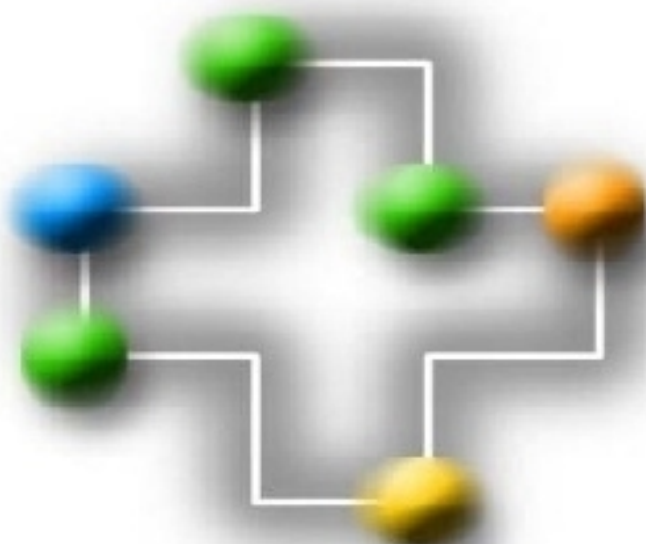


Лечение ВИЧ-инфекции 2003 год

www.hivmedicine.com

Под редакцией
Кристиана Хоффмана и
Бернда Себастиана Кампса



Информация, приведенная в этой книге,
собрана и размещена в Интернете
группой Flying Publisher

Авторы

М. Альтфельд

Г. Беренс

Е. Вольф

М. Островски

А. Рабберт

Б. Уокер

К. Шиферштайн

Р. Шмидт

ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

2003 год

www.HIVMedicine.com

Под редакцией

Кристиана Хоффмана
и
Бернда Себастиана Кампса

Flying Publisher

РЕДАКТОРЫ

К. Хоффман

Christian Hoffmann, M.D.

University of Schleswig Holstein
Infectious Diseases Outpatient Clinic Kiel
Chemnitzstr. 33
24116 Kiel, Germany
Fax: + 49 431 1697 1273
www.HIVMedicine.com
www.SARSReference.com

Б. Кампс

Bernd Sebastian Kamps, M.D.

Flying Publisher
Rue Saulnier
75009 Paris
France
www.FlyingPublisher.com

Лечение ВИЧ-инфекции не стоит на месте. Авторы и редакторы этой книги сделали все возможное, чтобы к моменту публикации представить наиболее точную и полную информацию. Однако научные сведения и тактика лечения и профилактики ВИЧ-инфекции меняются быстро, кроме того возможны погрешности при обработке текста и другие ошибки. Читателю рекомендуется сверять дозы препаратов, методы и продолжительность их применения, а также противопоказания к ним с инструкциями изготовителя. Ответственность за лечение полностью лежит на лечащем враче, который должен выбирать дозы и методы лечения, исходя из своего опыта и знаний о пациенте.

В этой книге изложены только факты, они не гарантируют успеха и не защищают от ошибок. Издатели, включая Flying Publisher и AmedeoGroup, снимают с себя всякую ответственность за любые ошибки и упущения, а также за последствия использования приведенной информации.

© 2003 Flying Publisher – Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla

Помощники редакторов: Nyasha Bakare, Dianne Lydtin

Оформление: Attilio Baghino, www.a4w.it

ISBN: 3-924774-37-4.4

ПРЕДИСЛОВИЕ

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

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

При определенных условиях авторы и редакторы HIV Medicine 2003 могут отказаться от авторских прав на эту книгу на всех языках кроме английского и немецкого. Это означает, что эту книгу разрешается переводить на другие языки и публиковать под своим именем бесплатно.

Подробности можно найти на сайте
<http://hivmedicine.com/textbook/cr.htm>.

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

АВТОРЫ

М. Альтфельд

Marcus Altfeld, M.D.

Partners AIDS Research Center
Massachusetts General Hospital
Bldg. 149, 13th Street, 5th floor
Charlestown, MA 02129
USA

Tel: 617-724-2461

Fax: 617-726-5411

MAltfeld@partners.org

Г. Беренс

Georg Behrens, M.D.

Immunology Division
Walter And Eliza Hall Institute of Medical Research
PO Royal Melbourne Hospital
Parkville, 3050, Victoria
Australia

Fax: 61-3-9347-0852

behrens@wehi.edu.au

М. Островски

Mario Ostrowski, M.D.

Clinical Sciences Division
University of Toronto
Medical Sciences Building, Rm 6271
1 King's College Circle
Toronto, ON M5S 1A8
Canada

Tel: 416-946-5805

FAX: 416-978-8765

E-mail: m.ostrowski@utoronto.ca.6 Contributing Authors

А. Рабберт

Andrea Rubbert, M.D.

Medizinische Klinik I
Universitätsklinik Köln
Joseph-Stelzmann Str 9
50924 Köln
Germany

Tel +49 221-478-5623

Fax: +49 221-478-6459

К. Шиферштайн

Christiane Schieferstein, M.D.

Medizinische Klinik II
Uniklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Germany
Tel: +49 69-6301-0
schieferstein@wildmail.com

Р. Шмидт

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

Abteilung Klinische Immunologie
Zentrum Innere Medizin der
Medizinischen Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Germany
Tel: +49 511-532-6656
Fax: +49 511-532-9067
Schmidt.Reinhold.Ernst@MH-Hannover.de.Contributing Authors 7

Б. Уокер

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

Partners AIDS Research Center
Massachusetts General Hospital
Bldg. 149, 13th Street, 5th floor
Charlestown, MA 02129
USA
Tel: 001 617-724-8332
Fax: 001 617-726-4691
bwalker@helix.mgh.harvard.edu

Е. Вольф

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

MUC Research GmbH
Karlsplatz 8
80335 München
Germany
Tel: +49 89 - 558 70 30
Fax: +49 89 - 550 39 41

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕЗ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	11
ВВЕДЕНИЕ	11
СТРУКТУРА ВИЧ	12
ЦИКЛ РЕПЛИКАЦИИ ВИЧ.....	14
ВИЧ И ИММУННАЯ СИСТЕМА	20
ГЛАВА 2. ОСТРАЯ ЛИХОРАДОЧНАЯ ФАЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	31
ВВЕДЕНИЕ	31
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	31
ДИАГНОСТИКА	32
ЛЕЧЕНИЕ	33
ГЛАВА 3. ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	35
1. ИСТОРИЯ.....	35
2. АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.....	41
3. ЦЕЛИ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ	84
4. КОГДА НАЧИНАТЬ ВААРТ?.....	103
5. КАК НАЧАТЬ ВААРТ?	117
6. КОГДА МЕНЯТЬ СХЕМУ ВААРТ?	140
7. КАК ИЗМЕНИТЬ СХЕМУ ВААРТ?	144
8. РЕЗЕРВНАЯ ТЕРАПИЯ.....	148
9. КОГДА ПРЕРЫВАТЬ ВААРТ?	157
10. НАБЛЮДЕНИЕ.....	