворчатого клапана происходит в 50–80% случаев (*Cardiol Clin* 2003; 21:167). У 75–85% пациентов с эндокардитом трехстворчатого клапана на рентгенограммах грудной клетки обнаруживаются признаки эмболии (*Medicine* 1983; 62:170). Шум регургитации, усиливающийся на вдохе, выслушивается только примерно у трети больных (*Rev Infect Dis* 1986; 8:374). Примерно у двух третей больных обнаруживаются признаки внеклапанных очагов инфекции (*Cardiol Clin* 2003; 21:167). У 50–80% больных возбудителем эндокардита является *S. aureus*, однако при эндокардитах левых отделов сердца зеленящий стрептококк и золотистый стафилококк высеваются с равной частотой. Частота эндокардитов, вызванных *P. aeruginosa*, не превышает 14% (*Adv Intern Med* 1977; 22:21). Частота излечения при эндокардите правых отделов, вызванном *S. aureus*, достаточно высокая, >85%. Смертность выше среди пациентов с симптоматической ВИЧ-инфекцией (*Circulation* 2005; 111:e394).

ДИАГНОСТИКА

Критерии Университета Дьюка:

Точный диагноз: соответствие либо двум основным критериям, либо одному основному и трем дополнительным критериям, либо пяти дополнительным критериям;

Предположительный диагноз: соответствие либо одному основному и одному дополнительному критериям, либо трем дополнительным критериям (*Am J Med* 1994; 96:200; *Clin Infect Dis* 2000; 30:L33).

- **Основные критерии:** 1) обнаружение возможного возбудителя ИЭ в посевах ≥ 2 отдельно взятых образцов крови или персистирующая бактериемия и 2) наличие эхокардиографических признаков поражения эндокарда или появление нового шума клапанной регургитации.
- **Дополнительные критерии:** 1) ПИН или наличие других предрасполагающих факторов; 2) температура $>38^{\circ}\text{C}$; 3) сосудистые проявления; 4) иммунологические нарушения; 5) бактериемия, не соответствующая основным критериям, и 6) изменения на эхокардиограмме, не соответствующие основным критериям (*Am J Med* 1994; 96:200).

ЛЕЧЕНИЕ (рекомендации Американской кардиологической ассоциации, *Circulation* 2005; 111:3167)

- **Чувствительные к оксациллину *S. aureus*:** нафциллин или оксациллин в дозе 12 г/сут в течение 6 недель. К этой терапии можно добавить гентамицин в дозе 3 мг/кг/сут (разделить на 2–3 введения) в течение 3–5 дней. «Короткий курс» лечения эндокардита: оксациллин или нафциллин (в указанной выше суточной дозе) в течение 2 недель. Этот курс рекомендуется назначать больным с эндокардитом правых отделов сердца, у которых нет почечной недостаточности, внелегочных метастатических очагов инфекции, поражения аортального или митрального клапана, менингита и т. д. Эффективность двухнедельного курса лечения доказана результатами многих исследований, в том числе результатами исследования, в котором доля ВИЧ-инфицированных ПИН среди участников составляла более 70% (у большинства из них количество лимфоцитов CD4 превышало 300 мкл^{-1}), а также результатами исследования с участием больных с вегетациями более 10 мм в диаметре (*Clin Infect Dis* 2001; 33:120; *Ann Intern Med* 1996; 125:969). Примечание: доказательства того, что добавление препарата группы аминогликозидов улучшает результаты короткого или длительного курсов терапии, минимальны (*Clin Infect Dis* 2003; 36:615).
- **Резистентные к оксациллину *S. aureus*:** ванкомицин 30 мг/кг/сут (разделить на 2 введения) с последующей коррекцией дозы ванкомицина до достижения минимальной концентрации препарата в плазме крови $\geq 15 \text{ мг/мл}$. Рекомендуется длительная терапия, поскольку ванкомицин, по-видимому, менее эффективен в отношении как чувствительных, так и резистентных к оксациллину штаммов золотистого стафилококка (*Clin Infect Dis* 2001; 33:120). Меньшая эффективность гликопептидов предположительно объясняется низкой микробицидной активностью, недостаточным проникновением в эндокард клапанов и повышенной скоростью выведения препаратов у ПИН (*Cardiol Clin* 2003; 21:167). Как и в случае с терапией бета-лактамами, доказательства того, что добавление препарата группы аминогликозидов улучшает результаты лечения эндокардита ванкомицином, минимальны (*Clin Infect Dis* 2003; 36:615).
- **Лечение инфекционного эндокардита, вызванного чувствительными к оксациллину *S. aureus*, при аллергии на пенициллин:** возможные схемы лечения:
 - Цефазолин 6 г/сут в течение 6 недель при отсутствии анафилактических реакций в анамнезе
 - Ванкомицин по указанной выше схеме, однако следует учитывать, что по эффективности он уступает бета-лактамам
 - Курс десенсибилизации к пенициллину
- **Непереносимость ванкомицина или недостаточный ответ на проводимое лечение:** даптомицин 6 мг/кг/сут в/в
- **Хирургические методы лечения:** протезирование клапанов у ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуется низким операционным риском и хорошим долгосрочным прогнозом при условии успешного наркологического лечения (*Ann Thorac Surg* 2003; 76:478).

Поражения кожи

Бациллярный ангиоматоз (*Arch Intern Med* 1994; 154:524; *Dermatology* 2000; 21:326; *Clin Infect Dis* 2005; 40:S154) (см. стр. 399)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Папулы, узелки, образования на ножке и бородавки. Сначала появляются красные или пурпурные папулы, которые постепенно превращаются в узелки или в образования на ножке. Это сосудистые образования, которые при травме обильно кровоточат. Как правило, выявляется один или несколько очагов поражения, однако их число может достигать нескольких сотен. Дифференциальный диагноз проводится с саркомой Капоши, старческой ангиомой, гемангиомой, пиогенной гранулемой, дерматофибромой. В биоптате кожи обнаруживается дольчатая пролиферация сосудов с воспалением; окрашивание срезов серебром по методу Вартина-Старри позволяет выявить типичные микроорганизмы в виде мелких скоплений черных палочек. Можно выполнить серологическое обследование (иммунофлюоресцентный анализ и ИФА). Титр антител >1:256, определенный при помощи иммунофлюоресцентного анализа, как правило, свидетельствует об острой инфекции.

Криптококкоз (*Clin Infect Dis* 2000; 30:652) (см. стр. 408)

ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ: диссеминированная форма криптококкоза (воротами инфекции обычно служат легкие).

ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ: узелки, папулы, пустулы или изъязвления на коже; могут напоминать контактный моллюск. Чаще всего локализируются на лице, шее, волосистой части головы.

ДИАГНОСТИКА. Тест на криптококковый антиген в сыворотке крови обычно положителен. В биоптатах кожи, окрашенных метенамином серебра по Гомори, обнаруживаются типичные инкапсулированные почкующиеся дрожжевые клетки; посевы также положительны. Всем пациентам, у которых был обнаружен криптококковый антиген в сыворотке крови или получен положительный результат посева на *C. neoformans*, показана люмбальная пункция.

ЛЕЧЕНИЕ. При отрицательном результате исследования СМЖ на криптококковый антиген назначают флуконазол 400 мг/сут внутрь в течение 8 недель, затем 200 мг/сут. Тактику лечения при обнаружении антигенов возбудителя в СМЖ см. на стр. 408–409.

Эпидермофитии (дерматомикозы)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: грибковые инфекции кожи, волос и ногтей.

ВОЗБУДИТЕЛИ: *Tinea rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis*, *E. floccosum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *T. soudanense* (*Candida* вызывает типичные поражения ногтей и кожи), *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*) вызывает разноцветный лишай. (Примечание: *Candida* и *M. furfur* не относятся к дерматофитам.)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Дерматомикоз стоп (tinea pedis).** Зуд, шелушение, трещины и мацерация кожи межпальцевых промежутков. Часто наблюдается сопутствующие дистрофические изменения ногтевых пластинок. Может развиваться поражение кожи стопы и поражение по типу «мокасин» ± поражение межпальцевых промежутков. У всех пациентов наблюдается покраснение кожи в межпальцевых промежутках, сопровождающееся зу-

дом ± трещины, распространение очагов поражения на прилегающие участки кожи и ногти, шелушение.

- **Онихомикоз (*tinea unguium*).** Начинается, как правило, с утолщения и изменения цвета свободного края ногтя с одной стороны и постепенно захватывает всю ногтевую пластинку, распространяясь в сторону другого края ногтя и кутикулы и превращая ноготь в бесформенную массу ороговевших чешуек.
- **Дерматомикоз гладкой кожи (*tinea corporis*).** Для очагов характерен эксцентрический циркулярный рост с шелушением и разрешением в центре (стригущий лишай).
- **Паховый дерматомикоз (*tinea cruris*).** Красное шелушащееся пятно на внутренней поверхности бедра с четко очерченными краями.

ФОРМЫ: дерматомикоз гладкой кожи или стригущий лишай (*tinea corporis*), паховый дерматомикоз (*tinea cruris*), дерматомикоз стоп (*tinea pedis*), онихомикоз или поражение ногтей (*tinea unguium*) и дерматомикоз волосистой части головы или стригущий лишай волосистой части головы (*tinea capitis*).

ДИАГНОСТИКА: микроскопия соскобов с очагов поражения кожи или с изменившей цвет ногтевой пластинки, обработанных КОН. Диагноз можно уточнить методом выделения возбудителя из материала, полученного при соскобе, на среде Сабуро.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Онихомикоз:** местное лечение, как правило, неэффективно.
 - **Схемы выбора:** тербинафин (*Ламизил*), 250 мг в сутки в течение 8 недель (при поражении ногтей пальцев рук) или 12 недель (при поражении ногтей пальцев ног). Тербинафин токсичен для печени и относится к категории дорогостоящих препаратов, однако лечение тербинафином дает лучшие долгосрочные результаты, чем лечение итраконазолом (*Brit J Dermatol* 1999; 141[Suppl 56]:15).
 - Пульс-терапия итраконазолом (торговое название — *Споранокс*): 400 мг в сутки в течение одной недели в месяц в течение двух месяцев (при поражении ногтей пальцев рук) или трех месяцев (при поражении ногтей пальцев ног). Основные недостатки: токсическое действие на печень и сердечную мышцу, лекарственные взаимодействия с другими препаратами и высокая стоимость лечения доброкачественной инфекции.
- **Дерматомикоз гладкой кожи (*tinea corporis*), паховый дерматомикоз (*tinea cruris*), дерматомикоз стоп (*tinea pedis*):** Местное лечение от 2 недель (паховый дерматомикоз) до 4 недель (дерматомикоз стоп):
 - Клотримазол* (*Лотримин*), 1% крем или лосьон 2 раза в сутки
 - Эконазол (*Spectazole*** [*Спектазол*]), 1% крем 1–2 раза в сутки
 - Кетоконазол (*Низорал*), 2% крем 1 раз в сутки
 - Миконазол* (*Monostat-Derm*** [*Моностат-дерм*]), 2% крем 2 раза в сутки
 - Бутенафин (*Mentax*** [*Ментакс*]), 1% крем
 - Тербинафин* (*Ламизил*), 1% крем или гель 1 или 2 раза в сутки
 - Толнафат* (*Тинактин*), 1% крем, гель, присыпка, раствор или аэрозоль 2 раза в сутки

* Отпускаются без рецепта.

** Торговые названия, не зарегистрированные в России. — Прим. пер.

- **Плохо поддающееся терапии, хроническое или обширное поражение:** тербинафин, 250 мг 1 раз в сутки в течение 2–4 недель; итраконазол, 100–200 мг 1 раз в сутки в течение 2–4 недель. Гризеофульвин (высокодисперсная форма) 250–500 мг 2 раза в сутки. Гризеофульвин следует применять только в случае неэффективности других схем лечения.

Лекарственная сыпь

ПАТОГЕНЕЗ. Чаще всего возникает на фоне приема антимикробных препаратов (в особенности сульфаниламидов [ТМП-СМК]), бета-лактамов, противосудорожных препаратов, ННИОТ, а также фосампренавира и типранавира, в состав молекул которых входит сульфоконпонент.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Наиболее часто наблюдаются кореподобные или экзантематозные высыпания, как правило, сопровождающиеся зудом ± субфебрильной температурой; сыпь появляется обычно в первые 2 недели приема препарата, который больной раньше не принимал, и в первые дни после возобновления приема препарата. Реже возникающие и более тяжелые формы:

- Крапивница: элементы красного цвета, с четким контуром, высыпания сопровождаются сильным зудом.
- Анафилактическая реакция: отек гортани, тошнота, рвота ± шок
- Синдром гиперчувствительности: тяжелая реакция, сопровождающаяся кожными высыпаниями и лихорадкой ± гепатитом, артралгиями, лимфаденопатией и изменениями картины крови (эозинофилией и появлением атипичных лимфоцитов); развивается, как правило, через 2–6 недель после начала приема препарата (*N Engl J Med* 1994; 331:1272). См. информацию об абакавире (стр. 160) и невирапине (стр. 318).
- Синдром Стивенса–Джонсона: лихорадка, эрозивный стоматит, генерализованная темно-красная макулярная сыпь, эрозии ± пузыри, поражение глаз; смертность — 5%.
- Токсический эпидермальный некролиз: эпидермальный некроз с образованием пузырей и отслоением эпидермиса ± поражение слизистых; смертность — 50% (*N Engl J Med* 1994; 331:1272).

ЛЕЧЕНИЕ. При развитии тяжелой кожной реакции с выраженной симптоматикой следует прекратить прием препарата, вызвавшего данную реакцию (информацию о ТМП-СМК см. на стр. 385).

- Зудящие неосложненные лекарственные сыпи: антигистаминные препараты, местно противозудные средства и кортикостероиды.
- Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз: тяжелые формы лечат как ожоги + поддерживающая терапия; кортикостероиды не показаны (*Cutis* 1996; 57:223).

Фолликулит

ЭТИОЛОГИЯ. Наиболее часто встречается бактериальный фолликулит, вызываемый *Staphylococcus aureus*; также фолликулиты вызывают *Pityrosporum ovale* (дрожжевой грибок, размножающийся в волосных фолликулах), *Demodex folliculorum* (клещ, паразитирующий в фолликулах); бывает также эозинофильный фолликулит, при котором в биоптате кожи обнаруживается асептическое эозинофильное воспаление.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Папуло-пустулезные элементы на лице, туловище и конечностях; обычно сопровождаются сильным зудом, что приводит к появлению расчесов; характерны частые обострения и спонтанные ремиссии; обычно развивается при количестве лимфоцитов CD4 50–250 мкл⁻¹. При восстановлении иммунитета может наблюдаться обострение фолликулита.

ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина и биопсия: воспалительная реакция в фолликулах ± разрушение фолликулов и формирование абсцессов. Окрашивание биоптата специальными красителями, например, реактивом Шиффа (PAS-реакция) или берлинской лазурью, может помочь обнаружить возбудитель. При эозинофильном фолликулите обнаруживается множество эозинофилов, разрушающих стенки волосяных фолликулов, и эозинофильные абсцессы. Посевы содержимого пустул могут выявить рост *S. aureus*.

ЛЕЧЕНИЕ зависит от этиологии.

- *S. aureus*: местно эритромицин или клиндамицин или системное лечение противостафилококковым антимикробным препаратом.
- *P. ovale*: местное или системное лечение противогрибковыми препаратами.
- *D. folliculorum*: перметрин в форме крема или метронидазол внутрь.
- Эозинофильный фолликулит: местно кортикостероиды, фототерапия УФБ-лучами и/или ПУВА-терапия (*N Engl J Med* 1988; 318:1183; *Arch Dermatol* 1995; 131:360).
- Общее: антигистаминные препараты (высокие дозы, препараты разных классов одновременно) для облегчения симптомов.

Фурункулез (см. *Staphylococcus aureus*, стр. 459)

Инфекция вирусом простого герпеса (*Clin Infect Dis* 2005; 40:S167) (см. стр. 422)

Опоясывающий лишай (см. стр. 424)

Саркома Капоши (СК) (см. стр. 510)

Узловатая чесотка (*Int J Dermatol* 1999; 37:401)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ: часто наблюдается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹.

ЭТИОЛОГИЯ. Согласно результатам проведенного в Уганде исследования, в ходе которого пациентам выполнялась биопсия кожи, большинство случаев узловатой чесотки было вызвано укусами насекомых; исследователи предложили переименовать данное заболевание, назвав его «чесотка ВИЧ-инфицированных, вызванная укусом насекомого» (*JAMA* 2004; 292:2614).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: гиперпигментированные папулы и узелки до 1 см в диаметре с гиперкератозом. 90% элементов располагается выше линии, соединяющей соски. Основным беспокоящим больного симптомом является сильный зуд, приводящий к появлению расчесов. Признаками постоянного кожного зуда, заставляющего больного постоянно расчесывать кожу, служат хроническая лихенификация пораженных участков кожи, очаги гиперпигментации, линейные эрозии, изъязвления и рубцы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ проводится с кондиломами, осложненными формами фолликулитов, глубокими грибковыми инфекциями, перфорирующими дерматозами.

ДИАГНОЗ ставится на основании характерной клинической картины; может потребоваться биопсия. Типичная гистологическая картина: плотные периваскулярные и интерстициальные инфильтраты, содержащие эозинофилы (JAMA 2004; 292:2614).

ЛЕЧЕНИЕ. Необходимо разорвать порочный круг: зуд → царапины → лихенификация → усиление зуда. Применяют сильнодействующие кортикостероидные препараты местно с наложением сверху давящих повязок. Улучшение может быть достигнуто также с помощью антигистаминных препаратов внутрь и фототерапии. В случаях, плохо поддающихся лечению, может быть эффективен талидомид, назначаемый в суточной дозе 100 мг (Arch Dermatol 2004; 140:845).

Чесотка (MMWR 2002; 51 [RR-6]: 68)

ВОЗБУДИТЕЛЬ: *Sarcoptes scabiei* (клещ).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: мелкие, сильно зудящие папулы красного цвета. Зуд усиливается по ночам. Иногда видны чесоточные ходы длиной 3–15 мм, который самка клеща прокладывает в эпидермисе со скоростью 2 мм в сутки для откладывания яиц. Такие чесоточные ходы наиболее часто располагаются в межпальцевых промежутках, на ладонной стороне запястья, около пупка, в подмышечных впадинах, на бедрах и ягодицах, на гениталиях, на стопах и в области молочных желез. Крустозная чесотка (корковая или норвежская чесотка) — тяжелая форма чесотки, которая встречается у лиц с ослабленным иммунитетом, включая больных СПИДом. При этой форме поражаются большие участки кожи; иногда весь кожный покров покрывается чешуйками и корками, под которыми скрываются тысячи клещей.

ДИАГНОЗ устанавливается при обнаружении клеща черепахообразной формы, размерами 0,4 x 0,3 мм, с 8 лапками. Его можно различить невооруженным глазом, но, поскольку клещи располагаются в чесоточных ходах, необходимо сделать соскоб пораженного участка кожи и поместить материал под покровное стекло; при 10-кратном увеличении прекрасно видны как сами клещи, так и их яйца.

ЛЕЧЕНИЕ. Курс лечения одновременно с больным должны пройти все члены семьи, проживающие с больным, и лица, вступавшие с ним в контакт.

- **Перметрин (5% крем) (Элимит)** наносится на все тело, от головы до ступней; через 8–14 часов препарат смывают. Процедуру повторяют через 1–2 недели. Курс лечения одновременно с больным должны пройти все члены семьи, проживающие с больным, даже если у них нет симптомов чесотки. Для обработки взрослого человека обычно достаточно одного тюбика крема «Элимит» (30 г).
- **Линдан (1%) (Kwell [Квелл]):** 30 мл лосьона или 30 г крема наносится тонким слоем на все тело, начиная с шеи; через 8 часов препарат смывают. Линдан дешевле «Элимита», но к нему в редких случаях наблюдается резистентность, а также у него больше побочных эффектов.

- **Ивермектин** (*Стромектол*) 200 мкг/кг внутрь, повторить через 2 недели (*N Engl J Med* 1995; 333:26). Не является препаратом выбора для лечения неосложненных случаев.
- Высыпания и зуд могут сохраняться в течение 2 недель после лечения. Об этом следует предупреждать пациентов.
- Одежда и постельное белье должны подвергнуться обеззараживанию путем машинной стирки в горячей воде и сушки горячим воздухом или химчистки.
- **Для уменьшения зуда:** гидроксизин (*Атаракс*) или дифенгидрамин (*Бенадрил*, димедрол).
- **Крустовая чесотка (корковая или норвежская чесотка).** Больной подлежит немедленной изоляции; следует строго соблюдать меры профилактики дальнейшего распространения заболевания. Назначают ивермектин 200 мкг/кг внутрь дважды с интервалом 1–2 недели и обработку перметрином до полного исчезновения чешуек и корок. Также рекомендуется применять кератолитические средства, например, гель салициловой кислоты или кремы с мочевиной.

Себорейный дерматит

ВОЗБУДИТЕЛЬ: обычно в очагах поражения обнаруживается дрожжевой грибок *Pityrosporum*, но при себорее у ВИЧ-инфицированных он может не играть основной роли (*J Am Acad Dermatol* 1992; 27:37).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: эритематозные бляшки без четких границ, покрытые жирными корочками, располагающиеся на волосистой части головы, на лице, за ушными раковинами, в области грудины, в подмышечных областях и, иногда, в паховых областях.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ проводят с псориазом и дерматомикозами.

ДИАГНОЗ ставится на основании типичных клинических проявлений.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Кортикостероиды местно:** используются препараты умеренного (триамцинолон 0,1%) или слабого действия (дезонид 0,05%); для лечения дерматита на лице применяется гидрокортизон 2,5% ± 2% крем кетоконазола. Препараты наносятся дважды в день до исчезновения эритемы.
- **Шампуни,** содержащие деготь (*Z-tar*, *Pentrax*, *DHS tar*, *T-gel*, *Ionil T plus*), сульфид селена (*Selsun*, *Exelderm*) или пиритион цинка (*Head&Shoulders*, *Zincon*, *DHS zinc*), которые применяются ежедневно, или шампуни с кетоконазолом, которые применяются 2 раза в неделю.

Патология желудочно-кишечного тракта

Потеря аппетита, тошнота, рвота

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ: побочные действия лекарственных препаратов (особенно АРВ препаратов, антибиотиков, опиатов и НПВС), депрессия, патология ЦНС, заболевания ЖКТ, гипогонадизм, беременность, лактацидоз, острый гастроэнтерит.

БААРТ. На тошноту ± рвоту и/или боли в животе жалуются 2–17% пациентов, принимающих ИП (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1111). Чаще всего расстройство ЖКТ вызывают (в порядке убывания частоты) ритонавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, типранавир/ритонавир, фосампренавир, атазанавир и саквинавир. Выраженность данного побочного эффекта зависит от дозы препарата. Похожие симптомы часто наблюдаются на фоне приема зидовудина.

ОБСЛЕДОВАНИЕ: при отсутствии очевидной связи с приемом лекарственных препаратов диагностическое обследование может включать определение уровня лактата; определение уровня тестостерона натошак утром; обследование ЖКТ (ФГДС, КТ) и ЦНС (КТ или МРТ головы). Может потребоваться временное прекращение АРТ или замена одного препарата в составе схемы АРТ.

ЛЕЧЕНИЕ зависит от причины, вызвавшей эти симптомы.

■ Анорексия

- Мегестрола ацетат (*Мегейс*) 400–800 мг 1 раз в сутки. При его применении прибавка в весе происходит в основном за счет отложения жира. Может снижать уровень тестостерона (иногда мегестрола ацетат приходится назначать в комбинации с тестостероном). На фоне приема мегестрола может повышаться уровень глюкозы в крови.
- Дронабинол (*Маринол*) 2,5 мг 2 раза в сутки; производное каннабинола, содержащегося в марихуане. При его применении прибавка в весе происходит в основном за счет отложения жира.

■ Тошнота и рвота

- Прохлорперазин (*Компазин*) 5–10 мг внутрь каждые 6–8 часов; триметобензамид (*Тиган*) 250 мг внутрь каждые 6–8 часов; метоклопрамид (*Реглан*) 5–10 мг внутрь каждые 6–8 часов; дименгидринат (*Драмамин*) 50 мг внутрь каждые 6–8 часов; лоразепам (*Ативан*) 0,025–0,05 мг/кг в/в или в/м; галоперидол (*Галдол*) 1–5 мг 2 раза в сутки внутрь или в/м; дронабинол 2,5–5 мг внутрь 2 раза в сутки; ондансетрон (*Зофран*) 0,2 мг/кг в/в или в/м.
- Необходимо отметить, что производные фенотиазина (*Компазин*, *Галдол*, *Тиган* и *Реглан*) могут вызывать дистонию. Эффективность *Зоффрана* доказана только при лечении побочных эффектов химиотерапии онкозаболеваний; его стоимость составляет 16,64 долл. за 4 мг. Метоклопрамид предпочтительнее дименгидрината, оксазепам и ондансетрона.
- Чрескожная эндоскопическая гастростомия (ЧЭГ): может потребоваться ЧЭГ для введения питательных веществ и лекарственных препаратов, в том числе АРВ препаратов, входящих в схему БААРТ.

ЭТИОЛОГИЯ неизвестна.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ: герпетическая инфекция (ВПГ); ЦМВ инфекция; изъязвления слизистой, обусловленные побочными эффектами лекарственных препаратов; при незаживающих язвах рекомендуется выполнить биопсию.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Легкой степени:** язвы <1 см в диаметре, обычно заживают самостоятельно в течение 10–14 дней.
- **Тяжелой степени:** язвы >1 см в диаметре, глубокие, заживают долго, болезненны и могут мешать больному принимать пищу и препараты (AIDS 1992; 6:963; *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1996; 81:141).

ЛЕЧЕНИЕ

- **БААРТ:** на фоне БААРТ возможно резкое улучшение течения афтозного стоматита (Alegre M, *Int J Infect Dis* от 18 июля 2006 года; электронная публикация).
- **Местно 2–4 раза в сутки**
 - Нанесение раствора лидокаина перед едой
 - Триамцинолона гексациетонид (в составе *Orabase* [Орабейз]) — предпочтителен для местного лечения (*J Am Dent Assoc* 2003; 134:200)
 - Флюоцинонид-гель (*Lidex* [Лидекс]), 0,05% мазь; смешать в пропорции 1:1 с *Orabase* или нанести сначала гель, потом *Orabase*
 - Амлексанокс (*Aphthazol* [Афмазон]), 5% паста для нанесения на слизистую ротовой полости (*J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51:243)
- Перорально или инъекции в очаги поражения (в случаях, плохо поддающихся лечению)
 - Преднизон 40 мг/сут внутрь в течение 1–2 недель, затем постепенно снижать дозу (*Am J Clin Dermatol* 2003; 4:669)
 - Колхицин 1,5 мг/сут (*J Am Acad Dermatol* 1994; 31:459)
 - Дапсон 100 мг/сут
 - Пентоксифиллин (*Трентал*) 400 мг внутрь 3 раза в сутки во время еды
 - Талидомид, 200 мг/сут внутрь в течение 4–6 недель ± поддерживающая терапия (200 мг 2 раза в неделю). Примечание: в настоящее время исследуется эффективность талидомида для лечения афтозного стоматита. Правила продажи препарата см. на стр. 372. Применение талидомида строго ограничено, но он характеризуется высокой эффективностью (*N Engl J Med* 1997; 337:1086; *Clin Infect Dis* 1995; 20:250; *J Infect Dis* 1999; 180:61; *Arch Derm* 1990; 126: 923; *Spec Care Dentist* 2005; 25:236).

Острая диарея

(Диагноз острой диареи ставится, если у больного неоформленный или жидкий стул ≥ 3 раз в сутки в течение 3–10 дней)

ЭТИОЛОГИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ. При анализе данных 44 778 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших медицинскую помощь в более чем ста медицинских учреждениях США в течение периода с 1992 по 2002 год, было обнаружено, что ежегодная заболеваемость диареей бактериальной этиологии составляет 7,2 случая на 1000 пациентов-лет, а количество бактериальных возбудителей кишечных инфекций составляет 1115 (*Clin Infect Dis* 2005; 41:1621). Наиболее распространенные возбудители кишечных инфекций, в порядке убывания частоты случаев: *C. difficile* (598 случаев; 54%) *Shigella* (156 случаев, 14%), *C. jejuni* (154 случая; 14%), *Salmonella* (82 случая; 7%); *S. aureus* (43 случая, 4%), и микобактерии комплекса *M. avium* (22 случая; 2%).

ДИАГНОСТИКА

Диарея, вызванная лекарственными препаратами

- Антиретровирусные препараты, наиболее часто вызывающие диарею: все ИП, особенно нелфинавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир и диданозин (лекарственная форма, содержащая буферные вещества).
- Рекомендуемая терапия (*Clin Infect Dis* 2000; 30:908)
 - Лоперамид 4 мг, затем по 2 мг после каждого эпизода жидкого стула (до 16 мг/сут).
 - Кальций 500 мг 2 раза в сутки; псиллиум 1 чайная ложка 1–2 раза в сутки или 2 брикетика 1–2 раза в сутки; овсяные отруби 1500 мг 2 раза в сутки.
 - Панкреатические ферменты по 1–2 таблетки во время еды.

Обнаружение возбудителя (*Clin Infect Dis* 2001; 32:331; *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:1042)

- Посев крови: МАК-инфекция, *Salmonella*
- Посев кала на *Salmonella*, *Shigella*, *C. jejuni*, *Vibrio*, *Yersinia*, *E. coli* 0157
- Анализ кала на токсины А и В *C. difficile*
- Анализ кала на паразиты и яйца глистов, окрашивание на кислотоустойчивые микроорганизмы с применением модифицированной методики (*Cryptosporidia*, *Cyclospora*, *Isospora*), окрашивание трихромом или другим красителем для выявления *Microsporidia*, а также выявление антигенов возбудителей (*Giardia*).

Рентгенологические исследования

- Обычная и контрастная рентгенография, как правило, бесполезны.
- КТ более информативна, особенно при псевдомембранозном колите, ЦМВ колите и лимфоме.

Эндоскопия наиболее информативна при ЦМВ инфекции, саркоме Капоши и лимфоме.

CAMPYLOBACTER JEJUNI

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: обнаруживается у 4–8% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей; по данным некоторых исследователей, у ВИЧ-инфицированных МСМ встречается примерно в 39 раз чаще, чем у остальных ВИЧ-инфицированных (*Clin Infect Dis* 1997; 24:1107; *Clin Infect Dis* 1998; 26:91; *Clin Infect Dis* 2005; 40:S152)

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: частый жидкий стул, может быть с примесью крови, лихорадка, количество лейкоцитов в кале может быть разным; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОЗ устанавливается на основании результатов посевов кала; большинство лабораторий не имеют возможности выделять культуры *C. cinaedi*, *C. fennelli* и др.

ЛЕЧЕНИЕ (*Clin Infect Dis* 2001; 32:331): эритромицин 500 мг 4 раза в сутки на протяжении 5 дней; резистентность к фторхинолонам наблюдается более чем в 20% случаев.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. *C. difficile* является наиболее распространенным возбудителем кишечных инфекций бактериальной этиологии в США и также наиболее часто обнаруживается у пациентов со СПИДом. Факторами риска кишечной инфекции, вызванной *C. difficile*, служат прием антибиотиков, пребывание в стационаре и пожилой возраст. *C. difficile* обнаруживается примерно у 36% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей (*Diag Microbiol Infect Dis* 2002; 44:325). Неясно, обусловлена высокая частота вызванной *C. difficile* кишечной инфекции среди больных СПИДом сочетанием иммунодефицита и приема антибиотиков или только приемом антибиотиков (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1215).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: частый жидкий стул; количество лейкоцитов в кале может быть разным; часто лихорадка, лейкоцитоз, гипоальбуминемия. Практически все больные незадолго (не более чем за две недели) до начала заболевания принимали антибактериальные препараты, чаще всего клиндамицин, ампициллин или цефалоспорины, реже — макролиды, ТМП-СМК или рифампицин. Прием антиретровирусных, противовирусных и противогрибковых препаратов, дапсона и изониазида не способствуют возникновению этого заболевания. Может развиваться при любом количестве лимфоцитов CD4; при снижении количества лимфоцитов CD4 не было выявлено ни статистически значимого увеличения риска развития данного осложнения ВИЧ-инфекции, ни повышения тяжести его течения.

ШТАММ NAP-1. В 2003 году появились сообщения о случаях вызванной *C. difficile* кишечной инфекции, которая протекает с частыми рецидивами, в более тяжелой форме и намного хуже поддается стандартному лечению (*N Engl J Med* 2005; 353:2442; *N Engl J Med* 2005; 353:2433; *N Engl J Med* 2005; 353:2503). Клинические проявления включают лейкомоидные реакции, токсический мегаколон, шок и почечную недостаточность. Впоследствии было обнаружено, что в большинстве случаев возбудителем такого заболевания является один и тот же штамм *C. difficile*, который обозначили как NAP-1. Этот штамм продуцирует большое количество токсинов А и В, что, возможно, обуславливает нетипично тяжелое течение заболевания (*Lancet* 2005; 366:1079), и, в отличие от подавляющего

большинства обнаруживавшихся ранее штаммов, он резистентен к фторхинолонам *in vitro*. Этот факт, возможно, служит объяснением наблюдающейся в настоящее время высокой частоты возникновения вызванной *C. difficile* кишечной инфекции у принимавших фторхинолоны пациентов (*Clin Infect Dis* 2005; 41:1254).

ДИАГНОСТИКА

- Анализ кала на токсины: исследование цитопатического эффекта на культуре клеток (предпочтительно) или ИФА (может потребоваться повторное исследование на токсины). В некоторых лабораториях сначала выполняют ИФА для скринингового выявления антигенов, а затем образцы, давшие положительный результат ИФА, проверяют на наличие токсинов.
- Эндоскопия: признаки псевдомембранозного колита (ПМК), обычного колита или норма (показания к эндоскопии возникают редко).
- КТ: признаки колита с утолщением слизистой оболочки толстой кишки. У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹ следует в первую очередь проводить дифференциальный диагноз с ЦМВ колитом.

ЛЕЧЕНИЕ (*N Engl J Med* 2002; 346:334)

- Ванкомицин 125 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10–14 дней (схема выбора для лечения тяжелых форм заболевания или для лечения больных с недостаточным ответом на терапию метронидазолом).
- Метронидазол 250 мг внутрь 4 раза в сутки или 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10–14 дней (схема выбора).
- Препараты, тормозящие перистальтику, например, лоперамид (*Имодиум*) или комбинация атропина и дифеноксилата (*Ломотил*), **противопоказаны**.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Как правило, температура снижается в течение первых суток, диарея исчезает в среднем через 5 дней. В 20–25% случаев через 3–14 дней после окончания лечения возникает рецидив. Практически у всех пациентов наблюдается ответ на проводимое лечение, за исключением тех, у кого развивается кишечная непроходимость; рецидивы после окончания лечения возникают у 15–20% пациентов (*N Engl J Med* 2002; 346:334).

ВИРУСНЫЙ ЭНТЕРИТ

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: диагностируется у 15–30% ВИЧ-инфицированных с острой диареей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: острая диарея (жидкий стул), в одной трети случаев переходит в хроническую; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОСТИКА. Наиболее часто вирусный энтерит вызывают аденовирусы, астровирусы, пикорнавирусы, калицивирусы (*N Engl J Med* 1993; 329:14); клинические лаборатории не располагают оборудованием для выявления этих вирусов.

ЛЕЧЕНИЕ. Поддерживающая терапия: регидратация; назначение препаратов, тормозящих перистальтику.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: обнаруживается у 25–40% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей.

ЭТИОЛОГИЯ: различные неинфекционные факторы; необходимо исключить побочные эффекты лекарственных препаратов (в том числе лактацидоз), погрешности в диете, синдром раздраженной кишки.

ДИАГНОЗ ставится при отрицательных результатах обследования, включая посевы кала, исследования кала на паразиты и яйца глистов и анализ кала на токсины *C. difficile*.

ЭМПИРИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ОСТРОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ДИАРЕИ

- Ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Офлоксацин 200–300 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении 5 дней ± метронидазол (*Arch Intern Med* 1990; 150:541; *Ann Intern Med* 1992; 117:202; *Clin Infect Dis* 2001; 32:331).

Хроническая диарея

(Критерием стадии СПИДа служит развитие хронической диареи — более двух эпизодов неоформленного или жидкого стула в сутки в течение 30 и более суток.)

CRYPTOSPORIDIA (см. стр. 412)

CYTOMEGALOVIRUS (см. стр. 414)

ENTAMOEBA HISTOLYTICA

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: 1–3% случаев хронической диареи у больных СПИДом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: колит; кровавый понос; спастические боли в животе; лейкоциты в анализе кала не определяются (в кале примесь крови); часты случаи бессимптомного носительства; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОСТИКА: исследование кала на паразиты и яйца глистов. Провести дифференциальную диагностику с непатогенной *E. dispar*. В большинстве случаев положительный результат лабораторного исследования кала на *Entamoeba* spp. обусловлен обнаружением *E. dispar* (*J Clin Microbiol* 2003; 41:5041; *Lancet* 2003; 361:1025).

ЛЕЧЕНИЕ: метронидазол, 500–750 мг внутрь или в/в 3 раза в сутки в течение 5–10 дней, затем йодохинол, 650 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 21 дня, или паромомицин, 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней.

GIARDIA LAMBLIA

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: 1–3% случаев хронической диареи у больных СПИДом (ВИЧ-инфицированные — не единственная категория лиц, восприимчивых к этой инфекции).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: энтерит; частый жидкий стул ± синдром мальабсорбции, вздутие живота; метеоризм; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОСТИКА: обнаружение антигенов лямблий в кале.

ЛЕЧЕНИЕ: метронидазол 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней.

ISOSPORA BELLI (см. стр. 429)

MICROSPORIDIA: ENTEROCYTOZOOM BIENEUSI ИЛИ ENTEROCYTOZOOM (SEPTATA) INTESTINALIS (см. стр. 432)

MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX (МАК-ИНФЕКЦИЯ) (см. стр. 434)

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ (НЕПАТОГЕННАЯ)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: диагностируется у 20–30% больных СПИДом, страдающих хронической диареей и прошедших полное диагностическое обследование, включающее ФГДС.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: обычно частый жидкий стул небольшими порциями. Диарея либо проходит самостоятельно, либо поддается лечению препаратами, тормозящими перистальтику кишечника (*Gut* 1995; 36:283). Обычно не сопровождается значительной потерей веса и часто проходит самостоятельно.

ДИАГНОСТИКА. В биоптатах обнаруживается атрофия ворсин и гиперплазия крипт; эндоскопическое обследование ЖКТ с биопсией и с последующим исследованием биоптата, в том числе методом электронной микроскопии на микроспоридий, не обнаруживает какого-либо инфекционного возбудителя диареи (*Clin Infect Dis* 1992; 15:726). Данными гистологическими изменениями нельзя объяснить возникновение диареи, поскольку они обнаруживаются и у ВИЧ-инфицированных, у которых нет симптомов со стороны ЖКТ (*Lancet* 1996; 348:379). Если у пациента персистирующая диарея с большим количеством каловых масс и не удается выявить возбудителя, следует исключить саркому Капоши или лимфому.

ЛЕЧЕНИЕ: поддерживающая терапия (частый прием пищи небольшими порциями, щадящая диета, из рациона необходимо исключить кофеин и лактозу); атропин/дифеноксилат (*Ломотил*), лоперамид (*Имодиум*); пищевые добавки. Рекомендуют безглютеновую диету.

Таблица 7.1. Поражение пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов

	Кандидоз	ЦМВ эзофагит	Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ	Афтозные язвы
См. также	Стр. 403	Стр. 418	Стр. 422	Стр. 479
Частота	50–70%	10–20%	2–5%	10–20%
Клинические проявления				
Дисфагия	+++	+	+	+
Боль при глотании	++	+++	+++	+++
Кандидоз полости рта и глотки	50–70%	<25%	<25%	<25%
Язвы полости рта	редко	нетипично	часто	нетипично
Боль	разлитая	локализованная	локализованная	локализованная
Лихорадка	нечасто	часто	нечасто	нечасто
Диагностика				
Эндоскопическое обследование	- Обычно лечение назначают эмпирически - Псевдомембранные бляшки; нити гриба могут прорасти всю толщу стенки пищевода	- Диагноз ставится на основании результатов биопсии - Эритема, эрозии или язвы, одиночные или множественные, не сливающиеся, часто в дистальном отделе пищевода	- Диагноз ставится на основании результатов биопсии - Эритема, эрозии или язвы, обычно небольших размеров, сливающиеся, неглубокие	- По внешнему виду и локализации язвы похожи на ЦМВ инфекцию - Для исключения ЦМВ и герпетической инфекции необходимо выполнить биопсию
Микробиологическое исследование	- Соскоб: в препаратах, обработанных КОН или реактивом Шиффа (PAS-реакция), обнаруживаются дрожжевые клетки и псевдомикроорганизмы - При подозрении на наличие у возбудителя резистентных свойств выполняются посевы с определением спектра чувствительности возбудителя	- Биопсия: внутриклеточные включения и/или выделение культуры возбудителя - Гистологическое исследование биоптата + выделение культуры вируса позволяет поставить точный диагноз. Однако культуральное исследование не рекомендуется ввиду большого количества ложноположительных результатов	Соскоб/биопсия: цитоплазматические включения и многоядерные гигантские клетки, выявление вируса с помощью флуоресцирующих антител и/или выделение культуры вируса	Отрицательные результаты обследования на <i>Candida</i>, ЦМВ и вирус простого герпеса, а также отсутствие другого диагноза

Таблица 7.1. Поражение пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов (продолжение)

	Кандидоз	ЦМВ эзофагит	Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ	Афтозные язвы
Лечение				
Острое заболевание	• Флуконазол, 200 мг/сут внутрь, максимальная доза 800 мг/сут • В случаях, плохо поддающихся терапии: каспифунгин 70 мг/сут в/в однократно, затем 50 мг/сут или микофунгин 150 мг 1 раз в сутки или раствор итраконазола 200 мг/сут, или вориконазол 200 мг внутрь или в/в 2 раза в сутки (много лекарственных взаимодействий) • Амфотерицин 0,5–0,7 мг/кг/сут в/в	• Ганцикловир 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки 2–3 недели или валганцикловир 900 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель, затем 900 мг в сутки (если пациент способен проглотить препарат) • Фоскарнет 40–60 мг/кг каждые 8 часов 2–3 недели • ВААРТ • Противовирусная терапия эффективна в 75% случаев	• Ацикловир 200–800 мг внутрь 5 раз в сутки или 5 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 2–3 недель или валацикловир 1 г внутрь 3 раза в сутки (если пациент способен проглотить препарат)	• Преднизон 40 мг/сут внутрь в течение 7–14 дней, затем снижать дозу на 10 мг в неделю или медленнее • Талидомид 200 мг/сут внутрь (BMJ 1989; 298:432; J Infect Dis 1999; 180:61) • Инъекции кортикостероидов в очаги поражения
Поддерживающая терапия	• Флуконазол 100–200 мг/сут внутрь (показан при рецидивирующей или тяжелой формах заболевания) • При резистентности к флуконазолу может потребоваться лечение альтернативными препаратами (см. выше)	• При рецидивирующем течении заболевания рекомендуется поддерживающая терапия валганцикловиром	• Решение о необходимости поддерживающей терапии принимается индивидуально; применяется ацикловир 200–400 мг внутрь 3–5 раз в сутки	• Не проводится

Дополнительные сведения

1. До начала эпохи ВААРТ симптомы поражения пищевода развивались у одной трети больных СПИДом (Gut 1989; 30:1033). Язвы пищевода, как правило, либо обусловлены ЦМВ инфекцией (45%), либо представляют собой идиопатические (афтозные) язвы (40%). На долю ВПГ-инфекции приходится только 5% случаев поражения пищевода (Ann Intern Med 1995; 122:143).
2. При проведении эндоскопии диагноз устанавливается в 70–95% случаев (Arch J Med 1991; 151:1567). Если у пациента наступило клиническое улучшение на фоне эмпирического противогрибкового лечения, то необходимости в подтверждении диагноза кандидозного эзофагита с помощью эзофагоскопии нет. Рентгенологическое исследование с барием позволяет установить диагноз только в 20–30% случаев.
3. При появлении симптомов со стороны пищевода необходимо исключить дисфагию, обусловленную побочными эффектами лекарственных препаратов (Am J Med 1988; 88:512), к числу которых относятся зидовудин (Ann Intern Med 1990; 162:65) и зальцитабин, другие инфекции, в том числе *M. avium*, туберкулез, криптоспоридиоз, *P. jiroveci*, первичную ВИЧ-инфекцию (острый ретровирусный синдром), гистоплазмоз, а также опухоли, в том числе саркому Капоши и лимфому (BMJ 1988; 296:92; Gastrointest Endosc 1986; 32:96).
4. Для лечения кандидоза препаратом выбора является флуконазол, поскольку эффективность данного препарата подтверждена результатами исследований, его усвояемость более предсказуема, и он меньше взаимодействует с другими лекарственными средствами (по сравнению с другими противогрибковыми препаратами — вориконазолом, кетоконазолом и итраконазолом).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Следует исключить причины, не связанные с ВИЧ-инфекцией, особенно если количество лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹. Наиболее часто эзофагит обусловлен приемом определенных препаратов или пищевых продуктов, а также ГЭРБ (гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью). У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ наиболее часто встречается кандидозный эзофагит, реже — идиопатический эзофагит и эзофагиты, вызванные ВПГ и ЦМВ, и совсем редко поражение пищевода вызвано туберкулезом, *M. avium*, гистоплазмозом, *P. jiroveci*, криптоспориidioзом, саркомой Капоши или лимфомой.

Болезни печени и поджелудочной железы

Дифференциальный диагноз при патологических измененных ППП у ВИЧ-инфицированных (JAMA 2004; 292:243)

ГЕПАТИТ

- **Вирусный гепатит А:** острая инфекция (*Clin Infect Dis* 2001; 32:297)
- **Обострение вирусного гепатита В** (у носителей HBsAg) (см. стр. 490)
 1. Отмена TDF, ЗТС, FTC (*J Hepatol* 1998; 29:306; *J Infect Dis* 2002; 186:23)
 2. Возникновение резистентности вируса гепатита В к FTC или ЗТС, реже к TDF
 3. Восстановление иммунитета
- **Вирусный гепатит С** (см. стр. 494)

ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ ИЛИ ДРУГИМИ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:4426)

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ НЕВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ: алкогольный и неалкогольный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит, гемохроматоз, саркоидоз

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ацетаминофена (*Clin Infect Dis* 2004; 38:565), антиретровирусных препаратов (см. стр. 129, а также ниже), изониазида, статинов и т. д.

РЕАКЦИЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ: фенитоин, абакавир, ТМП-СМК, неврирапин

ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ, ВКЛЮЧАЯ МАК-ИНФЕКЦИЮ И ЦМВ ИНФЕКЦИЮ (*Am J Gastroenterol* 1988; 83:1)

ВААРТ

- Воспалительный синдром восстановления иммунитета (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:426; *Clin Infect Dis* 2004; 38:S65) — см. стр. 507
- Лекарственный гепатит на фоне приема неврирапина — см. стр. 322
- Бессимптомное повышение активности трансаминаз в 3 и более раз по сравнению с верхней границей нормы (трансаминит) на фоне приема ИП и ННИОТ наблюдается у 15–30% пациентов; у ВИЧ-инфицированных носителей вируса гепатита С риск в 2 раза выше (*Clin Infect Dis* 2002; 34:831; *JAMA* 2000; 283:74; *Hepatology* 2002; 35:182)

- Жировая дистрофия печени (стеатоз): чаще всего развивается на фоне приема d4T, реже на фоне приема AZT и ddI; обычно сочетается с лактацидозом; см. стр. 120
- Коррекция доз антиретровирусных препаратов у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени: НИОТ — необходимо корректировать дозу только ABC: при печеночной недостаточности класса А по шкале Чайлда-Пью — 200 мг 2 раза в сутки, при печеночной недостаточности классов В и С ABC противопоказан; ННИОТ — не требуется, NVP не назначать или применять с осторожностью; ИП: NFV в стандартных дозах, IDV/r — 200/100 мг 2 раза в сутки, LPV/r — может потребоваться терапевтический мониторинг, ATV — 300 мг 1 раз в сутки при печеночной недостаточности класса В, при печеночной недостаточности класса С ATV противопоказан (*Clin Infect Dis* 2004; 40:174), TPV противопоказан при печеночной недостаточности классов В и С, однако клинические данные ограничены.

Холангиопатия у больных СПИДом (*Dig Dis* 1998; 16:205)

ЭТИОЛОГИЯ. Если удается выявить возбудителя, то наиболее часто обнаруживается *Cryptosporidium* (см. стр. 412). Также холангиопатию могут вызывать микроспоридии, ЦМВ и *Cyclospora*. В 20–40% случаев устанавливается диагноз идиопатической холангиопатии.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: относительно редкое заболевание, преимущественно наблюдается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Боль в верхнем правом квадранте живота, изменения ПФП, типичные для холестаза. Поздняя стадия ВИЧ-инфекции, когда количество лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹.

ДИАГНОСТИКА. Высокая активность щелочной фосфатазы, зачастую превышающая верхнюю границу нормы в 8 и более раз. Прогноз заболевания зависит от уровня активности этого фермента. Обычно для установления диагноза проводят эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) (метод выбора); специфичность ультразвукового исследования составляет 75–95%.

ЛЕЧЕНИЕ. Самую большую роль в лечении этих пациентов играет ВААРТ. Лечение также зависит от причины заболевания. Если обнаружен возбудитель — необходимо лечить соответствующую инфекцию (ЦМВ, *Cyclospora*). Обычно выполняется механическое расширение суженных желчных протоков и/или папиллотомия.

- **Папиллярный стеноз:** ЭРХПГ со сфинктеротомией для уменьшения болевого синдрома.
- **Холангиопатия без папиллярного стеноза:** урсодезоксихолевая кислота (*Актигалл*) 300 мг внутрь 3 раза в сутки (*Am J Med* 1997; 103:70). Опыт применения ограничен.
- **Стриктуры желчных протоков:** эндоскопическое стентирование.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Средняя продолжительность жизни в эпоху ВААРТ составляет 9 месяцев; если уровень активности щелочной фосфатазы >1000 МЕ/л, то продолжительность жизни меньше (*Am J Gastroenterol* 2003; 98:2176). ВААРТ существенно улучшает прогноз.

Вирусные гепатиты

Таблица 7.2. Вирусные гепатиты

Тип	Доля лиц, имеющих антитела к вирусу гепатита* Пути передачи	Инкубационный период	Диагностика	Течение заболевания
A	Фекально-оральный; с пищей; в 50% случаев источник инфекции неизвестен - Иммунитет против вируса гепатита A есть у 40–50% населения в целом - Острое течение: 50% случаев	15–50 дней	- Острая инфекция: IgM к вирусу гепатита A - О перенесенном гепатите A или проведенной вакцинации против гепатита A свидетельствует факт наличия антител к вирусу гепатита A (IgG)	- Фульминантный гепатит (молниеносная форма) с летальным исходом в 0,6% случаев; у больных сочетанной инфекцией вирусами гепатитов A и C фульминантная форма развивается в 15% случаев - Очень высокая активность АЛТ/АСТ - Самоизлечение в >99% случаев - Не переходит в хроническую форму
B	Передается при контакте с кровью, при половых контактах, перинатальным путем - Доля лиц, имеющих антитела к HBsAg: 90% лиц, вакцинированных против гепатита B менее 10 лет назад; 3–14% населения в целом; 60–80% ПИН; 35–80% MSM - Доля лиц, у которых обнаруживается HBsAg (хронический гепатит B): 0,1–0,2% населения в целом; 6–17% MSM; 7–10% ПИН; 13% иммигрантов из регионов с высокой распространенностью гепатита B; 6–14% ВИЧ-инфицированных (в США)	45–160 дней	- Острая инфекция: HBsAg + антитела класса IgM к HBsAg - Хроническая форма: HBsAg в течение 6 месяцев + антитела класса IgG к HBsAg - Поствакцинальный иммунитет: антитела к HBsAg	- Фульминантный гепатит (молниеносная форма) с летальным исходом: 1,4% случаев - Хронический гепатит: 6% случаев среди населения в целом и 10–15% случаев среди больных СПИДом
C	Контакт с кровью (чаще, чем при половых контактах и перинатальным путем) 1,8% населения в целом 60–90% ПИН 60–90% больных гемофилией 2–8% MSM	15–50 дней	Антитела к ВГС методом ИФА + определение РНК ВГС (количественным методом)	- Острый гепатит C переходит в хроническую форму в 80% случаев - В течение 20 лет цирроз печени развивается у 10–15% больных; риск прогрессирования заболевания выше у ВИЧ-инфицированных и у лиц, злоупотребляющих алкоголем - Вирусный гепатит C практически не влияет (или оказывает незначительное влияние) на величину риска прогрессирования ВИЧ-инфекции

* Среди взрослого населения США.

ДИАГНОСТИКА. Если HBsAg обнаруживается в крови пациента в течение ≥ 20 недель, это означает, что гепатит перешел в хроническую форму.

Таблица 7.3. Диагностика гепатита В

Исследование	Хронический гепатит В	Хронический гепатит с отсутствием HBsAg	Здоровый носитель	Поствакцинальный или постинфекционный иммунитет*
HBsAg	+	+	+	—
Антитела к HBsAg	—	—	—	+
HBeAg	+	—	—	—
Антитела к HBeAg	—	—	—	+
ПЦР на ДНК ВГВ	$>10^5$	$>10^3$	$>10^3$	—
АЛТ	↑	↑	Норма	Норма

* Поствакцинальный иммунитет: антитела к HBsAg

Постинфекционный иммунитет: антитела к HBsAg и HBeAg

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В. Первичная (острая) стадия вирусного гепатита В у взрослых обычно протекает субклинически (со стертыми клиническими проявлениями) и заканчивается либо спонтанным выздоровлением, либо переходом в хроническую форму. Переход в хроническую форму (носительство вируса) происходит примерно в 6–10% случаев, что подтверждается наличием в крови HBsAg в течение ≥ 6 месяцев (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:416; *J Infect Dis* 1991; 163:1138). Примерно у 25% вирусоносителей развивается хронический активный гепатит, который прогрессирует в цирроз печени в 15–30% случаев и повышает отдаленный риск развития гепатокарциномы. Риск поражения печени определяется скоростью репликации вируса гепатита В; маркерами репликации вируса служат HBeAg и концентрация ДНК вируса гепатита В. У ВИЧ-инфицированных риск перехода гепатита В в хроническую форму после острой стадии выше, чем у не инфицированных ВИЧ, и составляет 10–15%. У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и гепатитом В выше концентрация ДНК вируса гепатита В в крови, чаще обнаруживается HBeAg и выше вероятность развития патологических изменений ткани печени, обусловленных действием вируса гепатита В (*Clin Infect Dis* 2003; 37:1678; *Lancet* 2002; 360:1921; *J Acquir Infect Dis Syndr* 1991; 4:416). Вопрос о том, ускоряет ли вирусный гепатит В прогрессирование ВИЧ-инфекции, пока остается открытым, однако установлено, что у пациентов с вирусным гепатитом В более выражено гепатотоксичное действие антиретровирусных препаратов, входящих в схемы ВААРТ (*JAMA* 2000; 283:74; *Clin Liver Dis* 2003; 7:475).

Течение сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита В существенно осложняется тем, что 1) ВИЧ изменяет течение вирусного гепатита В, нарушая иммунный ответ; 2) существенно повышается риск развития гепатотоксических побочных эффектов АРВ препаратов 3–4 степени тяжести (*J Infect Dis* 2002; 186:23); 3) смертность от вирусного гепатита В возрастает в 17 раз (*Lancet* 2002; 360:1921); 4) сочетанная инфекция ВИЧ увеличивает вероятность возникновения резистентности вируса гепатита В к ламивудину до 94% через 4 года (*AIDS* 2006; 20:863); 5) ВИЧ и вирус-

ный гепатит В существенно затрудняют лечение друг друга вследствие перекрывающегося действия препаратов, используемых для лечения обеих инфекций (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 41:1035; *Clin Infect Dis* 2006; 43:904; *J Hepatol* 2006; 44:S65).

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- **Установление диагноза.** Анализ на HBsAg, антитела к HBcAg и HBsAg. Вопрос о том, как интерпретировать наличие антител к HBcAg в отсутствие других маркеров инфекции, остается открытым (*J Med Virol* 2000; 62:450; *Clin Infect Dis* 1998; 26:895).
- **Диспансерное наблюдение.** Диагноз хронического гепатита В устанавливается при обнаружении HBsAg в течение более 6 месяцев. В этом случае определяют уровни HBeAg, антител к HBsAg и концентрацию ДНК вируса гепатита В. Тяжесть поражения печени оценивают при установлении диагноза, а затем каждые 6 месяцев, определяя уровень активности АЛТ, концентрацию альбумина, протромбиновое время, показатели клинического анализа крови, включая количество тромбоцитов, уровень билирубина. В некоторых руководствах содержится рекомендация определять уровень альфа-фетопротеина или проводить ультразвуковое исследование печени каждые 6–12 месяцев для выявления признаков гепатоцеллюлярной карциномы. Повышается ли риск развития гепатокарциномы на фоне ВИЧ-инфекции, неизвестно. (*Clin Infect Dis* 2005; 40(suppl 3):S179). Лучшим методом для определения степени тяжести (на основании активности воспалительно-некротического процесса) и стадии (по степени выраженности фибротических изменений) гепатита служит биопсия печени, однако обычно в ней нет необходимости. Биопсия показана в основном пациентам с нормальной активностью АЛТ и уровнем ДНК ВГВ $<10^4$ копий/мл.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

- **Отрицательный результат скринингового обследования на гепатит В.** ВИЧ-инфицированных, у которых при скрининговом обследовании не выявлены HBsAg и антитела к HBsAg, следует вакцинировать против гепатита В (см. стр. 51).
- **Пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В** следует 1) убеждать либо отказаться от потребления алкоголя, либо его ограничить; 2) вакцинировать против гепатита А, особенно если количество лимфоцитов $CD4 >200$ мкл^{-1} ; 3) обследовать для выявления показаний к лечению гепатита В; 4) лечить с использованием схем АРТ, которые включают нуклеозидные аналоги, обладающие активностью против вируса гепатита В (см. ниже); 5) предупреждать о риске передачи вируса гепатита В, в том числе о необходимости обследования лиц, находившихся в эпидемиологически значимом контакте с пациентом, для выявления показаний к вакцинации против гепатита В.
- **У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В обострение гепатита может быть вызвано:** 1) прекращением приема НИОТ, обладающих активностью против гепатита В (ЗТС, FTC, TDF); 2) возникновением резистентности вируса гепатита В к НИОТ (особенно к ЗТС и FTC) (*Clin Infect Dis* 1999; 28:1032); 3) восстановлением иммунитета на фоне приема схем ВААРТ, как включающих, так и не включающих ЗТС, FTC, TDF (*Clin Infect Dis* 2004; 39:1291); 4) гепатотоксичностью антиретровирусных препаратов (см. стр. 129).

ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

HBsAg(+) в течение 6 месяцев

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В: HBeAg, антитела к HBeAg, определение концентрации ДНК ВГВ, ППТ, включая активность АЛТ

ПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ ГЕПАТИТА В У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

- Признаки репликации вируса: HBeAg(+) или ДНК ВГВ $>10^5$ копий/мл.
- Признаки активности воспалительного процесса в печени: увеличение активности АЛТ, признаки воспаления в биоптате печени, положительный результат неинвазивного метода диагностики, позволяющего оценить распространенность фиброза печени.
- Выбор препаратов для лечения сочетанной инфекции ВИЧ и ВГВ см. ниже.
 - Лечение HBsAg(+) пациентов: в некоторых случаях лучше проводить лечение интерфероном по причине более высокой частоты ответа на терапию, хотя многие специалисты отдают предпочтение пероральной терапии нуклеозидными аналогами. Терапия пегилированным интерфероном предпочтительна при наличии следующих факторов: HBeAg(+), повышенная активность АЛТ, отсутствие показаний к ВААРТ, высокий уровень лимфоцитов CD4, поражение печени не тяжелой степени, высокая мотивация пациента. Целесообразность комбинированной терапии интерфероном и нуклеозидным аналогом не доказана (*Lancet* 2005; 365:123).
 - Нуклеозидные/нуклеотидные аналоги: ламивудин снижает репликацию вируса в среднем на $4-5 \log_{10}$ копий/мл (у 40–86% пациентов), однако серореверсия HBeAg происходит нечасто (у 20–29% пациентов через год от начала лечения), а серореверсия HBsAg наблюдается еще реже (у 1–2% пациентов). Репликация ДНК ВГВ и признаки прогрессирования патологического процесса в печени возвращаются после прекращения приема препаратов или после возникновения резистентности (*Lancet Infect Dis* 2005; 5:374). Таким образом, продолжительность терапии зависит от течения заболевания и может быть сколь угодно долгой. Сильное беспокойство вызывает высокая частота возникновения мутаций резистентности к ламивудину, особенно у ВИЧ-инфицированных пациентов.
- Выбор нуклеозидных препаратов для лечения пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В
 - Лечение только гепатита В: пегилированный интерферон, энтекавир, адефовир, телбивудин
 - Лечение ВИЧ-инфекции и гепатита В: ВААРТ с TDF/FTC или TDF/3TC или ВААРТ одновременно с энтекавиром или телбивудин
 - Лечение только ВИЧ-инфекции: включить в схему ВААРТ ≥ 2 препаратов с активностью в отношении ВГВ, чтобы предупредить обострение гепатита В при восстановлении иммунитета

НАБЛЮДЕНИЕ

- При лечении интерфероном: см. стр. 331–334.

- При лечении НИОТ: ожидается, что через месяц от начала лечения уровень ДНК ВГВ снизится на $\geq 1 \log_{10}$ копий/мл; определять уровень ДНК ВГВ каждые 3 месяца.

Таблица 7.4. Лечение гепатита В (приведено с изменениями из *Lancet Infect Dis* 2005; 5:374; *Clin Infect Dis* 2006; 43:904)

Препарат	Активность			Схема	Дополнительные сведения
	ВИЧ	ВГВ	Штаммы с мутацией YMDD		
Интерферон*	+	+	+	5 МЕ/сут или 10 МЕ 3 раза в неделю п/к или в/м в течение 16–24 недель	У ВИЧ-инфицированных вероятность ответа на лечение меньше; предпочтительнее применять пегилированный интерферон.
Пегинтерферон	+	+	+	альфа 2a: 180 мкг 1 раз в неделю в течение 48 недель альфа 2b: 1,5 мкг/кг п/к 1 раз в неделю в течение 48 недель	Наиболее высокая частота ответов на лечение; некоторые специалисты считают его препаратом выбора для HBeAg (+) пациентов. Наиболее эффективен при наличии следующих факторов: HBeAg (+), активность АЛТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 2 раза, низкий уровень ДНК ВГВ.
Энтекавир*	—	+	+	0,5–1,0 мг/сут внутрь	Повышенная доза (1,0 мг) назначается пациентам, которые принимали ламивудин ранее или у которых ВГВ резистентен к ламивудину (т. е. обнаружены YMDD-штаммы).
Адефовир*	±	+	+	10 мг/сут внутрь	Активен в отношении ВИЧ, однако не в тех дозах, которые применяются для лечения гепатита В; вызывает опасения возможность формирования резистентности ВИЧ к TDF. Частота формирования резистентности ВГВ к адефовиру составляет 2% через 2 года от начала лечения. ЗТС и FTC сохраняют активность в отношении резистентного к адефовиру ВГВ.
Ламивудин	+	+	—	100 мг/сут внутрь	YMDD-штаммы с резистентностью к ЗТС/FTC возникают с частотой 21% через год от начала лечения, 30% через 2 года от начала лечения и 94% через 4 года от начала лечения (<i>AIDS</i> 2006; 20:863; <i>Clin Infect Dis</i> 2003; 37:1678). Возникновение резистентности часто сопровождается обострением гепатита.
Эмтрицитабин	+	+	—	200 мг/сут внутрь	Не одобрен FDA для лечения вирусного гепатита В. Предполагается, что FTC по активности и частоте возникновения вирусной резистентности аналогичен ЗТС.
Тенофовир	+	+	+	300 мг/сут внутрь	Не одобрен FDA для лечения вирусного гепатита В, однако препарат обладает хорошей активностью в отношении вируса гепатита В <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (<i>N Engl J Med</i> 2003; 348:177).
Телбивудин	—	+	+	600 мг/сут внутрь	По активности в отношении ВГВ превосходит ламивудин, адефовир и энтекавир.

ДИАГНОСТИКА. Стандартным лабораторным тестом на гепатит С служит иммуноферментный анализ на антитела к вирусу гепатита С, положительные результаты которого подтверждаются обнаружением РНК ВГС; при отрицательном результате исследования на РНК ВГС его следует повторить через 6 месяцев, поскольку виремия может быть непостоянной. В отличие от ВИЧ, уровни антител к вирусу гепатита С также могут быть низкими, особенно у ВИЧ-инфицированных, поэтому при подозрении на гепатит С и при отрицательном результате скринингового теста на антитела к ВГС следует сделать анализ на РНК ВГС (*Blood* 1993; 82:1010; *J Infect Dis* 1994; 170:433). Ложноотрицательные результаты скринингового теста на антитела к ВГС наиболее часто наблюдаются при количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹. В отличие от ВИЧ, уровень вирусной нагрузки ВГС не коррелирует с темпом прогрессирования гепатита.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Самое последнее эпидемиологическое исследование распространенности вирусного гепатита С национального масштаба в США (NHANES) было проведено в 1999–2002 годах (*Ann Intern Med* 2006; 144:705). Тогда было обнаружено, что вирусом гепатита С инфицированы 1,6% процента населения США или почти 4 миллиона человек, из которых 3,2 миллиона больны хроническим гепатитом С. Наибольшему риску подвержены ПИН, среди которых было выявлено 770 000 инфицированных вирусом гепатита С. У 57,5% ПИН есть антитела к вирусу гепатита С. Сочетанная инфекция вирусом ВИЧ и вирусом гепатита С встречается часто, поскольку оба вируса передаются одинаково: с кровью, при половом контакте и перинатальным путем. Однако вероятности передачи вирусов каждым из этих путей очень сильно различаются (см. ниже).

Частота передачи ВИЧ и вируса гепатита С
(при отсутствии лечения или профилактики)

	ВИЧ	Вирус гепатита С
Укол инфицированной иглой	0,3%	3%
От мужчины женщине в дискордантных парах	13% в год	3% в год
Перинатальный путь передачи	20–30%	2–5%

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С. У 5–25% больных гепатитом С в течение 20 лет от начала заболевания формируется цирроз печени; после появления цирротических изменений вероятность развития печеночной недостаточности составляет 1–2% в год, а гепатоцеллюлярной карциномы — 1–7% в год (*N Engl J Med* 1995; 332:1463; *N Engl J Med* 1992; 327:1906; *N Engl J Med* 1999; 340:1228; *Gastroenterology* 1997; 112:463). У ВИЧ-инфицированных уровень вирусной нагрузки ВГС в целом выше, чем у неинфицированных ВИЧ, и вероятность развития цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы у ВИЧ-инфицированных выше в 3 раза (*Clin Infect Dis* 2001; 33:240; *Lancet* 1997; 350:1425; *J Infect Dis* 1996; 174:690; *Blood* 1994; 84:1020; *J Infect Dis* 2000; 181:844; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:602; *J Infect Dis* 1999; 179:1254; *Clin Infect Dis* 2001; 22:562; *J Infect Dis* 2001; 183:1112; *Clin Infect Dis* 2004; 38:128). Другие факторы, повышающие вероятность более быстрого прогрессирования вирусного гепатита С, включают принадлежность к мужскому полу, потребление алкоголя более 50 г/сут, возраст старше 35 лет и низкое количество лимфоцитов CD4 (*Clin Infect Dis* 2004;

38:128). Важно отметить, что гепатит С практически не влияет (или оказывает незначительное влияние) на прогрессирование ВИЧ-инфекции и осложняющих ее заболеваний, а также не влияет на эффективность ВААРТ (JAMA 2002; 288:199). В нескольких исследованиях была установлена статистически значимая разница между показателями смертности лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С и лиц только с ВИЧ-инфекцией, однако частично это наблюдение объясняется потреблением инъекционных наркотиков, которое в большей степени характерно для лиц с сочетанной инфекцией (J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33:365). По данным обзора, сделанного Администрацией по делам ветеранов США, у лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С цирроз печени развивается в 10 раз, а рак печени в 5 раз чаще, чем у лиц только с гепатитом С (Arch Intern Med 2004; 164:2349). Частота развития цирроза печени в эпоху ВААРТ увеличилась в 19 раз. Однако, по другим данным, применение ВААРТ привело к значимому снижению смертности от болезней печени (Lancet 2003; 362:1708).

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ, ВХОДЯЩИХ В СХЕМЫ ВААРТ:

см. стр. 129. Прием антиретровирусных препаратов, особенно ингибиторов протеазы, увеличивает риск бессимптомного повышения уровней активности печеночных трансаминаз у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С (JAMA 2000; 283:74; AIDS 2000; 14:2895; J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 27:426). Тем не менее, результаты крупного когортного исследования с участием лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С показали, что активность трансаминаз часто спонтанно возвращается к норме даже при продолжении приема ИП, при этом не было зарегистрировано ни одного случая развития необратимой печеночной недостаточности (JAMA 2000; 283:74). Четко сформулированного перечня рекомендаций по проведению антиретровирусной терапии пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С не существует, хотя широко применяется рекомендация об отмене гепатотоксичных антиретровирусных препаратов в случае появления клинических симптомов гепатита, или если уровень активности какой-либо из печеночных трансаминаз превышает либо в 5 раз верхнюю границу нормы, либо в 3,5 раза уровень активности перед началом лечения. У большинства пациентов, у которых степень повышения активности трансаминаз соответствует 3–4 степени тяжести лекарственного гепатита, клинические симптомы отсутствуют (J Infect Dis 2002; 186:23). В этих случаях необходимо исключить другие причины поражения печени (гепатиты А и В, оппортунистические инфекции, алкогольное поражение печени, прием других гепатотоксичных препаратов), после чего отменить прием антиретровирусных препаратов, если не была найдена другая причина, которую можно устранить. Если после отмены АРТ уровень активности АЛТ не меняется или возрастает, следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени и начала терапии гепатита С. Если же уровень активности АЛТ снижается, назначают новую схему АРТ и тщательно следят за изменениями активности АЛТ на фоне лечения. Невирапин — единственный антиретровирусный препарат, который многие специалисты относят к числу противопоказанных пациентам с заболеваниями печени, включая сочетанную инфекцию вирусом гепатита С, однако нет данных, подтверждающих, что вирус гепатита С играет какую-либо роль в развитии некроза печени, который относится к числу побочных эффектов этого препарата (Lancet 2004; 363:1253; J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 36: 772). Пациентам с заболеваниями печени TPV/r следует назначать с осторожностью.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

- **Пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С** следует 1) убеждать отказаться от употребления алкоголя; 2) информировать о мерах профилактики передачи обеих инфекций (использование презервативов и отказ от использования общих игл); 3) вакцинировать против гепатита В и гепатита А при наличии восприимчивости; 4) обследовать для оценки степени тяжести поражения печени и выявления показаний к лечению. Обследование пациентов с циррозом печени по возможности должно включать определение уровня альфа-фетопротеина или ультразвуковое исследование печени для выявления гепатоцеллюлярного рака.
- **Оценка тяжести вирусного гепатита С.** При первичном обследовании следует оценить тяжесть поражения печени, определив уровень альбумина в сыворотке крови, протромбиновое время, уровень билирубина, активность АЛТ и показатели клинического анализа крови, включая количество тромбоцитов. Уровень активности АЛТ не дает достаточно информации о тяжести поражения печени. Биопсия печени с гистологическим исследованием дает наиболее полную информацию об активности воспалительного процесса и стадии фиброза, что дает возможность принять решение относительно начала терапии, оценить прогноз заболевания и выявить другие причины поражения печени (*Hepatology* 2001; 33:196). Однако биопсию печени необязательно выполнять перед началом терапии пациентам с относительно неблагоприятным прогнозом. Некоторые пациенты с менее выраженными изменениями ткани печени могут принять решение отложить терапию до появления нового препарата для лечения гепатита С, однако, если цель заключается в том, чтобы избежать терапии интерфероном, то ожидание может быть долгим.
- **Показания к лечению гепатита С:** 1) уровень РНК ВГС >50 МЕ/мл; 2) в биоптате печени обнаруживаются портальный или мостовидный фиброз или умеренные воспалительно-некротические изменения; 3) отсутствуют противопоказания к терапии гепатита С; 4) стабильное течение ВИЧ-инфекции; 5) эффективность терапии выше при количестве лимфоцитов >200 мкл⁻¹ и генотипе ВГС 2 или 3. Согласно материалам Европейской конференции по достижению консенсуса 2005 года, рекомендуется лечить всех пациентов с гепатитом С, вызванным вирусами генотипов 2 и 3, у которых нет противопоказаний к лечению.
- **Цель лечения.** Цель лечения гепатита С заключается в достижении устойчивого вирусологического ответа — неопределимого уровня РНК ВГС через 24 недели после завершения курса лечения, что, по-видимому, указывает на элиминацию ВГС из организма.
- **Клинические испытания с участием пациентов с сочетанной инфекцией.** Результаты трех клинических испытаний показали, что у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С генотипа 1 наблюдается недостаточный (субоптимальный) ответ на терапию пегилированным интерфероном и рибавирином, которая в настоящее время рекомендуется для лечения гепатита С; см. таблицу 7.5 на следующей странице.

Таблица 7.5. Лечение вирусного гепатита С

Клиническое испытание	Схема Продолжительность: 48 нед	Число испытуемых	Устойчивый вирусологический ответ* в зависимости от генотипа	
			Генотип 1	Генотипы 2 и 3
ACTG A5071 (<i>N Engl J Med</i> 2004; 352:451)	Пегилированный интерферон альфа-2а 180 мкг подкожно 1 раз в неделю + рибавирин 600–1000 мг/сутки	66	14%	73%
APRICOT (<i>N Engl J Med</i> 2004; 351:438)	Пегилированный интерферон (как указано выше) + рибавирин 800 мг/сутки	289	29%	62%
RIBAVIC (<i>JAMA</i> 2004; 292:2839)	Как указано выше	205	17%	44%

- * Устойчивый вирусологический ответ — отрицательный результат исследования на РНК вируса гепатита С через 72 недели от начала лечения или через 24 недели после завершения курса лечения.
1. Длительность всех курсов лечения гепатита С составила 48 недель, включая лечение гепатита, вызванного вирусами генотипов 2 и 3.
 2. При сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита С генотипа 1, который обнаруживается в 70% случаев, частота достижения устойчивого вирусологического ответа была значительно ниже 45–55%, т. е. частоты, которая была установлена для больных гепатитом С, не инфицированных ВИЧ (*N Engl J Med* 2002; 347:975; *Lancet* 2001; 358:958). Частота устойчивого вирусологического ответа при сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита С генотипа 2 или 3 была высокой и сравнимой с частотой ответа при моноинфекции вирусом гепатита С, однако следует заметить, что продолжительность лечения при сочетанной инфекции составила 48 недель, а не 24 недели, как обычно рекомендуется для лечения пациентов с моноинфекцией вирусом гепатита С.
 3. Во всех трех клинических испытаниях медианное значение количества лимфоцитов CD4 составляло 400–500 мкл⁻¹. Данных о пациентах с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С, у которых количество лимфоцитов CD4 было <200 мкл⁻¹, было недостаточно для того, чтобы сделать каких-либо определенные выводы. Проведенный в рамках клинического исследования APRICOT анализ данных подгруппы из 17 пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ выявил хороший вирусологический ответ на терапию. Это позволило исследователям сделать вывод о том, что низкое количество лимфоцитов CD4, возможно, не является противопоказанием к началу лечения вирусного гепатита С.
 4. В этих клинических испытаниях рибавирин назначался в более низких дозах (800 мг/сут), чем обычно рекомендуется (1000–1200 мг/сут). Это могло снизить частоту вирусологического ответа.
 5. Во всех трех клинических испытаниях, указанных выше, отсутствие снижения концентрации РНК ВГС на 2 log₁₀ МЕ/мл через 12 недель терапии служило прогностическим фактором неэффективности лечения; только у троих из 300 таких пациентов был достигнут устойчивый вирусологический ответ на терапию.
 6. К числу препаратов, вступающих в лекарственные взаимодействия с рибавирином, относятся диданозин и зидовудин (высокий риск развития анемии).
 7. Установлено, что интерферон обладает активностью против ВИЧ; на фоне терапии интерфероном у пациентов с исходно высокими уровнями вирусной нагрузки (ВИЧ) наблюдалось снижение вирусной нагрузки в среднем на 0,9 log₁₀.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ

■ Комплексное обследование до начала лечения

- *Лабораторные показатели:* клинический анализ крови, активность АЛТ и АСТ, креатинин
- *Оценка сопутствующей патологии:* злоупотребление психоактивными веществами, психические расстройства, заболевания сердца и легких, болезни почек
- *Оценка тяжести течения ВИЧ-инфекции:* количество лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка, активные оппортунистические инфекции
- *Оценка тяжести вирусного гепатита С:* генотип вируса гепатита С, вирусная нагрузка (РНК ВГС), уровень активности АЛТ

Рассмотрите возможность проведения биопсии печени; при наличии противопоказаний, отсутствии возможности проведения или отказе пациента от биопсии врач может начать терапию и без результатов биопсии. (Биопсия печени наиболее важна в случаях, когда вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа невелика, например, при инфекции вирусом генотипа 1.)

- *Консультирование пациента о преимуществах и рисках терапии*
- Пересмотрите схему ВААРТ — возможно, ее придется изменить в связи с началом лечения вирусного гепатита С. Не следует применять одновременно рибавирин и ddI. Зидовудин увеличивает тяжесть лекарственной анемии (побочного эффекта терапии вирусного гепатита С), поэтому его также не рекомендуется применять одновременно с терапией гепатита С.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ СХЕМ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ГЕПАТИТА С. Последовательность назначения схем терапии пациентам, у которых количество лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹, может быть любой. Некоторые специалисты рекомендуют провести сначала курс лечения гепатита С, если АРВ терапию можно отложить на 6 месяцев. Некоторые начинают с лечения ВИЧ-инфекции, чтобы оценить степень соблюдения режима приема препаратов; они также аргументируют свою позицию тем, что курс лечения гепатита С может быть более эффективным на фоне хорошей супрессии репликации ВИЧ. Пациентам, у которых количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹, обычно сначала начинают ВААРТ.

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С. Пегилированный интерферон альфа-2а, 180 мкг подкожно 1 раз в неделю + рибавирин в течение 48 недель. При инфекции вирусом генотипа 2 или 3 следует назначать рибавирин в дозе 800 мг внутрь 1 раз в сутки; при инфекции вирусом генотипа 1 предпочтительно назначать 1000–2000 мг рибавирина в сутки, хотя в клинических испытаниях рибавирин в основном применялся в дозе 800 мг/сут. Продолжительность курса лечения составляет 48 недель независимо от генотипа вируса гепатита С.

НАБЛЮДЕНИЕ

- *Регулярно напоминать о важности использования методов контрацепции* во время лечения и в течение 6 месяцев после окончания курса лечения
- *Лабораторные показатели:* клинический анализ крови, активность АЛТ через 2 и 4 недели от начала терапии, затем каждые 4–8 недель
 Абсолютное количество нейтрофилов $<750 \text{ мкл}^{-1}$ — снизить дозу интерферона или назначить гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)
 Абсолютное количество нейтрофилов $<500 \text{ мкл}^{-1}$ — отменить интерферон; рассмотреть возможность назначения Г-КСФ
 Гемоглобин $<100 \text{ г/л}$ — рассмотреть возможность назначения эритропоетина или снизить дозу рибавирина на 200 мг/сут ;
 Гемоглобин $<80 \text{ г/л}$ — отменить рибавирин; рассмотреть возможность назначения эритропоетина
 ВИЧ: вирусная нагрузка + количество лимфоцитов CD4 каждые 12 недель
 Функция щитовидной железы — определять уровень ТТГ каждые 3–6 месяцев
- Неврологические симптомы и изменения психического состояния — оценивать ежемесячно
 Рассмотреть возможность назначения антидепрессантов (СИОЗС) ± консультации специалистов
- *Вирусный гепатит С:* определить концентрацию РНК ВГС через 12 недель от начала терапии. Если РНК ВГС определяется (в любой концентрации) или если не произошло снижение вирусной нагрузки (ВГС) более чем на $2 \log_{10}$ (при инфекции вирусом генотипа 1), то либо отменяют терапию (поскольку вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа $<1\%$), либо рассматривают возможность поддерживающей терапии интерфероном. При инфекции вирусом генотипа 2 или 3 терапию продолжают еще в течение 12 недель или отменяют.
- Сразу после завершения курса терапии: ПЦР на РНК ВГС
- ПЦР на РНК ВГС через 6 месяцев после окончания курса терапии

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Примерно 10–13% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях, прекращали лечение досрочно по причине непереносимости или токсичности применяемых препаратов. Побочные эффекты терапии интерфероном включают гриппоподобные симптомы, алопецию, неврологические и психические расстройства, нарушение функции щитовидной железы, лейкопению и тромбоцитопению. Рибавирин вызывает анемию и пороки развития плода. Что касается взаимодействия с антиретровирусными препаратами, рибавирин повышает токсичность диданозина (*Gut* 2000; 47:694; *AIDS* 2000; 14:1857). Сообщалось о случае развития лактацидоза с летальным исходом, и в настоящее время применять эти препараты одновременно настоятельно не рекомендуется (*Lancet* 2001; 357:280; *AAC* 1987; 31:1613). По возможности зидовудин не следует применять одновременно с рибавирином, поскольку зидовудин увеличивает тяжесть анемии, вызываемой рибавирином.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ

- **Лекарственные препараты:** особенно часто развивается при применении диданозина и комбинации диданозина и ставудина ± гидроксимочевины. Может быть осложнением лактацидоза (как проявления митохондриальной дисфункции, обусловленной НИОТ) или гипертриглицеридемии (побочного эффекта ингибиторов протеазы; при этом уровень триглицеридов обычно превышает 1000 мг/дл). Реже панкреатит может развиваться на фоне приема ставудина, ламивудина (в педиатрии), ритонавира, изониазида, рифампицина, лопинавира/ритонавира, ТМП-СМК, пентамидина, кортикостероидов, сульфаниламидов, эритромицина, паромомицина.
- **Оппортунистические инфекции:** ЦМВ инфекция. Реже МАК-инфекция, туберкулез, криптоспоририоз, токсоплазмоз, криптококкоз.
- **Распространенные причины панкреатита среди населения в целом:** чаще всего — алкоголизм. Реже — желчнокаменная болезнь, гипертриглицеридемия (в среднем 4500 мг/дл), осложнение ЭРХПГ (после 3–5% вмешательств), травма.

Примечание: несмотря на наличие связи между гипертриглицеридемией и приемом ИП, по-видимому, более 90% случаев лекарственного панкреатита обусловлено приемом других препаратов (*Pancreas* 2003; 27:E1)

ДИАГНОСТИКА

- **Активность амилазы** более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы (более патогномичен уровень активности панкреатической изоамилазы, но его обычно не определяют [*Mayo Clin Proc* 1996; 71:1138]). Причиной повышения активности общей амилазы могут быть другие заболевания органов брюшной полости, заболевания слюнных желез, опухоли (легких и яичников), почечная недостаточность. Чувствительность метода колеблется от 85 до 100% (*Am J Gastroenterol* 1990; 85:356).
- **Другие методы исследования**
 - **Активность липазы.** По сравнению с определением активности амилазы чувствительность метода такая же, но специфичность выше. Единого мнения о необходимости проведения обоих анализов вместе нет.
 - **КТ** позволяет лучше всего визуализировать железу (*Radiology* 1994; 193:297). Используется для 1) исключения другой тяжелой патологии органов брюшной полости; 2) определения стадии панкреатита и 3) распознавания осложнений.

ЛЕЧЕНИЕ: поддерживающая терапия — в/в введение растворов, купирование болевого синдрома и голодание.

ПРОГНОЗ: прогностическая шкала APACHE II позволяет наиболее точно предсказать исход панкреатита (*Am J Gastroenterol* 2003; 98:1278)

Болезни крови

Анемия

Таблица 7.6. Диагностические критерии анемии

		Мужчины	Женщины
В норме	Гематокрит %	46,0 ± 4,0	40,0 ± 4,0
	Гемоглобин (г/л)	157 ± 17	138 ± 15
	Ретикулоциты	1,6 ± 0,5	1,4 ± 0,5
	Средний объем эритроцита	88,0 ± 8,0	88,0 ± 8,0
Анемия	Гематокрит %	<41%	<36%
	Гемоглобин (г/л)	135	120

СИМПТОМЫ. При уровне гемоглобина <80–90 г/л организм человека испытывает недостаток кислорода при физической нагрузке, а при снижении гемоглобина ниже 50 г/л — и в состоянии покоя (*JAMA* 1998; 279:217). К симптомам хронической анемии относятся одышка при физической нагрузке, повышенная утомляемость и гипердинамический тип гемодинамики (частый пульс, сердцебиение, шум в ушах). Поздними осложнениями анемии могут быть спутанность сознания, застойная сердечная недостаточность, стенокардия. Между выраженностью анемии и продолжительностью жизни при ВИЧ-инфекции наблюдается стойкая зависимость (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 19:29; *Clin Infect Dis* 2002; 34:260; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1245). Симптомы острой кровопотери аналогичны симптомам гиповолемии: постуральное головокружение, сонливость, постуральная гипотензия, шок.

ЭТИОЛОГИЯ

■ **ВИЧ-инфекция.** Инфицирование ВИЧ клеток-предшественников костного мозга (*Clin Infect Dis* 2000; 30:504). Заболеваемость анемией повышается при снижении иммунитета: анемия развивается у 12% пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ и у 37% больных, страдающих оппортунистическими инфекциями, включенными в определение СПИДа (*Blood* 1998; 91:301). Наличие анемии у ВИЧ-инфицированного является прогностически неблагоприятным признаком независимо от количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки (*Semin Hematol Suppl* 4; 6:18; *AIDS* 1999; 13:943; *AIDS Rev* 2002; 4:13; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1245).

- **Результаты обследования:** нормоцитарная, нормохромная анемия с низким количеством ретикулоцитов и низким уровнем эритропоэтина (ЭПО).
- **Факторы, повышающие риск развития анемии:** количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹, высокая вирусная нагрузка, принадлежность к женскому полу, прием зидовудина, низкий индекс массы тела и принадлежность к негроидной расе (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1454; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1245).
- **Лечение:** ВААПТ. При восстановлении иммунитета, по результатам ранних исследований, уровень гемоглобина повышается на 10–20

г/л через 6 месяцев (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:221; *AIDS* 1999; 13:943), однако не все исследования подтверждают это (*Clin Infect Dis* 2000;30:504). При наличии клинических проявлений и в случаях рефрактерной анемии, можно назначить ЭПО (начиная с дозы 40 000 Ед 1 раз в неделю) (см. схему 7.1, стр. 504). Следует отметить, что стоимость лечения эритропоэтином исходя из средней оптовой цены на препарат составляет 550 долл. в неделю.

- **Инфекционное поражение костного мозга или инфильтрация его опухолевыми клетками:** опухоли (лимфома, особенно из клеток с нерасщепленными ядрами, или, редко, саркома Капоши) или инфекционное поражение (МАК-инфекция, туберкулез, ЦМВ инфекция, гистоплазмоз).

- **Результаты обследования:** нормоцитарная, нормохромная анемия с низким уровнем тромбоцитов; обнаружение причины анемии.

- **Лечение:** необходимо устранить причину анемии.

- **Парвовирус В19** поражает клетки-предшественники эритроцитов; появление симптомов свидетельствует об истощении резервов эритропоэза (например, при серповидно-клеточной анемии и т. д.) и неспособности иммунной системы уничтожить вирус вследствие иммунодефицита.

- **Результаты обследования:** нормоцитарная, нормохромная анемия, отсутствие ретикулоцитов, наличие антител к парвовирусу классов IgG и IgM, положительный результат точечной блот-гибридизации или ПЦР на парвовирус В19. Этот диагноз наиболее вероятен при тяжелой анемии, т. е. уровне гематокрита <24%, отсутствии ретикулоцитов, количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ (*J Infect Dis* 1997; 176:269).

- **Лечение:** элиминация возбудителя из организма может произойти на фоне БААРТ (*Clin Infect Dis* 2001; 32:E122). Стандартная схема лечения персистирующей инфекции парвовирусом В19 у пациентов с иммунодефицитом — в/в введение иммуноглобулина (IVIg) в дозе 400 мг/кг/сут в течение 5 дней (*Ann Intern Med* 1990; 113:926).

- **Недостаточность поступления питательных веществ, витаминов и микроэлементов** обычно наблюдается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. В частности, у 20% больных СПИДом обнаруживается дефицит витамина В₁₂ (*Eur J Haematol* 1987; 38:141), а также дефицит фолиевой кислоты, обусловленный нарушением ее всасывания (*J Intern Med* 1991; 230:227).

- **Результаты обследования:** мегалобластическая анемия (средний объем эритроцита >100 фл, анемия не связана с приемом зидовудина или ставудина) ± гиперсегментация ядер нейтрофилов, низкое количество ретикулоцитов; уровень В₁₂ (кобаламина) в сыворотке крови <125–200 пг/мл (*Semin Hematol* 1999; 36:75) или уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови <2–4 нг/мл (более патогномонично снижение <2 нг/мл). Необходимо отметить, что однократный прием больнойной пищи может повысить уровень фолиевой кислоты в эритроцитах.

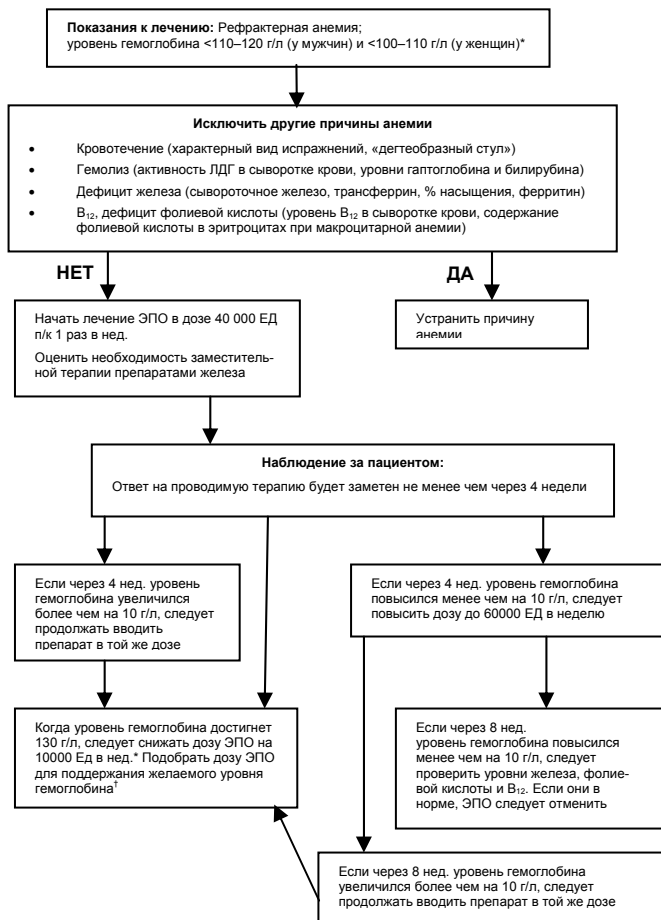
- **Лечение:** при дефиците фолиевой кислоты назначают фолиевую кислоту в дозе 1–5 мг/сут в течение 1–4 месяцев, при В₁₂-дефиците — кобаламин, 1 г в/м 1 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в неделю на протяжении 4 недель, затем 1 раз в месяц или 1–2 г внутрь ежедневно (*Blood* 1998; 92:1191).

- **Дефицит железа** обычно указывает на кровотечение, особенно из ЖКТ.
 - **Результаты обследования:** по результатам большинства исследований, наиболее часто дефицит железа обусловлен анемией, связанной с хроническим заболеванием, для которой характерны низкий уровень железа (<60 мкг/дл), низкий уровень трансферрина (<300 мкг/дл) и нормальное или повышенное содержание ферритина. Уровень ферритина <40 нг/мл заставляет предположить железодефицитную анемию; уровень ферритина <15 нг/мл служит диагностическим признаком с 99% чувствительностью, но только 50% специфичностью (*J Gen Intern Med* 1992; 7:145).
 - **Лечение:** выявление и устранение источника кровотечения + сульфат железа, 325 мг 3 раза в сутки.
- **Угнетение кроветворной функции костного мозга лекарственными препаратами ± парциальная красноклеточная аплазия** чаще всего связаны с побочным действием зидовудина; реже возникают как побочный эффект терапии ганцикловиром, амфотерицином, рибавирином, пириметамином, интерфероном, ТМП-СМК, фенитоином. Кроме того, угнетение кроветворной функции может быть следствием поражения костного мозга непосредственно вирусом иммунодефицита человека или инфекции парвовирусом В19, а также инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками при неходжкинской лимфоме.
 - **Результаты обследования:** нормоцитарная, нормохромная анемия (при приеме зидовудина или ставудина развивается макроцитарная анемия), низкое или нормальное количество ретикулоцитов.
 - **Лечение:** прекратить прием лекарственного препарата, вызвавшего данный побочный эффект ± эритропоэтин (см. схему на стр. 504).
- **Лекарственная гемолитическая анемия** наиболее часто вызывается дапсоном, примахином и рибавирином. Гемолитическая анемия также может быть проявлением тромболитической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Риск развития гемолитической анемии на фоне терапии дапсоном и примахином зависит от дозы препарата; наиболее часто гемолитическая анемия развивается при дефиците Г-6-ФД.
 - **Результаты обследования:** ретикулоцитоз, повышение активности ЛДГ, повышение уровня непрямого билирубина, метгемоглобинемия, снижение уровня гаптоглобина. Сочетание низкого уровня гаптоглобина (<25 мг/дл) и повышенного уровня активности ЛДГ специфично на 90% и чувствительно на 92% в отношении диагноза гемолитической анемии (*JAMA* 1980; 243:1909). В мазке периферической крови могут быть сфероциты и фрагментированные эритроциты. Следует отметить, что реакция Кумбса, как правило, положительна.
 - **Лечение:** кислородотерапия, гемотрансфузии и прекращение приема препарата, вызвавшего гемолиз. Тяжелые формы анемии при отсутствии дефицита Г-6-ФД лечат метиленовым синим в/в (1 мг/кг) (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 12:477). Для снижения уровня дапсона можно назначить активированный уголь (см. стр. 205).

Схема 7.1. Рекомендации по применению эритропоэтина для лечения анемии у ВИЧ-инфицированных

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

- Устранить анемию: добиться повышения гемоглобина до уровня ≥ 110 –120 г/л (у мужчин) и ≥ 100 –110 г/л (у женщин)*
- Добиться прибавления сил, повышения работоспособности и улучшения качества жизни в целом, а также увеличения продолжительности жизни
- Снизить потребность в гемотрансфузиях



* Приведенные пороговые значения уровня гемоглобина являются стандартными при лечении эритропоэтином анемии у пациентов с почечной недостаточностью. Наблюдаются выраженные индивидуальные различия в чувствительности пациентов к низким уровням гемоглобина. Некоторым пациентам требуется более высокий уровень гемоглобина (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1454).

† Во время подбора поддерживающей дозы ЭПО уровень гемоглобина необходимо измерять каждые 2–4 нед. Полный ответ на изменение дозы препарата следует оценивать не ранее чем через 4 недели.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: снижение количества тромбоцитов до уровня $<100\ 000\ \text{мл}^{-1}$ неясной этиологии.

ЭТИОЛОГИЯ

- **Большинство случаев** объясняют инфицированием ВИЧ полипотентных клеток-предшественников кроветворения в костном мозге (*Clin Infect Dis* 2000; 30:504; *N Engl J Med* 1992; 327:1779).
- **Побочный эффект лекарственных препаратов:** в результате анализа 561 публикации было обнаружено, что тромбоцитопению у не инфицированных ВИЧ пациентов могут вызывать гепарин, хинидин, препараты золота и ТМП-СМК (*Ann Intern Med* 1998; 129:886). К препаратам, которые применяются у ВИЧ-инфицированных пациентов и способны вызывать тромбоцитопению, относятся рифампицин, амфотерицин, ванкомицин, этамбутол, сульфизоксазол и соли лития (утверждение «первой степени научной обоснованности»).

ЛЕЧЕНИЕ (*Clin Infect Dis* 1995; 21:415; *N Engl J Med* 1999; 341:1239)

- **ВААРТ:** было опубликовано два сообщения о том, что на фоне низкой вирусной нагрузки и восстановления количества лимфоцитов CD4 количество тромбоцитов через 3 месяца повышается в среднем на $18\ 000\ \text{мл}^{-1}$ (по результатам одного исследования) или на $45\ 000\ \text{мл}^{-1}$ (по результатам другого исследования) (*Clin Infect Dis* 2000; 30:504; *N Engl J Med* 1999; 341:1239).
- **Тромбоцитопения, вызванная лекарственными препаратами:** медианный период времени, в течение которого происходит восстановление количества тромбоцитов после прекращения приема препарата, вызвавшего тромбоцитопению, составляет 7 дней (*Ann Intern Med* 1998; 129:886).
- **Стандартные методы лечения ИТП** (преднизон, в/в иммуноглобулин, спленэктомия и др.): улучшение наблюдается у 40–90% пациентов, но достигнутый эффект трудно закрепить (*Clin Infect Dis* 1995; 21:415).

Таблица 7.7. Лечение ИТП в зависимости от тяжести клинических проявлений

Клиническая картина	Лечение
Бессимптомное течение	▪ ВААРТ ▪ Отменить лекарственные препараты, вызвавшие тромбоцитопению, и наблюдать за состоянием пациента
Хроническое симптоматическое течение или желание пациента получить лечение	▪ См. выше ▪ Преднизон, 30–60 мг/сут с быстрым снижением дозы до 5–10 мг/сут. Риск развития оппортунистических инфекций. Только у 10–20% пациентов достигнутый эффект сохраняется длительное время. ▪ В/в иммуноглобулин, 400 мг/кг в 1-й, 2-й и 14-й день, затем каждые 2–4 недели. Повышение количества тромбоцитов можно зарегистрировать уже на 4-й день; максимальный эффект от проводимой терапии наблюдается примерно через 3 недели (медиана). Очень высокая стоимость лечения. ▪ Пациентам Rh(+) вводят моноклональный анти-Rho(D)-иммуноглобулин G (<i>WinRho</i>) в дозе 25–50 мг/кг в течение 3–5 минут, при необходимости препарат вводят повторно через 3–4 дня, затем препарат продолжают вводить при необходимости с интервалом 3–4 недели. Результат такой же, как и при применении в/в иммуноглобулина, но препарат вводится быстрее и стоимость его меньше (10% от стоимости в/в иммуноглобулина). Возможен гемолиз (максимальная интенсивность на 6-е сутки); ответ на лечение наблюдается уже в первые 1–3 дня, максимальный ответ ожидается на 8-е сутки. ▪ Спленэктомия — может улучшить состояние пациента (<i>Arch Surg</i> 1989; 124:625), а может и ухудшить (<i>Lancet</i> 1987; 2:342).
Кровотечение	Переливание эритроцитарной массы и тромбоцитарной массы плюс преднизон 60–100 мг/сут или в/в иммуноглобулин 1 г/кг (в 1-й, 2-й и 14-й дни).

Нейтропения

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: общее количество нейтрофилов $<750 \text{ мкл}^{-1}$ (иногда за пороговый уровень принимается 500 мкл^{-1} или 1000 мкл^{-1}).

ПАТОГЕНЕЗ. Нейтропения обычно обусловлена непосредственно ВИЧ-инфекцией или связана с приемом лекарственных препаратов.

СИМПТОМЫ. В различных публикациях сообщаются разные показатели риска развития бактериальных инфекций; самое крупное обзорное исследование показало, что частота госпитализаций повышается при снижении общего количества нейтрофилов до уровня $<500 \text{ мкл}^{-1}$ (*Arch Intern Med* 1997; 157:1825). Другие обзорные исследования показали, что повышение количества инфекций, связанное с нейтропенией, наблюдается лишь у немногих ВИЧ-инфицированных (*Clin Infect Dis* 2001; 32:469).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Нейтропения, обусловленная ВИЧ-инфекцией.** ВААРТ: общее количество нейтрофилов повышается при восстановлении иммунитета; прирост количества нейтрофилов может быть разным (*Clin Infect Dis* 2000; 30:504; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:221). При тяжелой или персистирующей нейтропении могут быть эффективны Г-КСФ или ГМ-КСФ.
- **Нейтропения как побочный эффект лекарственных препаратов:** чаще всего развивается на фоне приема зидовудина, ганцикловира или валганцикловира; также нейтропению вызывают флуцитозин, амфотерицин, сульфаниламиды, пириметамин, пентамидин, противоопухолевые препараты и интерферон. Прекращают прием препарата, вызвавшего нейтропению, и при необходимости назначают Г-КСФ или ГМ-КСФ.
- **Г-КСФ или ГМ-КСФ:** обычно начальная доза составляет $150\text{--}300 \text{ мкг/сут}$ или 3 раза в неделю. Дозу медленно снижают до достижения наименьшей эффективной дозы, необходимой для поддержания общего количества нейтрофилов не ниже $1000\text{--}2000 \text{ мкл}^{-1}$ (*N Engl J Med* 1987; 371:593). На фоне терапии цитокинами общий анализ крови следует выполнять 2 раза в неделю.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ: для тромботической микроангиопатии, гемолитико-уремического синдрома (ГУС) и ТТП характерны гемолитическая анемия, тромбоцитопения и почечная недостаточность, часто с лихорадкой и неврологическими нарушениями (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1488).

ПАТОГЕНЕЗ: образование тромбов в различных органах.

ЧАСТОТА: не установлена, может наблюдаться как на ранних, так на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (*Ann Intern Med* 1988; 109:194).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА: 1) анемия; 2) тромбоцитопения (количество тромбоцитов $5\,000\text{--}120\,000 \text{ мл}^{-1}$); 3) в мазке периферической крови фрагментированные эритроциты (шизоциты, шлемовидные эритроциты) $\pm$ ядерные формы эритроцитов; 4) повышение уровня креатинина; 5) признаки гемолиза: повышение количества ретикулоцитов, уровня

непрямого билирубина, активности ЛДГ в сыворотке крови и низкий уровень гаптоглобина; 6) нормальные показатели коагулограммы.

ЛЕЧЕНИЕ. Течение заболевания обычно прогрессирующее, с развитием необратимой почечной недостаточности и летальным исходом. Стандартом лечения является обменное переливание плазмы, которое проводят до тех пор, пока количество тромбоцитов и активность ЛДГ не нормализуются (*N Engl J Med* 1991; 325:393). Для достижения ремиссии обычно требуется от 7 до 16 обменных переливаний плазмы. При неудовлетворительном ответе на терапию дополнительно назначают преднизон в дозе 60 мг/сут; также применяют в/в иммуноглобулин, антитромбоцитарные препараты, винкристин и спленэктомию.

Воспалительный синдром восстановления иммунитета

(*Clin Infect Dis* 2004; 38:1159; *AIDS Reader* 2006; 16:199)

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ: атипичные воспалительные заболевания, связанные с восстановлением иммунитета.

ПАТОГЕНЕЗ. Количественное и качественное восстановление патоген-специфического клеточного и гуморального иммунного ответа против различных возбудителей оппортунистических заболеваний, в том числе микобактерий туберкулеза, комплекса *M. avium* (МАК), цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, вирусов гепатита В и С, а также *C. albicans* (*Science* 1997; 277:112; *Clin Infect Dis* 2000; 30:882; *AIDS* 2002; 616:2129; *J Infect Dis* 2002; 185:1813).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. В одной трети регистрируемых в США случаев развития синдрома восстановления иммунной системы, наблюдается обострение МАК-инфекции. От начала АРТ до развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы может пройти от одной недели до нескольких месяцев; в большинстве случаев этот синдром развивается в первые 8 недель. У пациентов, у которых развивается этот синдром, количество лимфоцитов CD4 до начала ВААРТ обычно меньше 50 мкл⁻¹, и в течение первого года терапии оно возрастает в 2–4 раза. Наблюдается два основных варианта синдрома восстановления иммунной системы: 1) ВААРТ начинают на фоне лечения оппортунистической инфекции, и развитие воспалительного синдрома восстановления иммунной системы уменьшает выраженность ответа на лечение ОИ; 2) ВААРТ начинают на фоне клинически стабильного состояния пациента, и развитие воспалительного синдрома восстановления иммунной системы проявляется переходом в активную фазу латентных и ранее не диагностированных инфекций.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ. В большинстве случаев ВААРТ и лечение ОИ продолжают. В рамках симптоматической терапии эффективны нестероидные противовоспалительные средства. Некоторым пациентам требуется введение стероидов; отмена ВААРТ требуется редко, и только в угрожающих жизни случаях.

Таблица 7.8. Воспалительный синдром восстановления иммунитета: клинические проявления инфекционных заболеваний

Возбудитель	Клинические проявления
Аспергиллез (стр. 397)	Заболевание легких с поражением слизистых оболочек дыхательных путей
Бартонеллез	Лимфангит, воспалительный процесс в селезенке
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Синдром Рейтера
Криптококкоз (стр. 408)	Менингит (впервые возникший или обострение); некротическая пневмония с узелковыми инфильтратами и медиастинитом; кожный абсцесс; инфекция спинного мозга
ЦМВ ретинит (стр. 414)	Увеит, витреит, ретинит, катаракта, макулярный отек, эпилетическая мембрана
Герпетическая инфекция (ВПГ)	Эрозивные поражения
Гепатит В	Обострение гепатита
Гепатит С	Обострение гепатита; криоглобулинемия
Гистоплазмоз (стр. 427)	Поражение легких, лимфаденит, поражение кожи
Герпесвирус человека 8-го типа	Ухудшение течения саркомы Капоши; болезнь Кастлемана
Вирус папилломы человека	Кондиломы
Вирус JC (стр. 431)	Воспалительная ПМЛ с МР-сигналом повышенной интенсивности от белого вещества
Лейшманиоз	Прогрессирование поражения кожи, поражение внутренних органов, увеит
Контагиозный моллюск	Прогрессирование поражения кожи
Комплекс <i>M. avium</i> (стр. 434)	Лимфаденит (лимфоузлов шеи, грудной и брюшной полостей); пневмонит, эндобронхиальное поражение; остеомиелит; гнойный артрит; околопозвоночный абсцесс; болезнь Аддисона; поражение кожи; перитонит, илеит, колит; гепатоспленомегалия; гиперкальциемия
<i>M. tuberculosis</i> (стр. 440)	Лихорадка, лимфаденопатия (лимфоузлов брюшной полости, средостения и шеи), пневмонит, плевральный выпот, абсцессы легких, прогрессирующий туберкулез ЦНС
Другие микобактерии	
БЦЖ	Кожный абсцесс; лимфаденит
<i>M. leprae</i>	Изъязвления кожи, невриты
<i>M. xenopi</i>	Пневмония
<i>M. genavense</i>	Лимфаденит
<i>M. scrofulaceum</i>	Лимфаденит, паротит
<i>M. kansasii</i>	Пневмония
<i>P. jiroveci</i> (стр. 453)	Прогрессирующая пневмония; респираторный дистресс-синдром; гранулематозная пневмония
Парвовирус В19	Энцефалит
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Диссеминированный стронгилоидоз
Токсоплазмоз (стр. 462)	Энцефалит

Таблица 7.9. Воспалительный синдром восстановления иммунитета: клинические проявления неинфекционных заболеваний

Заболевание	Клинические проявления
Аутоиммунные заболевания	Гипертиреоз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, пиомиозит, алопеция
Злокачественные опухоли	Саркома Капоши с поражением кожи и слизистых оболочек, пневмонит, лимфаденопатия Рецидив неходжкинской лимфомы
Саркоидоз	Пневмонит, лимфаденит, гепатомегалия, узловатая эритема
Фолликулит	Обострение

Злокачественные новообразования

РИСК. При анализе записей в регистрах случаев онкологических заболеваний и записей в регистрах случаев СПИДа, сделанных в 1981–1996 годах, в том числе записей о 8 828 больных СПИДом старше 60 лет, было обнаружено, что риск развития саркомы Капоши у больных СПИДом выше в 545 раз по сравнению с риском для населения в целом; риск развития неходжкинской лимфомы выше в 24,6 раза; лимфогранулематоза — в 13,1 раза; рака прямой кишки — в 8,2 раза; лейкоза — в 2,4 раза; рака легких — в 1,9 раза. В этом исследовании не было случаев рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:861).

Таблица 7.10. Риск развития основных ВИЧ-ассоциированных опухолей в зависимости от количества лимфоцитов CD4

Вид опухоли	Относительный риск по сравнению с риском для населения в целом			
	n	Всего	CD4 >200 мкл ⁻¹	CD4 <50 мкл ⁻¹
Саркома Капоши	1937	258	140	309
Неходжкинская лимфома	1158	78	44	111
Лимфобластная лимфома	201	134	40	109
Лимфома ЦНС	320	175	27	330
Рак шейки матки	26	9	10	8

Анализ данных онкологических регистров и регистров случаев СПИДа из 11 регионов США за 1990–1996 гг. (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:527)

РАК ПРЯМОЙ КИШКИ. Одним из причинных факторов развития этой опухоли служит вирус папилломы человека (ВПЧ), преимущественно 16-го и 18-го типов. МСМ болеют раком прямой кишки примерно в 42 раза чаще, чем население в целом (35 против 0,8 на 100 000 человек; *Lancet* 1994; 343:636). Заболеваемость раком прямой кишки среди ВИЧ-инфицированных женщин также повышена (*JAMA* 2001; 285:1736).

ДИАГНОСТИКА. Факторы риска: для МСМ — аногенитальный кондиломатоз в анамнезе; для женщин — патологические изменения в цитологическом мазке с шейки матки или рак шейки матки. В большинстве случаев рак прямой кишки протекает бессимптомно или сопровождается кровотечениями из прямой кишки. При врачебных осмотрах следует обязательно

осматривать область ануса и проводить мануальное ректальное исследование; при обнаружении патологических изменений необходимо провести цитологическое исследование и аноскопию высокого разрешения. В настоящее время не рекомендуется проводить всем МСМ анальные мазки по Папаниколау и аноскопию высокого разрешения, однако это входит в практику все большего количества медицинских учреждений.

ЛЕЧЕНИЕ: брюшно-промежностная резекция прямой кишки или комбинация лучевой терапии и химиотерапии.

Рак шейки матки (см. «Мазок по Папаниколау», стр. 49)

Риск развития рака шейки матки, по-видимому, достаточно мал; при наблюдении за 1950 ВИЧ-инфицированными женщинами в течение 10 лет в ходе исследования WIHS (Women's Interagency HIV Study — «Исследование ВИЧ-инфекции у женщин с участием нескольких медицинских учреждений»), был зарегистрирован только один случай развития рака шейки матки, при этом повышения риска развития рака шейки матки по сравнению с контрольной группой выявлено не было (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:978).

Саркома Капоши

ВОЗБУДИТЕЛЬ: герпесвирус человека 8-го типа. Полагают, что герпесвирус человека 8-го типа передается со слюной (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:420; *Sex Transm Infect* 2006; 82:229).

ЧАСТОТА. Среди ВИЧ-инфицированных саркома Капоши встречается примерно в 20 000 раз чаще, чем среди населения в целом, и в 300 раз чаще, чем среди пациентов с иммунодефицитами, вызванными другими причинами (*Lancet* 1990; 335:123; *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1204). Заболеваемость среди МСМ в 10–20 раз выше; риск заболеть саркомой Капоши для ВИЧ-инфицированной женщины более чем в 200 раз превосходит риск для не инфицированной ВИЧ женщины, принадлежащей к той же расе и возрастной группе (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:978). Полагают, что в основе механизма развития саркомы Капоши лежит повышение чувствительности к цитокинам, регулирующим процессы ангиогенеза и лимфангиогенеза, обусловленное действием ВИЧ (*Lancet* 2004; 364:740). Частота выявления саркомы Капоши в эпоху ВААРТ снизилась (*JAMA* 2002; 287:221) примерно в 100 раз, по данным одного исследования; схемы ВААРТ на основе ИП и ННИОТ, по-видимому, одинаково эффективны (*AIDS* 2003; 17:F17). Исследования, проведенные в Таиланде, показали, что несмотря на высокую распространенность носительства герпесвируса человека 8-го типа, частота выявления саркомы Капоши и частота передачи герпесвируса половым путем ничтожно малы (*Clin Infect Dis* 2004; 39:1052).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: твердые на ощупь, безболезненные, не сопровождающиеся зудом пятна, бляшки, узелки, папулы, от багрового до темно-коричневого цвета. Наиболее часто появляются на ногах, лице, гениталиях и в полости рта. К осложнениям относятся лимфедема (особенно нижних конечностей, лица и наружных половых органов) и поражение внутренних органов (особенно полости рта, ЖКТ и легких). ВААРТ снижает частоту развития саркомы Капоши (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:614); кроме того, саркома Капоши, развившаяся на фоне анти-

ретровирусной терапии, характеризуется менее агрессивным течением (*Cancer* 2003; 98:2440).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ проводят с бациллярным ангиоматозом (микроскопия биоптата, окрашенного серебром, для обнаружения микроорганизмов), гематомой, невусом, гемангиомой, В-клеточной лимфомой и пиогенной гранулемой. Для подтверждения диагноза необходимо выполнить биопсию хотя бы одного элемента; это особенно важно в случае быстрого роста элементов.

Таблица 7.11. Заболеваемость, клинические проявления и диагностика саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных

Локализация	Частота	Клинические проявления	Диагностика
Кожные покровы	>95%	Багровые или черно-коричневые узелки на коже или на слизистых оболочках ± отек	Типичные по внешнему виду элементы + результаты биопсии
Полость рта	30%	Обычно на небе или на деснах	Типичные по внешнему виду элементы + результаты биопсии (предпочтительно проводить биопсию кожных элементов)
ЖКТ	40%	Боль, кровотечение или обструкция - В большинстве случаев протекает бессимптомно - В большинстве случаев у пациентов есть элементы саркомы Капоши на коже - Может развиваться на любой стадии	Диагноз устанавливается при обнаружении геморрагических узелков во время эндоскопического исследования; биопсия часто дает отрицательный результат (<i>Gastroenterology</i> 1985; 89:102). При положительном результате биопсии кожных элементов следует предположить возможность поражения ЖКТ
Легкие	20–50%	- Одышка, кашель, свистящее дыхание, кровохарканье; возможно поражение паренхимы легких, поражение слизистой бронхов, плевральный выпот - Плевральный выпот: серозно-кровоянистый, цитологическое исследование дает отрицательный результат - Рентгенография грудной клетки: диффузные или узелковые инфильтраты	Диагноз устанавливается при помощи КТ и бронхоскопии. Эндобронхиальное поражение — красные выпуклые элементы на стенках бронхов — биопсия часто дает отрицательный результат

ПРОГНОЗ: зависит от количества лимфоцитов CD4 и распространенности поражения (ACTG – *J Clin Oncol* 1989; 7:201). Определен прогностический критерий продолжительности жизни пациента TIS (T — распространенность поражения, I — иммунный статус, S — тяжесть системного заболевания) (*J Clin Oncol* 1997; 15:385). Прогноз благоприятный, если очаги саркомы Капоши есть только на коже, количество лимфоцитов CD4 >150 мкл⁻¹, отсутствуют общие симптомы («В»-симптомы*).

* По определению ACTG к «В»-симптомам относятся лихорадка неясной этиологии, ночные поты, немотивированная потеря веса >10% от исходного, диарея, продолжающаяся более 2 недель. — *Прим. пер.*

ЛЕЧЕНИЕ

- **На фоне ВААРТ** наблюдается регрессия элементов опухоли, снижение заболеваемости и увеличение продолжительности жизни пациента (*J Clin Oncol* 2001; 19:3848; *J Med Virol* 1999; 57:140; *AIDS* 1997; 11:261; *Mayo Clin Proc* 1998; 73:439; *AIDS* 2000; 14:987). В одном исследовании у 12 из 20 ВИЧ-инфицированных пациентов с саркомой Капоши на фоне ВААРТ герпесвирус человека 8-го типа перестал обнаруживаться лабораторными методами. Однако неясно, было это обусловлено хорошим иммунным ответом или же активностью антиретровирусных препаратов против обоих вирусов (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 12:218).
- **Противовирусная терапия:** активностью против герпесвируса человека 8-го типа обладают фоскарнет, цидофовир и ганцикловир (*J Clin In-*

vest 1997; 99:2082); длительный прием фоскарнета или ганцикловира снижает риск возникновения саркомы Капоши (*N Engl J Med* 1999; 340:1063), но не приводит к регрессии уже имеющихся элементов опухоли (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 20:34).

- **Наблюдение:** некоторых пациентов со стабильным бессимптомным течением саркомы Капоши можно просто взять под наблюдение, хотя саркома Капоши практически всегда служит показанием к ВААПТ.
- **Показания к системной терапии.** Показания к терапии липосомальными антрациклинами или паклитакселом (см. таблицу 7.12) включают поражение внутренних органов (легких, ЖКТ и др.); обширную лимфедему как осложнение саркомы Капоши, обширное и быстро прогрессирующее поражение кожи. Некоторые специалисты рекомендуют проводить системное лечение при обширном распространении опухоли (>25 элементов на коже, наличие симптомов поражения внутренних органов, сильные отеки, общие симптомы [«В»-симптомы], отсутствие реакции на местное лечение) (*Lancet* 1995; 346:26).

Таблица 7.12. Лечение саркомы Капоши

Местное лечение	Дополнительные сведения
Винбластин	▪ Вводить по 0,1 мл раствора с концентрацией раствора 0,2–0,3 мг/мл на каждые 0,5 см² опухоли; повторять через 3–4 недели по необходимости. ▪ Применяется наиболее часто; элементы обычно регрессируют, но не исчезают (<i>J Oral Maxillofac Surg</i> 1996; 54:583).
Панрети́н в форме геля	▪ Гель 9-цис-ретиноевой кислоты для местного применения.
Жидкий азот	▪ Обычно применяется только для удаления небольших элементов.
Лучевая терапия	▪ Обычно назначаются малые дозы, 400 рад в неделю в течение 6 недель; поражений кожи, связанных с лучевой терапией, обычно не наблюдается; при облучении элементов, расположенных в ротовой полости, часто развивается воспаление слизистой; лучевая терапия показана для лечения распространенных форм саркомы, слишком обширного поражения для проведения местного лечения.
Криохирургия	
Лазер	
Системное лечение	Дополнительные сведения
Липосомальные антрациклины	▪ FDA допустило к применению два препарата: пегилированный липосомальный доксорубин (<i>Доксил</i>) и липосомальный даунорубин (<i>Даунозом</i>). Эти препараты превосходят стандартные схемы химиотерапии по эффективности и обладают меньшей токсичностью (<i>J Clin Oncol</i> 1998; 16:2445; <i>J Clin Oncol</i> 1998; 16:683; <i>J Clin Oncol</i> 1996; 14:2353). ▪ Дозы: пегилированный липосомальный доксорубин (<i>Доксил</i>) — 20 мг/м² каждые 2–3 недели; липосомальный даунорубин (<i>Даунозом</i>) — 40 мг/м² каждые 2 недели.
Паклитаксел (<i>Таксол</i>)	▪ Одобрен FDA к лечению саркомы Капоши. Считается препаратом второго ряда после антрациклинов, поскольку обладает более высокой токсичностью (вызывает нейтропению и тромбоцитопению) (<i>J Clin Oncol</i> 1998; 16:1112). ▪ Низкие дозы (100 мг/м² каждые 2 недели), по всей видимости, обладают меньшей токсичностью, не теряя при этом эффективности (<i>Cancer</i> 2002; 95:147)
Интерферон альфа	▪ Эффективность доказана, особенно при заболеваниях легких и средней степени тяжести, однако препарат обладает высокой токсичностью (<i>J Clin Oncol</i> 1998; 16:1736) и в настоящее время применяется редко. ▪ Доза 1–10 млн ЕД п/к в сутки
Обычные схемы химиотерапии	▪ Обычно используют комбинированные схемы, включающие адриамицин, блеомицин плюс винкристин или винбластин; блеомицин плюс алкалоиды барвинка; винкристин или винбластин в качестве монотерапии. ▪ В настоящее время отдается предпочтение более современным препаратам (паклитаксел или антрациклины)

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ: саркома Капоши неизлечима; цель терапии заключается в уменьшении симптоматики и предотвращении прогрессирования заболевания. На фоне ВААПТ происходит регрессия элементов опухоли. В настоящее время не установлен положительный эффект от применения противовирусных препаратов, обладающих активностью против герпесвируса человека 8-го типа (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 20:34).

- **Местное лечение:** у большинства пациентов инъекции винбластина в элементы опухоли приводят к уменьшению размеров опухоли, но не к ее исчезновению (*Cancer* 1993; 71:1722).
- **Системное лечение:** липосомальные антрациклины, как правило, дают хороший результат и обладают небольшим количеством побочных эффектов. Паклитаксел столь же эффективен, но обладает большей токсичностью (нейтропения и тромбоцитопения); тяжесть побочных реакций зависит от дозы препарата; меньшие дозы препарата, по всей видимости, обладают такой же эффективностью, но в меньшей степени угнетают функцию костного мозга.
- **Обострение саркомы Капоши на фоне восстановления иммунитета.** Из 150 ранее не получавших АРТ пациентов с саркомой Капоши, начавших получать ВААПТ, у 10 (6,6%) пациентов на фоне ВААПТ саркома Капоши начала прогрессировать (*J Clin Oncol* 2005; 23:5224). При ухудшении течения саркомы Капоши развивалась лимфаденопатия, увеличивалось число кожных элементов, очаги саркомы Капоши набухали и приобретали фиолетовый цвет, увеличивалась отечность тканей (*Clin Infect Dis* 2004; 39:1852).

Лимфомы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией

Большинство лимфом, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, относятся к В-клеточным лимфомам. Гистологические типы: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная экссудативная лимфома, первичная В-клеточная лимфома ЦНС, лимфома Беркитта и лимфогранулематоз. Среди проанализированных 6 788 случаев НХЛ доля случаев Т-клеточных лимфом составила 1,4% (96 случаев); по этим данным, риск для больных СПИДом в 15 раз превышает риск для населения в целом. Из Т-клеточных лимфом у больных СПИДом развиваются грибовидный микоз, периферические и кожные Т-клеточные лимфомы, Т-клеточная лимфома взрослых (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:371). Вероятность возникновения большинства лимфом, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, возрастает по мере снижения количества лимфоцитов CD4. Исключение составляет лимфогранулематоз, что, возможно, объясняет увеличение показателей заболеваемости лимфогранулематозом среди ВИЧ-инфицированных в эпоху ВААПТ (Biggar R. J., *Blood* 2006; электронная публикация PMID 16917006).

Неходжкинская лимфома (НХЛ)

ПАТОГЕНЕЗ: иммуносупрессия (количество лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹) и наличие вируса Эпштейна-Барр (в 50–80% случаев).

ЧАСТОТА И ТИП ЛИМФОМЫ. Среди ВИЧ-инфицированных НХЛ встречается в 200–600 раз чаще, чем среди населения в целом (*Int J Cancer* 1997; 73:645; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:978). Распространен-

ность заболевания среди больных СПИДом составляет 3% (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:418). Чаще всего (в 70–90% случаев) это диффузная крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности или беркиттоподобная лимфома (*Am J Med* 2001; *Brit J Haematol* 2001; 112:863).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. По сравнению с течением НХЛ у населения в целом, у ВИЧ-инфицированных чаще наблюдается IV стадия заболевания с наличием общих симптомов («В»-симптомов*) и поражением отдельных лимфоузлов. Наиболее часто наблюдаются лихорадка неясной этиологии, нарушение функции печени, поражение костного мозга, поражение легких (плевральный выпот, множественные округлые инфильтраты (узелки), уплотнение легочной ткани, объемные образования, ограниченные или диффузные интерстициальные инфильтраты, поражение лимфоузлов корней легких), поражение ЖКТ (при любой локализации опухоли развиваются болевой синдром и потеря веса) и поражение ЦНС (асептический менингит, параличи черепно-мозговых нервов, объемные образования в ЦНС).

* По определению ACTG к «В»-симптомам относятся лихорадка неясной этиологии, ночные поты, немотивированная потеря веса >10% от исходного, диарея, продолжающаяся более 2 недель. — *Прим. пер.*

ДИАГНОСТИКА. Необходимо выполнить биопсию лимфоузлов более 2 см в диаметре или лимфоузлов, быстро увеличивающихся в размерах. Пациентам, у которых нет лимфаденопатии или у которых результаты биопсии лимфоузлов не позволили установить диагноз, следует выполнить биопсию печени, костного мозга или другого пораженного органа. В целом предпочтительнее выполнять именно биопсию, а не тонкоигольную аспирацию. При поражении ЖКТ и печени компьютерная томография обычно дает больше диагностической информации, чем эндоскопия. При поражении легких часто наблюдается экссудативный плеврит. Бронхоскопия сама по себе неинформативна, но позволяет выполнить биопсию легких, диагностическая ценность которой около 60% (*Chest* 1996; 110:729).

ЛЕЧЕНИЕ:

- **Стандартная схема:** СНОР (циклофосфамид, доксорубин, адриамицин, винкристин и преднизон). Метотрексат или цитозина арабинозид вводят интратекально при поражении менингеальных оболочек, либо, в отдельных случаях, для профилактики поражения ЦНС (*J Clin Oncol* 2001; 19:2171).
- **Альтернативные схемы лечения**
 - М-BACOD (метотрексат, блеомицин, доксорубин, циклофосфамид, винкристин и дексаметазон + Г-КСФ) (*N Engl J Med* 1997; 336:16)
 - EPOCH (этопозид, преднизон, винкристин, циклофосфамид и доксорубин) (*J Clin Oncol* 2004; 22:1491)

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение в начале терапии наблюдается у 50–60% пациентов, однако характерна высокая частота рецидивов и неблагоприятный долгосрочный прогноз — медиана продолжительности жизни составляет менее года. При возникновении рецидива у ВИЧ-инфицированных пациентов со стабильным течением ВИЧ-инфекции можно рассмотреть возможность применения экспериментального метода лечения — химиотерапии в сочетании с введением стволовых клеток (*Blood* 2001; 98:3857). Обычно причиной смерти является

прогрессирующая лимфома или прогрессирующая ВИЧ-инфекция с присоединением оппортунистических инфекций (*Semin Oncol* 1998; 25:492). При проведении ВААПТ прогноз значительно улучшается; есть сообщение, что при проведении ВААПТ в сочетании с химиотерапией 84% пациентов прожили более года (*AIDS* 2001; 15:1483). В эпоху ВААПТ прогноз у ВИЧ-инфицированных с лимфомой значительно хуже, чем у не инфицированных ВИЧ больных лимфомой, однако результаты одного исследования показали, что у пациентов, у которых достигнута полная ремиссия с помощью химиотерапии, показатель трехлетней выживаемости (74%) сопоставим с показателем трехлетней выживаемости больных лимфомой, не инфицированных ВИЧ (*Clin Infect Dis* 2004; 38:142). Согласно результатам другого исследования, у лиц, принимающих ВААПТ, менее выражены токсичные эффекты химиотерапии и выше показатели выживаемости (*J Clin Oncol* 2004; 22:1491).

Первичная лимфома ЦНС (см. стр. 528)

Первичная экссудативная лимфома

ВОЗБУДИТЕЛИ: герпесвирус человека 8-го типа и вирус Эпштейна-Барр (*N Engl J Med* 1995; 332:1186; *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:439)

ЧАСТОТА: встречается редко — при сравнении данных онкологических реестров и реестров случаев СПИДа было установлено, что данный вид неходжкинской лимфомы развивается у 0,004–0,14% больных СПИДом (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:418).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: серозный выпот (в плевральных, перитонеальной, перикардимальной, суставных полостях) без объемных образований (*Hum Pathol* 1997; 28:801).

ДИАГНОСТИКА: экссудат серозный, содержит большое количество лимфоцитов с признаками высокой степени злокачественности и герпес-вирус человека 8-го типа.

ЛЕЧЕНИЕ:

- **ВААПТ в сочетании с СНОР** (циклофосфамид, доксорубин, адриамицин, винкристин и преднизон) (*J Clin Oncol* 2003; 21:3948)
- **Альтернативные схемы:** пегилированный липосомальный доксорубин или липосомальный даунорубин.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Как правило, эта опухоль не распространяется за пределы серозных полостей, однако прогноз неблагоприятный — медиана продолжительности жизни составляет от 2 до 6 месяцев (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 13:215; *J Clin Oncol* 2003; 21:3948). У большинства пациентов на фоне лечения уменьшается объем выпота. Если после двух курсов СНОР улучшения нет, то продолжать их не имеет смысла; в таком случае рекомендуется назначить липосомальный доксорубин или липосомальный даунорубин. Концентрация герпесвируса человека 8-го типа повышается во время обострения и не снижается на фоне противовирусной терапии (*J Med Virol* 2003; 71:399). Наиболее важным прогностическим фактором прогрессирования заболевания служит количество лимфоцитов CD4 (*Clin Infect Dis* 2005; 40:1022).

Неврологические осложнения

Периферическая нервная система

Синдром нервно-мышечной слабости при ВИЧ-инфекции (HIV-Associated Neuromuscular Weakness Syndrome, HANWS)

ЭТИОЛОГИЯ. Полагают, что нервно-мышечная слабость обусловлена нарушением функции митохондрий вследствие токсичного действия НИОТ из группы дидезоксинуклеозидов, особенно ставудина (*N Engl J Med* 2002; 346:811; *Clin Infect Dis* 2003; 15:131; *AIDS* 2004; 18:1403).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Был проведен анализ данных 69 «возможных» случаев развития данного синдрома, которые были зарегистрированы FDA в ходе работы AERS (системы регистрации побочных эффектов препаратов). Из них 27 случаев были расценены как «наиболее вероятный» и 19 случаев как «предположительный» синдром нервно-мышечной слабости (*AIDS* 2004; 18:1403). Медиана уровня лактата составила 4,9 ммоль/л. Из 69 пациентов, у которых, «возможно», развивался данный синдром, 61 (88%) пациент принимал ставудин, однако следует отметить, что 25 (36%) пациентов прекратили принимать ставудин до начала развития симптомов. Медиана продолжительности приема ставудина составила 10,5 месяцев. Из 27 пациентов, у которых этот синдром был наиболее вероятен, у 14 (52%) наблюдались острые симптомы (<2 недель). При гистологических исследованиях и электромиографии (ЭМГ) выявлялись признаки поражения периферических нервов и/или мышц. Среди клинических проявлений наблюдались восходящий паралич, арефлексия и нейропатии черепных нервов. Активность креатинфосфокиназы часто была выше нормы.

ДИАГНОСТИКА (АСТГ, 2002)

- Появление слабости в конечностях ± нарушения чувствительности; симптомы могут развиваться остро (в течение 1–2 недель) или подостро (>2 недель); может наблюдаться поражение только нижних конечностей или нижних и верхних конечностей.
- Отсутствие других заболеваний, которые могут вызывать подобные симптомы: синдрома Гийена-Барре, генерализованной миастении (myasthenia gravis), миелопатии, гипокалиемии, нарушения мозгового кровообращения.

ЛЕЧЕНИЕ. Отменить прием ставудина и/или других НИОТ, способных вызвать этот синдром. Симптоматическая терапия. Наблюдение за пациентами, упомянутыми выше, показало, что только у 16 из 44 пациентов (36%) наблюдалось улучшение состояния.

Цитомегаловирусный радикулит (см. стр. 419)

Воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

ПАТОГЕНЕЗ неизвестен; некие иммунопатогенетические механизмы, приводящие к воспалению и разрушению миелиновой оболочки периферических нервных волокон.

ЧАСТОТА: редкое заболевание.

ДИАГНОСТИКА. Различают две формы: острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ОВДП, синдром Гийена-Барре), которая развивается на начальных стадиях ВИЧ-инфекции, и медленно прогрессирующий синдром рецидивирующей мышечной слабости (ХВДП), который обычно развивается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Клинические проявления обеих форм полинейропатий — прогрессирующий восходящий паралич, сопровождающийся незначительным нарушением чувствительности. В СМЖ определяется повышенное содержание белка и мононуклеарный плеоцитоз; данные электромиографии и исследования скорости проведения нервного импульса являются решающими для постановки диагноза. Иногда может потребоваться биопсия нерва; в биоптате обнаруживается макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация и сегментарная демиелинизация (*Ann Neurol* 1987; 21:3240).

ЛЕЧЕНИЕ

▪ ОВДП:

- Плазмаферез: 5 сеансов; в дальнейшем при необходимости.
- Альтернативный метод: в/в иммуноглобулин 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней (следить за функцией почек).

▪ ХВДП: преднизон 1 мг/кг/сут внутрь или регулярные сеансы плазмафереза или IVIG; продолжать до наступления клинического улучшения.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Обычно удается остановить прогрессирование заболевания; при ХВДП могут потребоваться длительные курсы терапии (*Ann Neurol* 1987; 21:3240).

Таблица 7.13. Проведение дифференциального диагноза при наличии симптомов со стороны нижних конечностей у ВИЧ-инфицированных пациентов

Синдром	Симптоматика	Клиническая картина	Вспомогательные методы исследования Лечение
Дистальная сенсорная нейропатия (ДСН)	Боль и нарушение чувствительности в области стоп и пальцев стоп; в далеко зашедшей стадии процесс распространяется на лодыжки, икры и пальцы рук. Как правило, количество лимфоцитов CD4 <200 мкл ⁻¹ , но данный синдром может развиваться и при более высоком количестве лимфоцитов CD4.	Нарушение болевой и вибрационной чувствительности. Снижение или отсутствие лодыжечных рефлексов. Часто наблюдается тактильная аллодиния (контактная гиперестезия).	Биопсия кожи выявляет денервацию эпидермиса. Электромيوграфия с определением скорости проведения импульса по нервному волокну (ЭМГ/СПИ) выявляет преимущественно аксональный тип нейропатии. Можно выполнить количественные тесты для определения порогов тактильной и температурной чувствительности
Антиретровирусная токсическая нейропатия (АТН)	Симптомы такие же, как и при ДСН (см. выше), но они появляются на фоне терапии диданозином, зальцитабидом, ставудином. Развивается при любом количестве лимфоцитов CD4. Чаше у пожилых пациентов и пациентов с диабетом	Такая же, как и при ДСН (см. выше).	ЭМГ/СПИ выявляет преимущественно аксональный тип нейропатии. В тяжелых случаях требуется отменить препарат, предположительно вызвавший нейротоксическую реакцию. После отмены препарата симптомы могут ухудшаться в течение нескольких недель («по инерции»), затем наступает улучшение.
Синдром тарзального канала (относится к туннельным синдромам)	Боль и нарушение чувствительности преимущественно в передней части подошвенной поверхности стопы.	Снижение чувствительности передней части подошвенной поверхности стопы. Положительный симптом Тинеля в области тарзального канала	Местная инфильтративная анестезия в области тарзального канала снимает болевой синдром.
Синдром нервно-мышечной слабости при ВИЧ-инфекции	Восходящий паралич с арефлексией ± краниальная нейропатия или нарушение чувствительности. Обычно развивается на фоне длительного приема ставудина.	Повышение уровня лактата и КФК. ЭМГ/СПИ выявляет аксональный тип нейропатии и миопатию.	Прекращение приема НИОТ, особенно ставудина. Неблагоприятный прогноз в отношении продолжительности жизни
Миопатия, связанная с ВИЧ-инфекцией и миопатия как побочный эффект терапии зидовудином	Мышечные боли, обычно в мышцах бедер и плеч. Мышечная слабость в тех же группах мышц (трудно встать со стула, поднять руки). Развивается при любом количестве лимфоцитов CD4.	Слабая или умеренная болезненность мышц при пальпации. Мышечная слабость преимущественно в проксимальных группах мышц (т. е. дельтовидных мышцах, мышцах-сгибателях бедра). Нет нарушений чувствительности, рефлексы в норме.	Повышенный уровень КФК. ЭМГ выявляет признаки воспалительной миопатии. Прекращение приема зидовудина, определение уровня КФК каждые 2 недели. В течение месяца после отмены препарата ожидается клиническое улучшение и возврат уровня КФК к норме.

Таблица 7.13. Проведение дифференциального диагноза при наличии симптомов со стороны нижних конечностей у ВИЧ-инфицированных пациентов (продолжение)

Синдром	Симптоматика	Клиническая картина	Вспомогательные методы исследования Лечение
Полипарадулит	Быстро прогрессирующая мышечная слабость и нарушение чувствительности в нижних конечностях (как в проксимальных, так и в дистальных отделах) с недержанием мочи и кала. Количество лимфоцитов CD4 >500 мкл ⁻¹ или <50 мкл ⁻¹ .	Генерализованная мышечная слабость в нижних конечностях Генерализованное нарушение чувствительности в нижних конечностях и ягодицах Снижение или отсутствие коленных и лодыжечных рефлексов	ЭМГ/СПИ выявляет множественное поражение нервных корешков. В СМЖ обнаруживается ЦМВ или ВПГ (как причина патологии). ЦМВ полирадикулоневрит лечат ганцикловиром или фоскарнетом.
Вакуолярная миелопатия	Скованность и слабость мышц нижних конечностей, нарушение чувствительности в нижних конечностях. Недержание мочи и кала при далеко зашедшем процессе. Количество лимфоцитов CD4 <200 мкл ⁻¹ .	Слабость и спастичность мышц, преимущественно сгибателей бедра, голени и стопы. Повышенные коленные рефлексы и патологические рефлексы стопы. При наличии сенсорной нейропатии — нарушение чувствительности и отсутствие или снижение рефлексов в дистальных отделах конечностей.	В СМЖ может быть повышенное содержание белка, лейкоциты 0–10 мкл ⁻¹ . Необходимо исключить дефицит B ₁₂ и сочетанную инфекцию HTLV-1. На рентгенограмме грудного отдела позвоночника патологических изменений нет. Стандартного метода лечения нет; улучшения можно добиться с помощью физиотерапии, также применяют метоксин в дозе 3 г 2 раза в сутки (Neurology 1998; 51:266).
Воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Преимущественно мышечная слабость в верхних и нижних конечностях с минимальным нарушением чувствительности. Развивается при любом количестве лимфоцитов CD4.	Генерализованная мышечная слабость, в том числе лицевых мышц, на ранних стадиях — асимметричное поражение; генерализованное отсутствие рефлексов. Незначительные нарушения чувствительности.	ЭМГ/СПИ выявляет признаки демиелинизирующей полинейропатии. В СМЖ очень высокое содержание белка с незначительным или умеренным лимфоцитарным плеоцитозом; посевы СМЖ отрицательны. Лечение: плазмаферез; IVIG и/или BAAPT
Мононеврит или множественные мононевриты	Различные двигательные нарушения и нарушения чувствительности. Поражение асимметрично. Развивается в течение нескольких недель. При любом количестве лимфоцитов CD4.	ЭМГ/СПИ выявляет асимметричные множественные нарушения. Необходимо исключить ЦМВ инфекцию (исследование СМЖ или биоптата икроножного нерва) и инфекцию ВГС	При количестве лимфоцитов CD4 >200 мкл ⁻¹ можно назначить кортикостероиды При количестве лимфоцитов CD4 <50 мкл ⁻¹ и тяжелом течении следует лечить ЦМВ инфекцию.

Дистальная сенсорная нейропатия (ДСН) и антиретровирусная токсическая нейропатия (АТН) (см. *AIDS* 2002; 16:2105)

ЭТИОЛОГИЯ. Непосредственное действие ВИЧ (чаще всего при количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹) и/или побочный эффект НИОТ (дидезоксинуклеозидов) — диданозина, ставудина и зальцитабина; чаще всего при применении комбинации диданозина и зальцитабина (*AIDS* 2000; 14:273). ДСН и АТН характеризуются одинаковыми клиническими проявлениями и гистологическими изменениями в биоптатах.

ЧАСТОТА: развиваются у 20% ВИЧ-инфицированных с симптоматическим течением ВИЧ-инфекции более года и у 52% пациентов с симптоматическим течением ВИЧ-инфекции более 2 лет (*Neurology* 2002; 58:1764).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с токсическими лекарственными нейропатиями (метронидазол, передозировка В₆, дапсон, изониазид, винкристин), диабетической нейропатией, туннельными нейропатиями, дефицитом В₁₂, алкоголизмом, уремией, воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и острым нейромышечным синдромом.

ДИАГНОСТИКА: дизестезии и контактная гиперестезия в области стоп со снижением или отсутствием лодыжечных рефлексов. Можно подтвердить диагноз с помощью инвазивных нейродиагностических тестов, но, как правило, в этом нет необходимости. При биопсии кожи обнаруживается денервация эпидермиса. При проведении ЭМГ/СПИ обнаруживаются признаки нейропатии с преимущественным поражением аксонов. Количественные тесты на тактильную и температурную чувствительность выявляют повышение порогов чувствительности. См. таблицу 7.13 на стр. 518–519.

ЛЕЧЕНИЕ

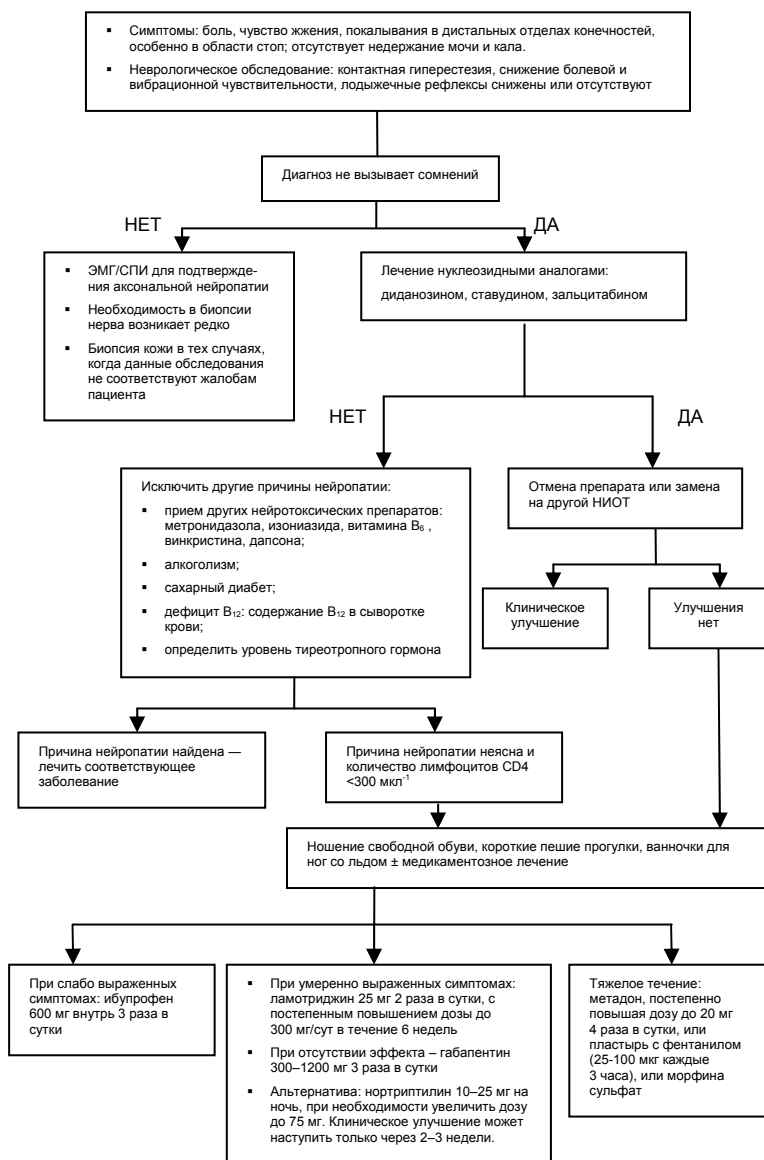
- **АТН:** не назначать ставудин, диданозин и зальцитабин; из класса НИОТ можно назначить AZT, ЗТС, FTC, ABC и TDF.
- **ДСН:** возможно улучшение после начала ВААРТ (*Lancet* 1998; 352:1906).
- **Симптоматическое лечение**
 - Габапентин (*Нейронтин*), 300–1200 мг внутрь 3 раза в сутки (*J Neurol* 2004; 251:1260).
 - Ламотриджин (*Ламиктал*), 25 мг 2 раза в сутки с повышением дозы до 300 мг/сут в течение 6 недель; один из немногих методов лечения, чья эффективность доказана результатами клинических исследований (*Neurology* 2000; 54:2115). Результаты исследования с более длительным периодом наблюдения за пациентами подтвердили эффективность терапии ламотриджином, но только у пациентов, которые принимали АРВ препараты, оказывающие токсическое действие на ЦНС (*Neurology* 2003; 60:1508-14). Ламотриджин не относится к препаратам выбора, поскольку часто вызывает сыпь.
 - Трициклический антидепрессант нортриптилин, 10 мг на ночь внутрь, доза повышается на 10 мг каждые 5 дней, максимальная суточная доза 75 мг (однократно на ночь или 10–20 мг 3 раза в сутки); можно применять другие трициклические антидепрессанты (амитриптилин,

дезипрамин или имипрамин), эффективность которых сравнима с эффективностью нортриптилина. В одном исследовании не удалось доказать эффективность применения трициклических антидепрессантов (JAMA 1998; 280:1590).

- Ибупрофен 600–800 мг 3 раза в сутки.
- Местно — мази, содержащих капсаицин (*Зострикс* и др.); часто плохо переносятся.
- Местно — мази, содержащие 20–30% лидокаина (по результатам контролируемого исследования, гель, содержащий 5% лидокаина, неэффективен [*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1584])
- Фенитоин 200–400 мг/сут.
- При сильных болях — метадон до 20 мг 4 раза в сутки; пластыри с фентанилом 25–100 мкг/час (замена пластыря каждые 72 часа) или морфин (очень важно учитывать лекарственные взаимодействия между фентанилом и ингибиторами протеазы).
- Было проведено одно клиническое исследование, в котором не удалось доказать эффективность акупунктурных методов лечения (JAMA 1998; 280:1590).
- Избегать ношения тесной обуви, длительных пеших прогулок, между жесткой спинкой кровати и ступнями проложить мягкий валик, применять средства для увлажнения кожи стоп.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Проявления сенсорной нейропатии, вызванной применением НИОТ, обычно исчезают, если прием препарата был медленно прекращен, лучше всего в течение первых 2 недель после появления симптомов нейропатии. Если препарат вовремя не отменить, то болевой синдром становится необратимым и интенсивность болей может стать невыносимой. Эффект отмены препарата может наступить только через 12 недель (*Neurology* 1996; 46:999). Кроме отмены НИОТ, проводится симптоматическое лечение. Результаты плацебо-контролируемых исследований показали, что эффект от терапии амитриптилином, мексилетином, капсаицином местно, и акупунктурными методами незначителен или отсутствует (JAMA 1998; 280:1590; *Neurology* 1998; 51:1682; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 19:367; *J Pain Symptom Manage* 2000; 19:45). Многие специалисты применяют габапентин. Наилучшие результаты в плацебо-контролируемых исследованиях был получены при применении ламотриджина, однако размер выборки был очень мал (*Neurology* 2003; 60:1508).

Схема 7.2. Сенсорная нейропатия у больных СПИДом



Центральная нервная система

Таблица 7.14. Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных

Распространенность заболевания (среди больных СПИДом)	Клиническая картина	Данные КТ и МРТ	СМЖ	Результаты других диагностических исследований
Токсоплазмоз (2–4%) (см. стр. 462)	Лихорадка, вялость, головная боль, очаговые неврологические симптомы (80%), судорожные припадки (30%) Нарастание симптоматики: <2 неделя Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл ⁻¹	Локализация очагов: базальные ганглии, граница белого и серого вещества Очаги: обычно множественные Контрастирование: выраженное; обычно по периферии очага в виде кольца (1–2 см в диаметре) Отек/положительный масс-эффект: обычно не так выражен, как при лимфоме	Норма: 20–30% Белок: 10–150 мг/дл Лейкоциты: 0–40 (моноциты) Обнаружение антигена токсоплазмы методом ELISA или ПЦР на токсоплазму	Результаты серологического обследования (определение IgG к токсоплазме) ложноотрицательны в <5% случаев Через 7 дней от начала эмпирического лечения клиническое улучшение наблюдается у >85% пациентов (<i>N Engl J Med</i> 1993; 329:995) МРТ повторить через 2 недели Точный диагноз: биопсия мозга
Первичная лимфома ЦНС (2%) (см. стр. 528)	Отсутствие лихорадки, головная боль, очаговые неврологические симптомы; изменения психики (60%) (изменения личности или поведения); судорожные припадки (15%) Нарастание симптоматики: 2–8 недель Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл ⁻¹	Локализация очагов: перивентрикулярно, везде; 2–6 см в диаметре Очаги: единичное или множественное поражение Контрастирование: выраженное, неравномерное; обычно солидные образования Отек/положительный масс-эффект: выражен	Норма: в 30–50% случаев Белок: 10–150 мг/дл Лейкоциты: 0–100 (моноциты) ПЦР на вирус Эпштейна-Барр положительна у 50%	Предположить при отсутствии IgG к токсоплазме, одиночном очаге, отсутствии улучшения на фоне эмпирического лечения от токсоплазмоза (по результатам оценки клинического состояния и изменений на МРТ через 2 недели после начала лечения) ОЗКТ с таллием-201 (90% чувствительность и специфичность)
Криптококковый менингит (8–10%) (см. стр. 408)	Лихорадка, головная боль, повышенная тревожность (75%); реже нарушения зрения, ригидность затылочных мышц, нарушения функции черепно-мозговых нервов, судорожные припадки (10%); очаговые неврологические изменения отсутствуют Нарастание симптоматики: <2 неделя Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл ⁻¹	Обычно в норме или есть признаки повышенного внутричерепного давления Контрастирование: отсутствует или контрастирование менингеальных оболочек Отек/положительный масс-эффект: увеличение объема желудочков/обструктивная гидроцефалия	Белок: 30–150 мг/дл Лейкоциты: 0–100 (моноциты) Выделение культуры возбудителя (95–100%) Обнаружение возбудителя в мазке, окрашенной тушью (60–80%) Определение криптококкового антигена: чувствительность и специфичность >95%	Определение криптококкового антигена в сыворотке крови — чувствительность 95% Точный диагноз: обнаружение криптококкового антигена в СМЖ (чувствительность >99%) и/или выделение культуры возбудителя

Таблица 7.14. Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных (продолжение)

Распространенность заболевания (среди больных СПИДом)	Клиническая картина	Данные КТ и МРТ	СМЖ	Результаты других диагностических исследований
ЦМВ (>0,5%) (см. стр. 414)	Лихорадка ± делирий, сонливость, дезориентация, головная боль, ригидность затылочных мышц, фотофобия, нарушение функции черепно-мозговых нервов, отсутствие очаговых неврологических симптомов Нарастание симптоматики: <2 недель Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл ⁻¹	Локализация очагов: перивентрикулярно, в стволе головного мозга Очаги: сливающиеся Контрастирование: от выраженного до отсутствия накопления контраста	Может быть в норме Белок 100–1000 мг/дл Лейкоцитоз: 10–1000/мл (полиморфноядерный) Содержание глюкозы: как правило, ниже нормы Положительный результат ПЦР на ЦМВ Посевы СМЖ на ЦМВ обычно отрицательны	Точный диагноз: гистологическое исследование биоптата мозга и/или выделение культуры вируса Гипонатриемия (свидетельствует о поражении надпочечников) Офтальмологическое обследование: ЦМВ ретинит
ВИЧ-энцефалопатия (7%) (см. стр. 526)	Отсутствие лихорадки; триада: нарушение когнитивной функции, двигательные расстройства и нарушение поведения Ранние симптомы: ухудшение памяти, способности концентрировать внимание, нарушение координации движений, атаксия Поздние признаки: генерализованная деменция, паралегия, мутизм Нарастание симптоматики: от недель до месяцев Количество лимфоцитов CD4 <200 мкл ⁻¹	Локализация очагов: диффузное поражение глубоких слоев белого вещества (зоны гиперинтенсивности) Очаги: диффузные, с нечеткими границами Контрастирование: не контрастируются Выраженная атрофия Масс-эффект отсутствует	Норма: 30–50% Повышенное содержание белка у 60% больных Повышенное количество лейкоцитов у 5–10% больных (моноцитоз) Повышено содержание β-2 микроглобулина (>3 мг/л)	Нейропсихологическое обследование: признаки субкортикальной деменции Для скринингового обследования используют Диагностическую шкалу ВИЧ-деменции (см. стр. 527)
Нейросифилис (0,5%) (см. стр. 464)	Течение может быть бессимптомным; менингеальные знаки: головная боль, лихорадка, фотофобия, симптомы менингизма ± припадки, очаговые неврологические симптомы, параличи черепно-мозговых нервов Спинальная сухотка: острые боли, парестезии, снижение глубоких рефлексов, вялая реакция зрачков на свет Прогрессивный паралич: потеря памяти, деменция, изменения личности, вялая реакция зрачков на свет Менингovasкулярный сифилис: инсульты, миелит Поражение глаз: ирит, увеит, неврит глазного нерва При любом количестве лимфоцитов CD4	Асептический менингит: может наблюдаться контрастирование менингеальных оболочек Прогрессивный паралич: кортикальная атрофия, иногда с инфарктами Менингovasкулярный сифилис: инсульты	Белок: 45–200 мг/дл Лейкоциты: 5–100/мл, моноциты Положительный результат серологического обследования на сифилис (VDRL характеризуется 65% чувствительностью и 100% специфичностью) ПЦР на <i>T. pallidum</i> (при проведении клинических исследований)	VDRL и FTA-ABS позволяют поставить диагноз в >90% случаев; ложноотрицательные результаты VDRL наблюдаются у 5–10% больных спинной сухоткой или прогрессивным параличом Точный диагноз: положительный результат VDRL с СМЖ (60–70% случаев) У ВИЧ-инфицированных чаще всего развиваются сифилитическое поражение глаз, менингеальная и менингovasкулярная формы нейросифилиса

Таблица 7.14. Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных (продолжение)

Распространенность заболевания (среди больных СПИДом)	Клиническая картина	Данные КТ и МРТ	СМЖ	Результаты других диагностических исследований
ПМЛ (1–2%) (см. стр. 431)	Отсутствие лихорадки и головных болей, расстройства речи, нарушения зрения, расстройства двигательной сферы, нарушение функции черепно-мозговых нервов На поздних стадиях: снижение когнитивной функции Нарастание симптоматики: недели и месяцы Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл ⁻¹ , иногда >200 мкл ⁻¹	Локализация очагов: белое вещество головного мозга, субкортикально; очаги множественные Очаги разные по размеру Не контрастируются Масс-эффект отсутствует	Норма ПЦР на JC вирус положительна в 80% случаев	Биопсия мозга: обнаружение JC вируса в биоптате методом прямой флюоресценции
Туберкулез (0,5–1%) (см. стр. 440)	Лихорадка, вялость, головная боль, менингизм, очаговые неврологические нарушения (20%) Количество лимфоцитов CD4 <350 мкл ⁻¹	Очаги в веществе головного мозга у 50–70% больных (<i>N Engl J Med</i> 1992; 326:668; <i>Am J Med</i> 1992; 93:524)	Норма: 5–10% Белок: в норме у 40% больных (500 мг/мл) Лейкоциты: 5–2000 (60–70% — моноциты) Уровень глюкозы: 0–4 мг/мл Мазок, окрашенный на кислотоустойчивые бактерии: возбудитель выявляется в 20% случаев	На рентгенограмме легких признаки активного туберкулеза в 50% случаев; проба Манту положительна в 20–30% случаев Точный диагноз: выделение культуры возбудителя из СМЖ

Нормальные показатели СМЖ: содержание белка — 15–45 мг/дл; примесь белка вследствие кровотечения в месте прокола — 1 мг белка/1000 эритроцитов; содержание глюкозы — 40–80 мг/дл или соотношение уровней глюкозы в СМЖ и крови >0,6; лейкоциты: <5 мононуклеарных клеток в мл; 5–10 мононуклеаров или 1 полиморфноядерный нейтрофил должны насторожить врача; кровотечение в месте прокола: 1 лейкоцит/700 эритроцитов; давление СМЖ — 80–200 мм H₂O.

В анализе СМЖ у 40–50% ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых нет клинических симптомов поражения ЦНС, отмечается повышение уровня белка и/или плеоцитоз (>5 мононуклеаров в 1 мл); частота обнаружения плеоцитоза снижается по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции.

ПАТОГЕНЕЗ: ЦМВ + количество лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹.

ЧАСТОТА: <0,5% больных СПИДом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: быстро прогрессирующий делирий, нарушение функции черепно-мозговых нервов, нистагм, атаксия, головная боль с лихорадкой ± ЦМВ ретинит

ДИАГНОСТИКА: МРТ — перивентрикулярные сливающиеся инфильтраты, накапливающие контрастное вещество. ПЦР на ЦМВ в СМЖ обладает более чем 80% чувствительностью и 90% специфичностью; посевы СМЖ на ЦМВ обычно отрицательны.

ЛЕЧЕНИЕ: ганцикловир, фоскарнет или оба препарата внутривенно (см. стр. 419).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Как показало одно исследование, применение комбинации фоскарнета и ганцикловира увеличивает медиану продолжительности жизни до 94 дней по сравнению с 42 днями в контрольной группе (анализ данных историй болезни) (*AIDS* 2000; 14:517).

Деменция (ВИЧ-деменция, ВИЧ-энцефалопатия)

ПАТОГЕНЕЗ. Хронический энцефалит с прогрессирующим или стабильным течением энцефалопатии вследствие поражения ЦНС вирусом иммунодефицита человека с выраженной ответной воспалительной реакцией.

ЧАСТОТА. До применения ВААРТ ВИЧ-деменция развивалась у 7% больных СПИДом; в настоящее время заболевают 2–3% больных СПИДом (*Neurology* 2001; 56:257). Несмотря на снижение заболеваемости, показатели распространенности растут по мере увеличения продолжительности жизни больных СПИДом (*AIDS* 2003; 17:1539).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Поздняя стадия ВИЧ-инфекции (количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹) и субкортикальная деменция. См. таблицы 7-15 и 7-16. Ранние симптомы: апатия, ухудшение памяти, замедление мышления, депрессия и замыкание в себе. Среди двигательных нарушений отмечаются нарушения походки и снижение координации движений кистей рук. На поздних стадиях наблюдается полная потеря умственных способностей, выраженная психомоторная деградация и мутизм. Возможны припадки, которые обычно легко поддаются медикаментозной терапии. Заболевание прогрессирует с разной скоростью; однако до применения ВААРТ после возникновения первых симптомов до смертельного исхода проходило всего 6 месяцев (*Medicine* 1987; 66:407). При неврологическом обследовании больных на ранних стадиях заболевания обнаруживаются нистагм, быстрые движения конечностей и гиперрефлексия. На поздних стадиях заболевания появляются тремор, клonusы и рефлексы орального автоматизма (последние свидетельствуют о нарушении корково-подкорковых связей в лобных долях).

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Таблица 7.15. Диагностическая шкала ВИЧ-деменции (AIDS Reader 2002; 12:29)

Максимальное количество баллов	Тесты *
см. ниже	Оценка сохраннысти памяти (начало): пациенту называют 4 слова (например, шляпа, собака, зеленый, персик) и просят повторить их за врачом.
6	Оценка скорости психомоторной реакции: время (в секундах), которое требуется пациенту для написания алфавита. Количество баллов: <21 сек = 6 баллов; 21,1–24 сек = 5 баллов; 24,1–27 сек = 4 балла; 27,1–30 сек = 3 балла; 30,1–33 сек = 2 балла; 33,1–36 сек = 1 балл; >36 сек = 0 баллов.
4	Оценка сохраннысти памяти (результат): пациента просят повторить 4 слова, которые ему называли в начале обследования; если пациент не может вспомнить какое-либо слово, допустимо дать семантическую подсказку, например: «животное» (собака), «цвет» (зеленый) и др. За каждое правильно названное слово начисляют 1 балл.
2	Конструирование: пациента просят скопировать изображение куба и засекают время. Количество баллов: <25 сек = 2 балла, 25–35 сек = 1 балл, >35 сек = 0 баллов.

* Для деменции характерно 7 баллов и менее (из 12), но специфичность данной методики невысока, поэтому для установления точного диагноза требуется дальнейшее неврологическое обследование.

Таблица 7.16. Стадии ВИЧ-деменции

Стадия 0	Норма.
Стадия 0.5	Субклиническая: минимальные, неопределенные симптомы; работоспособность не нарушена.
Стадия 1.0	Слабовыраженная: минимальные интеллектуальные или двигательные нарушения; больной может работать или справиться с повседневными домашними делами, за исключением наиболее сложных операций.
Стадия 2.0	Умеренно выраженная: больной не способен работать или справиться со сколько-нибудь сложными повседневными домашними делами, однако пока может самостоятельно обслужить себя.
Стадия 3.0	Выраженная: значительное нарушение умственных способностей, не может передвигаться самостоятельно.
Стадия 4.0	Терминальная стадия: состояние ближе к вегетативному; параллелия и квадриплегия.

ДИАГНОСТИКА основывается на данных анамнеза, физического осмотра и скринингового обследования с использованием Диагностической шкалы ВИЧ-деменции (см. выше). Стандартное обследование включает тесты на соединение пронумерованных или обозначенных буквами точек в определенном порядке, тест на замену цифр символами, тест на скорость вставления колышков в отверстия планшета и обследование по Диагностической шкале ВИЧ-деменции. На МРТ обнаруживаются признаки церебральной атрофии (которые могут не сопровождаться клиническими проявлениями), обычно с разрежением белого вещества головного мозга (*J Neurol Neurosurg Psych* 1997; 62:346). В СМЖ определяется повышенное содержание белка и 0–15 моноклеаров; в 65% случаев плеоцитоз отсутствует. Главная задача состоит в том, чтобы исключить другие причины поражения головного мозга, поскольку диагностических тестов, специфичных для ВИЧ-деменции, не существует.

ЛЕЧЕНИЕ. Обследование по Диагностической шкале ВИЧ-деменции (см. таблицу 7.15) можно проводить для оценки эффективности ВААРТ. ВААРТ снижает риск развития ВИЧ-деменции, но пока неизвестно, улучшается ли состояние пациентов с ВИЧ-деменцией на фоне ВААРТ (*J Neurovirol* 2002; 8:136; *J Neurol* 2004; 10:350). Также не установлено, является ли необходимым условием эффективной терапии способность лекарственных препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Хорошо проникают через ГЭБ (судя по концентрации препарата в СМЖ) зидовудин, ставудин, абакавир, невирапин и индинавир;

немного хуже — эфавиленз, диданозин, ламивудин и фосампренавир (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 235:238; *AIDS* 1998; 12:537). В настоящее время проводятся испытания эффективности антагонистов NMDA рецепторов и антиоксидантов (селегилина) как препаратов, способных блокировать воспалительные реакции в ЦНС.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У пациентов, получающих БААПТ, наблюдается статистически значимое увеличение показателей продолжительности жизни (*AIDS* 2003; 17:1539) и снижение показателей заболеваемости ВИЧ-деменцией, однако лечебный эффект БААПТ в отношении ВИЧ-деменции не определен (*Brain Pathol* 2003; 13:104).

Первичная лимфома ЦНС

ВОЗБУДИТЕЛЬ. Как правило, вызывается вирусом Эпштейна-Барр (*Lancet* 1991; 337:805).

ЧАСТОТА: до применения БААПТ — 2–6%, т. е. в 1000 раз чаще, чем среди населения в целом (*Lancet* 1991; 338:969). После начала применения БААПТ заболеваемость снизилась, но не настолько, как частота возникновения других осложнений ВИЧ-инфекции (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:451).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: очаговые или общемозговые симптомы, в том числе спутанность сознания, головная боль, потеря памяти, афазия, гемипарезы и/или припадки при отсутствии повышения температуры в течение последних 3 месяцев. Количество лимфоцитов CD4 у таких пациентов обычно <50 мкл⁻¹.

ДИАГНОСТИКА. Количество лимфоцитов CD4 обычно <50 мкл⁻¹. На МРТ с контрастированием, как правило, обнаруживается один очаг накопления контраста, однако очагов может быть несколько, иногда они располагаются в форме кольца (*Am J Neuroradiol* 1997; 18:563). Чаще всего очаги располагаются в мозолистом теле, около желудочков или вблизи эпандимы, они часто больше 4 см в диаметре и вызывают эффект объемного воздействия (положительный масс-эффект) (*Neurology* 1997; 48:687). Диагноз устанавливается на основании результатов биопсии головного мозга, положительного результата цитологического исследования СМЖ и, возможно, обнаружения ДНК вируса Эпштейна-Барр в СМЖ. Необходимо провести дифференциальный диагноз прежде всего с токсоплазмозом.

В пользу лимфомы ЦНС служат: 1) типичные изменения на МРТ и КТ (см. выше); 2) отрицательные результаты серологического обследования на *T. gondii* (отсутствие антител к токсоплазме класса IgG); 3) отсутствие клинического улучшения через 1–2 недели после начала эмпирически назначенного лечения против токсоплазмоза; 4) отсутствие лихорадки; 5) при ОЗКТ с таллием наблюдается быстрый захват изотопа опухолью. Исследование СМЖ на ДНК вируса Эпштейна-Барр обладает более чем 94% специфичностью и 50–80% чувствительностью (*Clin Infect Dis* 2002; 34:103; *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:364; *Lancet* 1992; 342:398). Пациентам, у которых не наблюдается клинического улучшения на фоне терапии против токсоплазмоза, для окончательного подтверждения диагноза можно выполнить стереотаксическую биопсию головного мозга (*AIDS* 1995; 9:1243; *Clin Infect Dis* 2002; 34:103). При анализе пяти публикаций о проведении стереотаксической биопсии головного мозга, выполненной в общей сложности 486 больным СПИДом, было обнаружено, что осложнения после ее проведения развиваются у 4% больных (*Clin Infect Dis* 2002; 34:103).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Стандартная схема:** лучевая терапия и кортикостероиды (*J Neuro Sci* 1999; 163:32) или метотрексат (*J Clin Oncol* 2003; 21:1044)
- **Химиотерапия:** можно сочетать с лучевой терапией и кортикостероидами. Как правило, назначается пациентам с высоким количеством лимфоцитов CD4.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение на фоне лучевой терапии в сочетании с кортикостероидами наблюдается у 20–50% больных, но лишь в течение непродолжительного времени, и до эпохи ВААПТ средняя продолжительность жизни с момента появления первых симптомов не превышала 4 месяцев (*Crit Rev Oncol* 1998; 9:199; *Semin Oncol* 1998; 25:492). В клиническом исследовании, в котором применялся метотрексат, улучшение рентгенографической картины наблюдалось у 74% пациентов, при весьма умеренных проявлениях токсичности препарата (*J Clin Oncol* 2002; 31:171).

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (см. стр. 431)

ПАТОГЕНЕЗ: активация JC вируса (который относится к персистирующим) у пациентов с иммунодефицитом.

ЧАСТОТА: 1–2% больных СПИДом (*J Infect Dis* 1999; 180:261).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: нарушение мышления, дефицит полей зрения, гемипарезы, нарушение речи, нарушение координации движений при *отсутствии* лихорадки. Количество лимфоцитов CD4 обычно в пределах 35–100 мкл⁻¹, но у 7–25% пациентов количество лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ (*Clin Infect Dis* 2002; 34:103).

ДИАГНОСТИКА:

- МРТ — неконтрастируемые очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга без признаков перифокального отека.
- Исследование СМЖ методом ПЦР на JC вирус характеризуется 80% чувствительностью и 95% специфичностью (*Clin Infect Dis* 2005; 40:738).

ЛЕЧЕНИЕ. Эффективное лечение пока не найдено. На фоне ВААПТ может наблюдаться и улучшение, и стабилизация, и прогрессирование заболевания (см. стр. 431). В одном исследовании были обнаружены признаки прогрессирования очагов ПМЛ (при выполнении МРТ с контрастом) на фоне применения ВААПТ, возможно, свидетельствующие о развитии воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (*AIDS* 1999; 13:1426). Об эффективности цидофовира получены противоречивые данные (*AIDS* 2002; 16:1791; *J Neurovirol* 2001; 7:364; *J Neurovirol* 2001; 7:374).

ПРОГНОЗ. Медиана продолжительности жизни после появления первых симптомов составляет 1–6 месяцев. Иногда отмечается улучшение состояния после начала ВААПТ, но у некоторых пациентов ПМЛ развивается на фоне ВААПТ (*Clin Infect Dis* 2002; 34:103). Самым важным прогностическим критерием продолжительности жизни является количество лимфоцитов CD4.

Токсоплазмоз (см. стр. 462)

Поражение глаз

ЦМВ РЕТИНИТ (см. стр. 414)

МИКРОАНГИОПАТИЯ. Симптомы ВИЧ-микроангиопатии включают «ватные» экссудаты, кровоизлияния в сетчатку, микроаневризмы. Эти нарушения чаще встречаются при низких количествах лимфоцитов CD4. Однако четкая корреляция не прослеживается и они не требуют лечения. Выраженность микроаневризм, связанных с анемией, часто уменьшается при увеличении гематокрита. Выраженность прочих патологических изменений может уменьшиться на фоне БААПТ.

МИКРОСПОРИДИОЗНЫЙ КЕРАТОКОНЪЮНКТИВИТ. Возбудителем чаще всего служит *Encephalitozoon hellem*; диагностируется офтальмологом по результатам осмотра при помощи щелевой лампы в сочетании с результатами исследования соскобов с конъюнктивы или биоптата конъюнктивы. Лечение включает терапию фумагиллином и БААПТ.

ХОРИОПАТИЯ, ВЫЗЫВАЕМАЯ *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*. Диагностика: желтые или оранжевые преципитаты на задней поверхности сетчатки; лечение: стандартная схема терапии пневмоцистной пневмонии.

ТОКСОПЛАЗМОЗНЫЙ РЕТИНИТ. Диагностируется при обнаружении на сетчатке множественных очагов белого или кремового цвета без кровоизлияний (в отличие от ЦМВ ретинита) и без пигментации (в отличие от токсоплазмозного ретинита у пациентов без иммунодефицита). Применяются схемы лечения токсоплазмоза ЦНС.

СИФИЛИС: см. стр. 464. Формы сифилитического поражения глаз: увеит, неврит зрительного нерва, хориоретинит. Стандартная схема лечения: водный раствор пенициллина G 18–24 млн Ед/сут в/в в течение 10–14 дней.

ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ПРИ ОПОЯСЫВАЮЩЕМ ЛИШАЕ. Предположительный диагноз устанавливается при наличии типичных дерматомных высыпаний в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва. Лечение проводят под контролем офтальмолога. Стандартная схема терапии: ацикловир в/в в дозе 30 мг/кг/сут в течение 10–14 дней, затем ганцикловир внутрь в дозе 1 г 3 раза в сутки.

Поражение слизистой полости рта

Афтозный стоматит (см. стр. 479)

Кандидоз (см. стр. 400)

Гингивит

ВОЗБУДИТЕЛИ: анаэробные бактерии.

СТАДИИ: краевая гингивальная эритема → некротический гингивит → некротический периодонтит → некротический стоматит

Таблица 7.17. Стадии гингивита

Стадии	Локализация	Клиническая картина
Краевая гингивальная эритема	Десна	Безболезненная, ярко красная полоса по краю десны
Некротический гингивит	Десна	Десны болезненные, красные, с изъязвлениями
Некротический периодонтит	Десна и кость	Десны болезненные, красные; зубы расшатываются
Некротический стоматит	Десна, кость и мягкие ткани	Десны болезненные, красные; зубы выпадают

ЛЕЧЕНИЕ:

- **Ежедневный уход за зубами.** Чистить щеткой и зубной нитью ± местные антисептики: полоскание рта «Листерином» в течение 30–60 секунд 2 раза в сутки, «Перидексом» и т.д.
- **Лечение у стоматолога:** санация ротовой полости (выскабливание некротического содержимого десневых карманов).
- **Антибиотики** (некротический стоматит): метронидазол; альтернативные препараты — клиндамицин и амоксициллин/клавуланат.

Инфекция вирусом простого герпеса (см. стр. 422)

Саркома Капоши (см. стр. 510)

Волосатая лейкоплакия полости рта (ВЛПР) (*Clin Infect Dis* 1997; 25:1392)

ПАТОГЕНЕЗ: интенсивная репликация вируса Эпштейна-Барр.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: плотно прилегающий белый или серый налет на боковых поверхностях языка (с одной или с обеих сторон), реже на дорзальной или вентральной поверхностях языка. Поверхность налета шероховатая, «гофрированная».

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с кандидозом (ВЛПР не поддается лечению препаратами группы азолов, и налет не удастся соскоблить, в отличие от кандидоза). Кроме этого, дифференциальный диагноз проводят с плоскоклеточной карциномой и травматической лейкоплакией.

ДИАГНОЗ обычно ставится на основании характерной клинической картины (внешнего вида налетов); иногда рекомендуется выполнять биопсию очагов поражения слизистой, требующих лечения, но при этом плохо поддающихся терапии, однако необходимость в биопсии возникает редко.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ: встречается практически исключительно у ВИЧ-инфицированных, указывает на низкое количество лимфоцитов CD4, служит предвестником наступления стадии СПИДа и исчезает на фоне ВААРТ.

ЛЕЧЕНИЕ (*Clin Infect Dis* 1997; 25:1392): пациенты редко предъявляют жалобы, поэтому и лечение назначается редко. Но иногда пациента все же беспокоит боль или внешний вид данного образования. К методам лечения данной патологии можно отнести:

- **ВААРТ** (метод выбора).
- **Терапия, направленная против вируса Эпштейна-Барр:** ацикловир 800 мг внутрь 5 раз в сутки от 2 до 3 недель, затем по 1,2–2 г в сутки. Эффективны также фамцикловир, валацикловир, фоскарнет, ганцикловир и валганцикловир. Основная проблема заключается в том, что после прекращения приема противовирусных препаратов налеты появляются снова.
- **Другие методы лечения:** подофиллин местно.

Увеличение слюнных желез

ПАТОГЕНЕЗ. Наиболее частая причина увеличения слюнных желез — синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза (СДИЛ). Это патологическое состояние связано с ВИЧ и синдромом Шегрена (*Arthritis Rheum* 2006; 55:466; *Ann Intern Med* 1996; 125:494)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: обычно безболезненное увеличение одной или обеих околоушных слюнных желез, с образованием кист. Железы могут быть болезненны, могут беспокоить пациента только потому, что приводят к косметическому дефекту; может развиваться ксеростомия (*Ear Nose Throat J* 1990; 69:475 475; *Arthritis Rheum* 2006; 55:466).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Прежде всего необходимо провести дифференциальную диагностику между кистой и солидной опухолью, для этого проводят КТ (*Laryngoscope* 1998; 98:772) и/или тонкоигольную аспирацию с последующим бактериологическим и цитологическим исследованием содержимого кист; эта процедура также оказывает лечебный декомпрессионный эффект. Иногда может потребоваться биопсия ткани железы, чтобы исключить опухоль, особенно лимфому. При гистологическом исследовании биоптата обычно обнаруживаются изменения, напоминающие изменения при синдроме Шегрена; характерны тяжелая атипия протоков слюнных желез и очаговая лимфоцитарная инфильтрация, преимущественно лимфоцитами CD8 (*Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1773; *J Oral Pathol Med* 2003; 32:544); у некоторых больных обнаруживается гистологическая картина «неспецифического хронического сиаалоаденита» (*Oral Dis* 2003; 9:55). Из инфекционных возбудителей поражение слюнных желез наиболее часто вызывают микобактерии и цитомегаловирус. В эпоху ВААРТ частота этого осложнения ВИЧ-инфекции существенно снизилась (*Arthritis Rheum* 2006; 55:466).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Тонкоигольная аспирация** для декомпрессии жидкостных кист околоушной железы; для аспирации может потребоваться игла с просветом большего диаметра.
- **Лечение ксеростомии:** жевательная резинка без сахара, искусственная слюна, пилокарпин.

Психические расстройства

Биполярное расстройство (маниакально-депрессивный психоз)

ЧАСТОТА: 9% больных СПИДом, направленных на консультацию психиатра (JAMA 2001; 86:2849)

ДИАГНОСТИКА: маниакальные, депрессивные или смешанные эпизоды. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с наследственными формами МДП и манией, развивающейся на стадии СПИДа (отсутствие семейного анамнеза, отсутствие эпизодов до наступления поздней стадии ВИЧ-инфекции, нарушение когнитивной функции).

ЛЕЧЕНИЕ:

- Мания, развивающаяся на стадии СПИДа: ВААПТ (неотложная помощь)
 - Галоперидол (*Галдол*) 0,5–5 мг 2 раза в сутки.
 - Флуфеназин (*Проликсин*) 0,5–5 мг 2 раза в сутки.
 - Рисперидон (*Риспердал*) 0,5–3 мг 2 раза в сутки.
 - Оланзапин (*Ципрекса*) 5–20 мг на ночь.
- Один из вышеперечисленных препаратов ± литий 300 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы до достижения уровня 0,5–1,0 мЭкв/мл в сыворотке крови или вальпроевая кислота 20 мг/кг с постепенным повышением дозы до достижения уровня 50–100 нг/мл в сыворотке крови.
- **Вспомогательная терапия:** карбамазепин (*Тегретол*), габапентин (*Нейронтин*), ламотриджин (*Ламиктал*).
- Лечение проводится под контролем психиатра.

Делирий

ДИАГНОСТИКА: расстройство сознания, нарушение способности концентрировать и удерживать внимание, когнитивные нарушения, генерализованное расстройство функций головного мозга, острое начало, спутанность сознания или бред.

ЛЕЧЕНИЕ: устранение причины состояния, которое может быть обусловлено инфекционным процессом или воздействием медикаментов.

- **Возбуждение:** нейролептики, такие как галоперидол (*Галдол*) и рисперидон.
- **Возбуждение, представляющее угрозу для окружающих:** нейролептики + небольшие дозы лоразепама для седации.

Психастения

ЧАСТОТА: 20% больных СПИДом, направленных на консультацию психиатра.

ДИАГНОСТИКА: Состояние гнетущей тоски, грусти, безнадежности, часто провоцируемое жизненными обстоятельствами. Таким пациентам часто ошибочно ставят диагноз депрессии. Однако они способны радоваться светлым сторонам жизни, лучше себя чувствуют по утрам, и их состояние не улучшается на фоне приема антидепрессантов.

ЛЕЧЕНИЕ: психотерапия и поддержка.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Улучшение наблюдается при применении психотерапевтических методов; антидепрессанты, как правило, неэффективны.

Реакция горя (естественное снижение настроения, связанное с утратой)

Необходимо скорее психологическое воздействие, нежели фармакологическое (группы поддержки, общение с людьми, пережившими подобную утрату).

Большое депрессивное расстройство

ЧАСТОТА: 20% больных СПИДом, направленных на консультацию психиатра (JAMA 2001; 286:2849).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: подавленное настроение, потеря способности испытывать удовольствие (агедония), анорексия, бессонница по утрам или повышенная сонливость, нарушение концентрации внимания, суицидальные мысли.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с деменцией, делирием, психастенией, интоксикацией или синдромом отмены наркотических препаратов, различными неврологическими заболеваниями.

ЛЕЧЕНИЕ: антидепрессанты (см. таблицу 7.18); следует начинать с небольшой дозы и медленно повышать ее до достижения эффекта («низкий старт и медленный шаг»), уделяя особое внимание побочным эффектам и концентрации препарата в сыворотке крови.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение при применении антидепрессантов наблюдается у 85% больных; излечиваются более 50% больных (*Psychosomatic* 1997; 38:423).

Таблица 7.18. Выбор препаратов для лечения депрессии

Препарат	Преимущества	Недостатки
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	- Относительно безопасны и хорошо переносятся. - По сравнению с трициклическими антидепрессантами вызывают меньше побочных эффектов и меньше взаимодействуют с другими препаратами. - Передозировка не так опасна.	- Побочные эффекты: сексуальные дисфункции; препарат является субстратом и ингибитором системы цитохрома P450 - ИП и НИИОТ повышают концентрацию СИОЗС в сыворотке крови
Трициклические антидепрессанты	- Эффективность сопоставима с эффективностью СИОЗС. - Применяются также для лечения нейропатии, бессонницы и диареи.	- Побочные эффекты связаны с антихолинергическим действием: сухость во рту, нарушение аккомодации, ортостатические реакции. - ИП и НИИОТ повышают концентрацию трициклических антидепрессантов в сыворотке крови. - При передозировке развиваются нарушения сердечного ритма, рефрактерные к терапии.

Обсессивно-компульсивное расстройство

ДИАГНОСТИКА: периодическое возникновение навязчивых идей (пациент сам считает эти идеи абсурдными и старается им сопротивляться) и/или патологических влечений (действий, совершаемых под влиянием навязчивых идей для снижения уровня тревоги).

ЛЕЧЕНИЕ: направить на консультацию психиатра.

Панические атаки

ДИАГНОСТИКА: периодические приступы тревоги, сопровождающиеся сильным ощущением страха и соматическими симптомами активации симпатической системы; продолжительность приступов менее часа.

ЛЕЧЕНИЕ: СИОЗС и направление на консультацию психиатра.

Расстройства сна

Ко всем препаратам от бессонницы, разрешенным к применению FDA, могут развиваться психологическая и физическая зависимость. Необходимо установить причину бессонницы (большое депрессивное расстройство, мания, зависимость от психоактивных веществ, психастения) и назначить соответствующее лечение. При бессоннице, обусловленной стрессовой ситуацией (ожидание операции, переживание утраты и пр.), можно назначить седативные или снотворные препараты (не более недели) или тразодон 25–150 мг на ночь до 4 недель.

Психические нарушения, связанные с употреблением психоактивных веществ

ДИАГНОСТИКА: основана на факте употребления пациентом различных препаратов, несмотря на явные негативные последствия. Зависимость характеризуется постоянным употреблением вещества или постоянным стремлением к употреблению вещества, синдромом отмены, формированием толерантности и физической зависимости.

Таблица 7.19. Детоксификация

Препарат	Лечение
Седативные, снотворные, алкоголь, бензодиазепины и барбитураты	Бензодиазепины длительного действия: хлордиазепоксид (<i>Либриум</i>), диазепам (<i>Валиум</i>).
Алпразолам (<i>Ксанакс</i>)	Заменить на клоназепам и постепенно снижать дозу.
Кокаин	Часты попытки суицида; может потребоваться кратковременная госпитализация.
Опиаты	Клонидин при нарушениях со стороны вегетативной нервной системы. Бупренорфин или метадон с постепенным снижением дозы; дицикломин при расстройстве ЖКТ.

Заболевания органов дыхания

Пневмония

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: кашель, одышка, лихорадка ± отхождение мокроты.

ПАТОГЕНЕЗ. Единственное крупное проспективное клиническое исследование заболеваний легких у ВИЧ-инфицированных было прекращено до появления ВААРТ — в 1995 году (*Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155:72). За трехлетний период наблюдения (1992–1995) был выявлен 521 случай легочных инфекций: пневмоцистная пневмония — 45%, пневмонии, вызванные распространенными бактериями — 42%, туберкулез — 5%, ЦМВ — 4%, легочный аспергиллез — 2% и криптококкоз — 1%. Риск развития бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных был выше в 7,8 раза по сравнению с населением в целом (*Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1523). Впоследствии было проведено похожее исследование, в ходе которого были обработаны данные наблюдения за период с 1993 по 2000 год за 885 ВИЧ-инфицированными женщинами, включенными в когортное эпидемиологическое исследование HER (HIV Epidemiologic Research). Заболеваемость бактериальной пневмонией среди этих женщин составила 8,5 случаев на 100 пациенто-лет, что в 10 раз выше, чем в подобранной по возрасту контрольной группе (*Clin Infect Dis* 2006; 43:90). Среди женщин с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹, частота случаев бактериальной пневмонии составила 17,9 на 100 пациенто-лет. Заболеваемость пневмониями была значительно ниже среди женщин с высокими количествами лимфоцитов CD4, женщин, получавших профилактику ТМП-СМК, и женщин, не получавших ВААРТ. Всего было зарегистрировано 195 случаев пневмонии; смертность от пневмонии составила 8%. Наиболее частыми возбудителями пневмонии были *S. pneumoniae* (43 случая) и *S. aureus* (22 случая). При обследовании ВИЧ-инфицированного пациента по поводу пневмонии крайне важно учитывать следующие обстоятельства:

- **Стадию ВИЧ-инфекции**, на основании количества лимфоцитов CD4 (см. таблицу 7.21, стр. 538).
- **Темп прогрессирования заболевания:** для бактериальных пневмоний (вызванных пиогенными бактериями) и гриппа характерно острое начало с быстрым прогрессированием симптомов. Пневмоцистная пневмония у ВИЧ-инфицированных пациентов прогрессирует медленно (до развития выраженной клинической картины проходит в среднем 3 недели).
- **Рентгенологические данные:** отсутствие изменений на рентгенограмме легких обычно позволяет исключить диагноз пневмонии, однако у 10–20% больных пневмоцистной пневмонией на обычной рентгенограмме грудной клетки патологические изменения не обнаруживаются (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:39), в этих случаях инфильтраты можно выявить только с помощью КТ высокого разрешения (*Am J Radiol* 1997; 169:967). Реже отсутствие изменений на рентгенограммах наблюдается при туберкулезе, других микобактериальных инфекциях и криптококкозе (см. таблицу 7.19). Увеличение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное на рентгенограмме грудной клетки или на снимках КТ, может быть признаком туберкулеза, лимфомы, саркомы Капоши или атипичной микобактериальной инфекции (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:318).

- **Потребление инъекционных наркотиков:** у ПИН чаще развиваются пневмококковая пневмония, стафилококковый эндокардит (вызванный *S. aureus*) с септической эмболией сосудов легких, туберкулез и аспирационная пневмония.
- **Профилактика:** ТМП-СМК (см. схему 7.3 на стр. 539) эффективно снижает вероятность возникновения ПП, бактериальных пневмоний, вызываемых *S. pneumoniae*, *Legionella*, *H. influenzae*, *S. aureus*. Противогриппозная вакцина, по-видимому, снижает риск гриппа (*Arch Intern Med* 2001; 161:441). Вакцинация *Пневмоваксом* дает разные результаты (*BMJ* 2002; 325:292). Химиопрофилактика изониазидом существенно снижает риск развития туберкулеза.
- **Бактериальные пневмонии.** Наиболее часто пневмонию вызывают (в порядке убывания частоты) *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* и *S. aureus* (*Clin Infect Dis* 2006;43:90; *Clin Infect Dis* 1996; 23:107; *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1309; *N Engl J Med* 1995; 333:845; *J Infect Dis* 2001; 184:268; *AIDS* 2002; 16:2361; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:823; *AIDS* 2003; 17:2109). На фоне ВИЧ-инфекции риск развития пневмококковой бактериемии возрастает в 150–300 раз. Пневмонии обычно вызывают некапсулированные штаммы *H. influenzae* (*JAMA* 1992; 268:3350). *P. aeruginosa* вызывает пневмонии у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, часто сопровождается бактериемией и характеризуется рецидивирующим течением (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:823).
- **Атипичные пневмонии:** у ВИЧ-инфицированных пациентов относительно редко развиваются пневмонии, вызванные *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella* (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:720; *N Engl J Med* 1997; 337:682; *N Engl J Med* 1995; 333:845; *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152:1309; *Clin Infect Dis* 1996; 23:107; *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162:2063; *Clin Infect Dis* 2004;40[suppl 3]:S150).

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- **Исследование спонтанно отделяемой мокроты.** Диагностическая ценность неочевидна, в частности, ввиду несовершенства методик сбора и транспортировки образцов мокроты и приготовления мазков.
- **Исследование спонтанно отделяемой мокроты на *M. tuberculosis*.** Трехкратное исследование мокроты на кислотоустойчивые бактерии позволяет диагностировать туберкулез в 50–60% случаев; ПЦР дает положительный результат в 75–85% случаев (*Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164:2020).
- **Исследование индуцированной мокроты.** Рекомендуются в качестве альтернативы пациентам, у которых количество спонтанно отделяемой мокроты недостаточно для проведения исследования на кислотоустойчивые бактерии, и в качестве альтернативы исследованию смывов из бронхов, получаемых при бронхоскопии, для диагностики пневмоцистной пневмонии. Исследования мазков индуцированной и спонтанно отделяемой мокроты на туберкулезные бактерии характеризуются практически одинаковой чувствительностью. Чувствительность исследования мазков индуцированной мокроты на пневмоцисты составляет 56% (*Eur Resp J* 2002; 20:982).
- **Бронхоальвеолярный лаваж (бронхоскопия).** Позволяет установить диагноз пневмоцистной пневмонии в 95% случаев; эта методика по диагностической ценности приближается к открытой биопсии легких (*JAMA* 2001; 286:2450). В отношении обнаружения *M. tuberculosis* диаг-

ностическая ценность исследования бронхоальвеолярных смывов и исследования спонтанно отделяемой мокроты практически одинакова (см. стр. 440). Что касается других возбудителей бактериальных пневмоний, исследование бронхоальвеолярных смывов не имеет преимуществ перед исследованием спонтанно отделяемой мокроты, за исключением возможности количественной оценки микробной обсеменности.

- **Прочие диагностические методики.** При атипичном течении легочной инфекции или отсутствии ответа на терапию можно провести анализы на наличие легионеллезного антигена в моче, антигена *H. capsulatum* в сыворотке крови и моче, криптококкового антигена в сыворотке крови, а также компьютерную томографию и бронхоскопию с биопсией.

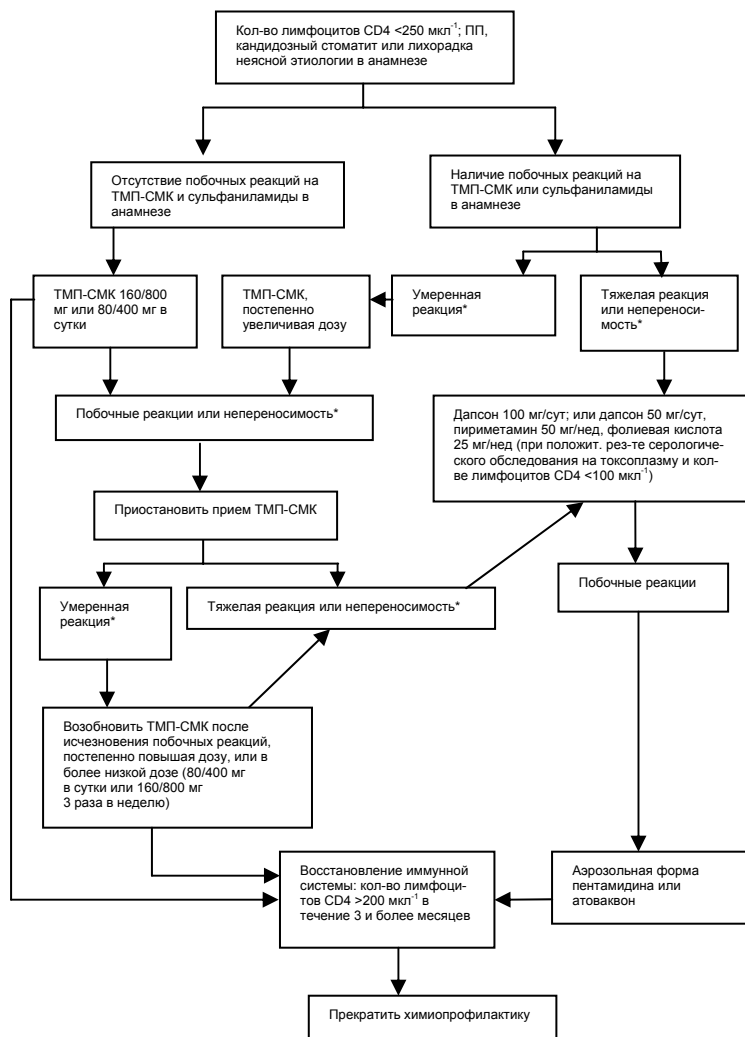
Таблица 7.20. Предположения об этиологии пневмонии по характеру изменений на рентгенограмме легких

Изменения	Характерно для	Не характерно для
Затенение	пиогенных бактерий, саркомы Капоши, криптококкоза	<i>Nocardia</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>Legionella</i> , <i>B. bronchiseptica</i>
Ретикулонодулярные инфильтраты	<i>P. jiroveci</i> , <i>M. tuberculosis</i> , гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза	саркомы Капоши, токсоплазмоза, ЦМВ, лейшманиоза, лимфоидного интерстициального пневмонита
Узелки	<i>M. tuberculosis</i> , криптококкоза	саркомы Капоши, <i>Nocardia</i>
Каверны	<i>M. tuberculosis</i> , <i>S. aureus</i> (ПИН), <i>Nocardia</i> , <i>P. aeruginosa</i> , криптококкоза, кокцидиоидомикоза, гистоплазмоза, аспергиллеза, анаэробной инфекции	<i>M. kansasii</i> , МАК-инфекции, <i>Legionella</i> , <i>P. jiroveci</i> , лимфомы, <i>Klebsiella</i> , <i>Rhodococcus equi</i>
Увеличение прикорневых лимфоузлов	<i>M. tuberculosis</i> , гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, лимфомы, саркомы Капоши	<i>M. kansasii</i> , МАК-инфекции
Плевральный выпот	пиогенных бактерий, саркомы Капоши, <i>M. tuberculosis</i> , застойной сердечной недостаточности, гипотальбуемии	криптококкоза, МАК-инфекции, гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, аспергиллеза, анаэробной инфекции, <i>Nocardia</i> , лимфомы, токсоплазмоза, первичной экссудативной лимфомы

Таблица 7.21. Наиболее часто встречающиеся возбудители пневмоний в зависимости от количества лимфоцитов CD4

Количество лимфоцитов CD4 >200 мкл ⁻¹	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. aureus</i> (у ПИН), вирус гриппа.
Количество лимфоцитов CD4 50–200 мкл ⁻¹	Вышеперечисленные + <i>P. jiroveci</i> , криптококкоз, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, <i>Nocardia</i> , <i>M. kansasii</i> , саркома Капоши
Количество лимфоцитов CD4 <50 мкл ⁻¹	Вышеперечисленные + <i>P. aeruginosa</i> , <i>Aspergillus</i> , МАК-инфекция, ЦМВ

Схема 7.3. Профилактика пневмоцистной пневмонии



* **Тяжелая побочная реакция:** крапивница, отек Квинке, синдром Стивенса–Джонсона или лихорадка. **Непереносимость:** расстройство ЖКТ, кожная сыпь, сопровождающаяся зудом. **Умеренная реакция:** пациент может принимать препарат при проведении интенсивной симптоматической терапии и/или в более низкой дозе.

Курение: рекомендации по избавлению от никотиновой зависимости

(Приведено с изменениями из руководства Института СПИДа штата Нью-Йорк «Избавление от никотиновой зависимости ВИЧ-инфицированных пациентов», июнь 2005 г., <http://www.hivguidelines.org/Public/GuideLine.aspx?guideLineID=53>).

По оценкам, более 50% ВИЧ-инфицированных и более 75% наркозависимых являются курильщиками (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 13:374–383; *Clin Infect Dis* 2000; 31:808–812; *J Subst Abuse Treat* 1993; 10:181–187). Болезни, связанные с табакокурением, служат ведущей причиной смертности пациентов, в прошлом лечившихся от алкоголизма или от другой зависимости (не к никотину) (*JAMA* 1996; 275:1097–1103), и представляют опасность для ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых, в частности, повышается риск возникновения ВИЧ-ассоциированных легочных инфекций, поражения слизистой рта и глотки (*Addict Biol* 2003; 8:39–43; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:236–242), а также повышается заболеваемость злокачественными опухолями, входящими и не входящими в диагностические критерии СПИДа (*J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1406–1414). Курение также является фактором риска атеросклероза и повышает вероятность возникновения острых сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получающих ИП (*Clin Cardiol* 2001; 24:690–694). Поэтому отказ от курения приносит огромную пользу любому человеку, но особенно ВИЧ-инфицированному.

Таблица 7.22. Отказ от курения (из Руководства по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным, составленного Институтом СПИДа штата Нью-Йорк, с изменениями)

Препарат	Схема приема	Продолжительность	Побочные эффекты	Дополнительные сведения
Неникотинная медикаментозная терапия				
Бупропион (Беллбутрин SR, Зибан)	150 мг/сут в течение трех дней, затем 150 мг 2 раза в сутки	От 7–12 недель до 6 месяцев (для профилактики абстинентного синдрома)	Бессонница, сухость во рту, повышенная возбудимость	Начинают прием за неделю до полного отказа от курения; препарат легко принимать
Нортриптилин	75–100 мг/сут	12 недель	Седативный эффект, сухость во рту, головокружения	Начинают прием за 10–28 дней до полного отказа от курения в дозе 25 мг/сут; дозу препарата постепенно повышают с учетом переносимости препарата
Клонидин	0,1–0,3 мг 2 раза в сутки	3–10 недель	Сухость во рту, седативный эффект, головокружения	Побочные эффекты развиваются часто
Заместительная терапия никотином				
Никотиновые пластыри (Никодерм, Никотрол)	Пластыри, содержащие 7, 14 или 21 мг никотина, на 24 часа или 15 мг на 16 часов в сутки	8 недель	Бессонница, раздражение кожи	Начинают с пластыря, содержащего 21 мг никотина (1 пластырь на 24 часа в сутки в течение 4 недель). Продается без рецепта. Пластырь обеспечивает постоянную дозу никотина, однако пациент не может подобрать себе индивидуальную дозу.
Жевательная резинка с никотином (жевательная резинка Никоретте)	2 мг, если пациент выкуривал <25 сигарет в сутки 4 мг, если пациент выкуривал >25 сигарет в сутки	8–12 недель	Повреждение зубов, диспепсия	Продается без рецепта. Пациент может подобрать себе необходимую дозу; пациент должен правильно жевать резинку
Леденцы с никотином	2 мг, если пациент выкуривал <25 сигарет в сутки 4 мг, если пациент выкуривал >25 сигарет в сутки	3–6 мес	Головная боль, тошнота, кашель	1 леденец каждые 1–2 часа в течение 6 недель, затем каждые 2–4 часа в течение 3 недель, затем каждые 4–8 часов в течение 3 недель, затем по мере необходимости
Никотрол (ингалятор)	6–16 картриджей в сутки (в каждом картридже 4 мг никотина)	3–6 мес	Раздражение слизистой рта, кашель	Доза регулируется пациентом; необходимость частого использования
Назальный спрей (Никотрол NS)	1–2 дозы/час (0,5 дозы в каждую ноздрю)	3–6 мес	Раздражение слизистой носа, кашель	Доза регулируется пациентом; быстрое высвобождение большой дозы никотина

Заболевания почек

(см. Ann Intern Med 2003; 139:214; клинические стандарты IDSA/CDC, Clin Infect Dis 2005; 40:1559; Clin Infect Dis 2006; 42:1488)

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ: ВИЧ-АН, мембранозная нефропатия, мембранопролиферативный гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, гипертензивная нефропатия и IgA-нефропатия.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Рекомендации по проведению стандартного диагностического обследования (Clin Infect Dis 2005; 40:1559)
 - Общий анализ мочи и вычисление показателя функции почек
 - Ежегодное скрининговое обследование проводят пациентам из групп высокого риска (афроамериканцы, количество CD4 лимфоцитов $<200 \text{ мкл}^{-1}$ или РНК ВИЧ >4000 копий/мл) и пациентам с заболеваниями, приводящими к патологии почек (сахарный диабет, артериальная гипертензия, вирусный гепатит С)
 - При обнаружении протеинурии $>1+$ (при помощи тест-полоски) или при вычисленном по формуле MDRD значении СКФ $<60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ — направить к нефрологу
 - Хроническое заболевание почек — заболевание почек длительно — более трех месяцев.

Таблица 7.23. Стадии хронического заболевания почек (классификация Национального нефрологического фонда)

Стадия	Описание	СКФ
1	Нормальная СКФ	>90
2	Небольшое ↓ СКФ	60–89
3	Умеренное ↓ СКФ	30–59
4	Выраженное ↓ СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	<15

- Формулы Кокрофта-Голта для вычисления клиренса креатинина:

Мужчины

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

Женщины

$$\frac{\text{Масса (кг)} \times (140 - \text{возраст в годах})}{72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}} \times 0,85$$

- Хроническое заболевание почек: провести ультразвуковое обследование для обнаружения камней в почках и оценки размеров почек
Уменьшенный размер почек: $<9 \text{ см}$ — часто тяжелое заболевание почек
Увеличенный размер почек: ВИЧ-АН (неспецифический признак)

- Другие виды исследований: анализы на ВГВ и ВГС, уровень комплемента, антиядерные антитела, криоглобулины, уровни иммуноглобулинов, уровень глюкозы крови, электрофорез сыворотки крови и мочи.
- **Диализ:** прогноз для получающих ВААПТ пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе такой же, как и для не инфицированных ВИЧ пациентов (*J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1889; *Am J Kidney Dis* 2000; 36:574).
- **Трансплантация почки.** Было проведено сравнение данных 38 ВИЧ-инфицированных пациентов и 38 не инфицированных ВИЧ пациентов, которым была проведена трансплантация почки. Данные были получены из регистра Объединенной сети донорства органов (United Network for Organ Sharing) за 1997–2004 г. При сравнении данных было обнаружено, что в группе ВИЧ-инфицированных была выше доля пациентов с функционирующими трансплантатами через 5 лет после трансплантации (76% против 65%) и выше показатель пятилетней выживаемости (91% против 87%; *Transplantation* 2006; 81:1658). К трансплантации почки обычно допускались ВИЧ-инфицированные, у которых вирусная нагрузка по результатам ежемесячных измерений в течение трех месяцев подряд была ниже порога определения, а количество лимфоцитов CD4 превышало 200 мкл⁻¹ (*Transplantation* 2003; 76:370).
- **Острая почечная недостаточность (ОПН).** По данным литературы, заболеваемость ОПН составляет 6 случаев на 100 пациенто-лет (*Kidney Int* 2005; 67:1526). Наиболее частыми причинами ОПН у ВИЧ-инфицированных являются ВИЧ-АН, ТТП, криоглобулинемия как осложнение вирусного гепатита С, нефротоксическое действие лекарственных препаратов (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1488). Риск развития ОПН повышают диабет, хроническое заболевание почек или печени и гепатит (*AIDS* 2006; 20:561). Из лекарственных препаратов ОПН у ВИЧ-инфицированных чаще всего вызывают аминогликозиды, амфотерицин, цидофовир, фоскарнет, пентамидин, ТМП-СМК и высокие дозы ацикловира. Из антиретровирусных препаратов причиной ОПН могут служить индинавир, вызывающий кристаллургию (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:135) и тенофовир, вызывающий острый некроз почечных канальцев (*Clin Infect Dis* 2006; 42:283). Информацию о препаратах см. в главе 5.
- **Нефротоксические препараты:** см. стр. 545.

Сочетанная инфекция вирусом гепатита С (см. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1566)

ПАТОГЕНЕЗ: смешанная криоглобулинемия.

СИМПТОМЫ: пальпируемая пурпура, снижение уровня комплемента и нарушение функции почек с гематурией и протеинурией; может развиваться острая почечная недостаточность и (или) нефротический синдром.

ДИАГНОСТИКА: 1) обнаружение вируса гепатита С (положительный результат иммуноферментного анализа + обнаружение РНК ВГС); 2) поражение почек с гематурией и протеинурией, выраженность которых может соответствовать диагностическим критериям нефротического синдрома; 3) снижение уровня комплемента; 4) обнаружение в почечном биоптате иммунных комплексов, содержащих антигены ВГС; 5) циркулирующие криоглобулины в крови ± биопсия элементов кожной сыпи.

ЛЕЧЕНИЕ. Метод выбора: комбинация пегилированного интерферона с рибавирином (см. стр. 497), но рибавирин не рекомендуется применять при клиренсе креатинина <50 мл/мин, поскольку в этом случае резко повышается риск побочных эффектов (например, развития гемолитической анемии). Некоторые специалисты рекомендуют применять в остром периоде заболевания кортикостероиды и плазмаферез. При прогрессировании почечной недостаточности и (или) протеинурии нефротического характера некоторые специалисты рекомендуют терапию циклофосфамидом или ритуксимабом (*Kidney Int* 2006; 69:436).

Героиновая нефропатия (*Clin Infect Dis* 2005; 40:1559)

ПАТОГЕНЕЗ: неизвестен, по всей видимости, обусловлен токсичным действием на эпителиальные клетки клубочков (*Am J Kidney Dis* 1995; 25:689).

ЧАСТОТА неизвестна, но снижается по мере повышения чистоты потребляемого героина. Частота выше среди афроамериканцев; в одном из исследований, включавшем 98 пациентов, на долю афроамериканцев пришлось 94% всех случаев почечной недостаточности (*JAMA* 1983; 250:2935).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с ВИЧ-ассоциированной нефропатией. Для героиновой нефропатии характерны: 1) гипертензия, 2) почки небольших размеров (УЗИ), 3) терминальная стадия почечной недостаточности наступает позже (через 20–40 месяцев и 1–4 месяца соответственно), 4) менее выраженная протеинурия, 5) другие патогистологические изменения в биоптате почки (*Semin Nephrol* 2003; 23:117).

ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ-АН)

ПАТОГЕНЕЗ неизвестен; по всей видимости, обусловлен поражением ВИЧ эндотелиальных и мезангиальных клеток клубочков (*N Engl J Med* 2001; 344:1979; *Nat Med* 2002; 8:522).

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. Анализ данных 3976 ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в Балтиморе, показал, что заболеваемость ВИЧ-АН составляет 0,8/1000 пациенто-лет. Факторы риска включают принадлежность к афроамериканской этнической группе (относительный риск = 7,8), стадию СПИДа (5,0) и уровень вирусной нагрузки >100 000 копий/мл (2,0). Также к факторам риска относятся принадлежность к мужскому полу, наличие заболеваний почек у ближайших родственников (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1488; *Am J Kidney Dis* 1999; 34:254; *Am J Kidney Dis* 2000; 35:884) и потребление инъекционных наркотиков (*Kidney Int* 1987; 31:1678; *Kidney Int* 1990; 37:1325; *N Engl J Med* 1987; 316:1062). По результатам одного исследования был сделан вывод о том, что ВААП предупреждает развитие ВИЧ-АН, поскольку на фоне ВААП наблюдалось снижение заболеваемости ВИЧ-АН на 60% (*AIDS* 2004; 18:541).

ДИАГНОСТИКА. Обнаружение протеинурии при первичном обследовании служит чувствительным прогностическим фактором хронического заболевания почек (*Clin Nephrol* 2004; 61:1; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:2003). У большинства пациентов с ВИЧ-АН выявляется нефротический синдром с протеинурией >3 г/сут, отсутствуют периферические отеки несмотря на гипоальбуминемию, нормальное артериальное давление; при ультразвуковом исследовании обнаруживаются большие почки с повышенной эхогенностью паренхимы. Почечная недостаточность быстро прогрессирует — терминальная стадия наступает уже через 1–4 месяца (*Kidney Int* 1995; 48:311; *Am J Roentgenol* 1998; 171:713; *N Engl J Med* 1987; 316:1062; *Semin Dial* 2003; 16:233). В биопате почечной ткани обнаруживаются признаки очагового сегментарного гломерулосклероза с повреждением канальцев и интерстициальной ткани. Рекомендация о проведении биопсии почек для диагностики ВИЧ-АН содержится в обзоре Национальных институтов здоровья (NIH), посвященном заболеваниям почек при ВИЧ-инфекции (*Ann Intern Med* 2003; 139:214). Анализ данных 55 ВИЧ-инфицированных пациентов с протеинурией более 3 г/сут, которым была выполнена биопсия почки, показал, что только у 29 пациентов (53%) была ВИЧ-АН, что свидетельствовало о необходимости проведения биопсии (*Am J Med* 2006; 118:1288).

ЛЕЧЕНИЕ

- **ВААП:** Все пациенты должны получать ВААП. Предварительные данные, основанные на результатах биопсии почек, свидетельствуют об эффективности ВААП (*Lancet* 1998; 352:783; *Clin Nephrol* 2002; 57:335; *N Engl J Med* 2001; 344:1979). Результаты некоторых исследований показывают резкое улучшение функции почек на фоне ВААП (*N Engl J Med* 2001; 344:1971), однако оно может быть лишь временным (*AIDS Patient Care STD* 2000; 14:657).
- **Диализ** (*Am J Kidney Dis* 1997; 29:549)
- **Ингибиторы АПФ:** терапия каптоприлом в дозе 6,25–25 мг внутрь 3 раза в сутки и другими ингибиторами АПФ дает хорошие результаты и должна применяться у пациентов с неудовлетворительным ответом на ВААП (*Kidney Int* 2003; 64:1462; *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1140; *Am J Kidney Dis* 1996; 28:202).

- **Кортикостероиды:** 60 мг/сут в течение 2–11 недель, затем дозу снижают в течение 2–26 недель. Лечебный эффект от применения кортикостероидов, оцениваемый по степени улучшения функции почек и уменьшению протеинурии, бывает разным (*Am J Med* 1994; 97:145; *Kidney Int* 2000; 58:1253; *Semin Nephrol* 1998; 18:446). Считается, что данных, свидетельствующих о целесообразности применения кортикостероидов, пока недостаточно (*Clin Nephrol* 2002; 57:336).
- **Трансплантация почек:** в группе из 23 получающих ВААП пациентов с неопределимой вирусной нагрузкой и количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ приживление трансплантата произошло у 87% больных (*Kidney Int* 2003; 63:1618).

ВИЧ-ассоциированные иммуноопосредованные гломерулонефриты

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ: к иммунокомплексным гломерулонефритам относятся постинфекционный гломерулонефрит, мембрanoзнь нефрит, IgA-нефрит, фибриллярный гломерулонефрит, иммунотактоидная гломерулопатия и мембранопротиферативный гломерулонефрит (*Ann Intern Med* 2003; 139:214; *Kidney Int* 2005; 67:1381; *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:11; *Clin Infect Dis* 2006; 42:1488).

ЧАСТОТА. По оценкам, развиваются у 15–80% ВИЧ-инфицированных (*Clin Infect Dis* 2006; 42:1488). В отличие от ВИЧ-АН, у лиц африканского происхождения нет предрасположенности к этим заболеваниям.

ЛЕЧЕНИЕ: ВААП, ингибиторы АПФ и (или) кортикостероиды (*Clin Nephrol* 2003; 60:187; *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2796).

Нефротоксические препараты

- К часто применяющимся нефротоксическим препаратам относятся аминогликозиды, амфотерицин В, цидофовир, фоскарнет, пентамидин, ТМП-СМК, ацикловир (в/в в высоких дозах), НПВС.
- Индинавир вызывает как нефролитиаз, так и лекарственную нефропатию (почечную недостаточность вследствие кристаллурии) (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:135). В анализе мочи обнаруживается стерильная пиурия.
- Тенофовир не оказывал токсическое действие на почки в клинических исследованиях с участием ранее не получавших АРТ пациентов, однако описание отдельных клинических случаев и результаты когортных исследований указывают на умеренное снижение функции почек на фоне приема тенофовира, особенно у пациентов с исходно нарушенной функцией почек и (или) симптоматической ВИЧ-инфекцией (*Clin Infect Dis* 2005; 40:1194). По-видимому, снижение функции почек не прогрессирует. Также сообщалось о развитии дисфункции проксимальных почечных канальцев (синдром Фанкони), которая, возможно, представляет собой индивидуальную реакцию на препарат. Функцию почек следует регулярно оценивать при помощи формул Кокрофта-Голта или MDRD (см. стр. 368).

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. стр. 505)

Сокращения названий лекарственных препаратов

/r	— ритонавир <400 мг/сут	3TC	— ламивудин
ABC	— абакавир	APV	— ампренавир
ATV	— атазанавир	AZT, ZDV	— зидовудин
D4T	— ставудин	DDC	— зальцитабин
DDI	— диданозин	DLV	— делавердин
DRV	— дарунавир	EFV	— эфавиренз
ENF, T-20	— энфувиртид	EMB	— этамбутол
FPV	— фосампренавир	FTC	— эмтрицитабин
IDV	— индинавир	INH	— изониазид
LPV/R	— лопинавир/ритонавир	NFV	— нелфинавир
NVP	— невирапин	RBT	— рифабутин
PZA	— пиразинамид	RIF	— рифампицин
RTV	— ритонавир	SQV	— саквинавир
TDF	— тенофовир дизопроксила фумарат	TPV	— типранавир
Г-КСФ	— филграстим	ИП	— ингибиторы протеазы
НИОТ	— нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	ННИОТ	— ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства	ОК	— оральные контрацептивы
ПАСК	— пара-аминосалициловая кислота	СИОЗС	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ТМП-СМК	— триметоприм- сульфаметоксазол	ЭПО	— эритропоэтин

Прочие сокращения

ACTG	— AIDS Clinical Trial Group (U.S.)	— Группа, проводящая клинические испытания в области лечения СПИДа (США)
AETC	— AIDS Education Training Center (U.S.)	— Центр просвещения и обучения по вопросам СПИДа (США)
ASCUS	— Atypical squamous cells of undetermined significance	— Атипичные клетки плоского эпителия неопределенной значимости
AUC	— Area under the curve	— Площадь под кривой «концентрация-время»
CDC	— Center(s) for Disease Control and Prevention (U.S.)	— Центр(ы) контроля и профилактики заболеваний (США)
CROI	— Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections	— Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям
DHHS	— Department of Health and Human Services	— Министерство здравоохранения и социальных служб (США)
DOT	— Directly observed therapy	— Терапия под медицинским контролем
EC	— Enteric Coated	— Кишечнорастворимая оболочка
ER	— Extended release	— Замедленное высвобождение активного вещества
FDA	— Food and Drug Administration (U.S.)	— Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США)
FTA-ABS	— Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption	— Реакция абсорбции флюоресцирующих антител к трепонемам
HBIG	— Hepatitis B immune globulin	— Иммуноглобулин, обогащенный антителами к вирусу гепатита В
HCFA	— Health Care Financing Administration (U.S.)	— Управление по финансированию здравоохранения (США)
HSIL	— High-grade squamous intraepithelial lesion	— Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени тяжести
HTLV-1	— Human T-cell leukemia virus 1	— Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа (вирус Т-клеточной лейкемии человека 1-го типа)
HTLV-2	— Human T-cell leukemia virus 2	— Т-лимфотропный вирус человека 2-го типа (вирус Т-клеточной лейкемии человека 2-го типа)
IAS	— International AIDS Society	— Международное общество борьбы со СПИДом

IAS-USA	— International AIDS Society-USA	— Американское отделение Международного общества борьбы со СПИДом
IC₅₀	— Inhibitory concentration 50%	— Концентрация препарата, которая подавляет репликацию вируса на 50%
IDSA	— Infectious Diseases Society of America	— Американское общество инфекционистов
IOM	— Institute of Medicine (U.S.)	— Институт медицины (США)
ICAAC	— Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy	— Междисциплинарная конференция по антимикробным препаратам и химиотерапии
LSIL	— Low-grade squamous intraepithelial lesion	— Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени тяжести
MACS	— Multicenter AIDS Cohort Study	— Многоцентровое когортное исследование СПИДа
MCV	— Mean cell volume	— Средний объем эритроцитов
MDRD	— Modification of Diet in Renal Disease	— Формула для расчета скорости клубочковой фильтрации, разработанная в исследовании «Модификация диеты при патологии почек»
MDRTB	— Multidrug-resistant tuberculosis	— Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
Medicare	—	— Государственная программа медицинского страхования США
MRSA	— Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	— Резистентные к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	— Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	— Чувствительные к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i>
NASBA	— Nucleic acid sequence-based amplification	— Изотермальная реакция транскрипционно опосредованной амплификации последовательностей нуклеиновой кислоты
NCEP	— National Cholesterol Education Program (U.S.)	— Национальная просветительская программа по борьбе с гиперхолестеринемией (США)
NCI	— National Cancer Institute (U.S.)	— Национальный онкологический институт (США)
NHLBI	— National Heart, Lung, and Blood Institute	— Национальный институт сердца, легких и крови
NIAID	— National Institute of Allergy and Infectious Diseases (U.S.)	— Национальный институт аллергии и инфекционных болезней (США)

NIH	— National Institute of Health (U.S.)	— Национальный институт здоровья (США)
NS	— Nasal spray	— Назальный спрей
PACTG	— Pediatric AIDS Clinical Trial Group (U.S.)	— Группа, проводящая клинические исследования в области лечения СПИДа у беременных и детей (США)
PHS	— Public Health Services (U.S.)	— Государственная служба здравоохранения (США)
RPR	— Rapid Plasma Reagin	— Экспресс-тест для выявления неспецифических реактивных антител в плазме (к кардиолипину-вому антигену)
SR	— Slow release	— Медленное высвобождение; препараты пролонгированного действия
STEPS	— Systems for Thalidomide Education and Prescribing Safety	— Просветительская программа о талидомиде и соблюдении мер безопасности при его назначении
UNAIDS	— Joint United Nations Programme on HIV/AIDS	— Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС)
VDRL	— Venereal Disease Research Laboratory	— Тест для выявления неспецифических реактивных антител к кардиолипину-вому антигену
VZIG	— Varicella-zoster immune globulin	— Иммуноглобулин, обогащенный антителами к вирусу varicella-zoster
XDRTB	— Extensively drug-resistant tuberculosis	— Чрезвычайно устойчивый туберкулез
XR	— Extended release	— Замедленное высвобождение; препараты пролонгированного действия

A-aDO₂	—	альвеолярно-артериальная разница по кислороду
Al³⁺	—	ионы алюминия
As-treated analysis	—	анализ лечебного эффекта — анализ данных только тех участников исследования, которые на момент регистрации результатов выполняли протокол исследования
Ca²⁺	—	ионы кальция
Cl-	—	ионы хлора
HBcAg	—	антиген нуклеокапсида вируса гепатита В
HBeAg	—	антиген, отражающий активность ДНК-полимеразы вируса
HBsAg	—	поверхностный антиген вируса гепатита В
IgA	—	иммуноглобулины класса А
IgE	—	иммуноглобулины класса Е
IgG	—	иммуноглобулины класса G
IgM	—	иммуноглобулины класса М
ITT (intent-to treat) analysis	—	анализ полной выборки в зависимости от исходно назначенного лечения (т.е. исходя из предположения, что все больные получили назначенное лечение) — подход, при котором данные обо всех участниках исследования анализируются в соответствии с тем, к какой группе они были отнесены первоначально, независимо от дальнейшего выполнения протокола исследования
K⁺	—	ионы калия
KOH	—	гидроксид калия
Mg²⁺	—	ионы магния
Na⁺	—	ионы натрия

АД	— артериальное давление
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АМК	— азот мочевины крови
АНК	— амплификация нуклеиновых кислот
АПФ	— ангиотензин-превращающий фермент
АРВ	— антиретровирусный
АРТ	— антиретровирусная терапия
АСТ	— аспартатаминотрансфераза
АТН	— антиретровирусная токсическая нейропатия
БАЛ	— бронхоальвеолярный лаваж
БЦЖ	— туберкулезная вакцина (бацилла Кальметта–Герена)
в/в	— внутривенный, внутривенно
в/м	— внутримышечный, внутримышечно
ВААРТ	— высокоактивная антиретровирусная терапия
ВВИГ	— в/в иммуноглобулин
ВГА	— вирус гепатита А
ВГВ	— вирус гепатита В
ВГН	— верхняя граница нормы
ВГС	— вирус гепатита С
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВИЧ-АН	— ВИЧ-ассоциированная нефропатия
ВЛПР	— волосатая лейкоплакия полости рта
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВПЧ	— вирус папилломы человека

ВЧД	— внутричерепное давление
Г-6-ФД	— глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
Г-КСФ	— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим, нейпоген)
ГМГ-КоА-редуктаза	— 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза
ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (лейкин, лейкомакс)
ГУС	— гемолитико-уремический синдром
ГЭБ	— гематозэнцефалический барьер
ДИ	— доверительный интервал
дл	— децилитр
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСН	— дистальная сенсорная нейропатия
ДЭРА	— двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗППП	— заболевания, передающиеся половым путем
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИЛ	— интерлейкин
ИМТ	— индекс массы тела
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
ИТП	— идиопатическая (иммунная) тромбоцитопеническая пурпура
ИФА	— иммуноферментный анализ
кг	— килограмм
КТ	— компьютерная томография
КУБ	— кислотоустойчивые бациллы

КФК	— креатинфосфокиназа
л	— литр
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛЖ	— левый желудочек
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
ЛСД	— диэтиламид лизергиновой кислоты
ЛЦР	— лигазная цепная реакция
МАК	— комплекс <i>Mycobacterium avium</i>
МАО	— моноаминоксидаза
мг	— миллиграмм
МДМА	— 3,4-метилendioкси-метамфетамин (экстази)
МЕ	— международные единицы
мес	— месяц(ы)
МКПК	— мононуклеарные клетки периферической крови
мл	— миллилитр
мм рт. ст.	— миллиметры ртутного столба
ммоль	— миллимоль
МНО	— международное нормализованное отношение
МРАН	— мутации резистентности к нуклеотидным и нуклеозидным аналогам
МРАТ	— мутации резистентности к аналогам тимидина
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МСМ	— мужчины, занимающиеся сексом с мужчинами

нг	— нанограмм
нПКП	— профилактика после контакта, не связанного с выполнением профессиональных обязанностей (не на рабочем месте)
НХЛ	— неходжкинская лимфома
ОВДП	— острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
ОИ	— оппортунистические инфекции
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОТ-ПЦР	— полимеразная цепная реакция с использованием обратной транскрипции
ОЭКТ	— однофотонная эмиссионная компьютерная томография
п/к	— подкожно
п/к	— подкожно
ПАП-мазок	— цитологическое исследование мазка с шейки матки по методике Папаниколау
ПВИ	— папилломавирусная инфекция
ПГЛ	— персистирующая генерализованная лимфаденопатия
ПИН	— потребители инъекционных наркотиков
ПКП	— постконтактная профилактика
ПМК	— псевдомембранозный колит
ПМЛ	— прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
ПМР	— передача ВИЧ от матери ребенку
ПП	— пневмоцистная пневмония
пПКП	— профилактика после контакта, связанного с выполнением профессиональных обязанностей (на рабочем месте)
ППМР	— профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку
ПУВА-терапия	— сочетанное использование лекарственных веществ растительного происхождения - псораленов (П) и спектра ультрафиолетового излучения с длиной волны 320–400 нм (УВА)

ПФП	—	показатели функции печени
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
р-р	—	раствор
СК	—	саркома Капоши
СМЖ	—	спинномозговая жидкость
СОЦ	—	средняя оптовая цена
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
СПИ	—	скорость проведения (нервного) импульса
СПИД	—	синдром приобретенного иммунодефицита
сут	—	сутки
ТГ	—	триглицериды
ТГК	—	тетрагидроканнабинол
ТЕ	—	туберкулиновая единица
ТИА	—	тонкоигольная аспирация
ТМЛП	—	терапевтический мониторинг лекарственных препаратов
ТТГ	—	тиреотропный гормон
ТТП	—	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТТС	—	трансдермальная терапевтическая система
ТЭН	—	токсический эпидермальный некролиз
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ФБС	—	фибробронхоскопия
ФГДС	—	фиброгастродуоденоскопия
ФНО-альфа	—	фактор некроза опухоли альфа
ФСГ	—	фолликулостимулирующий гормон

ХВДП	— хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
ЦМВ	— цитомегаловирус, цитомегаловирусный
ЦНС	— центральная нервная система
ЦТЛ	— цитотоксические Т-лимфоциты
ЧЭГ	— чрескожная эндоскопическая гастростомия
ЭДТА	— этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ	— электрокардиограмма, электрокардиография
ЭМГ	— электромиография
ЭПО	— эритропоэтин
ЭРХПГ	— эндоскопическая ретроградная холецистопанкреатография

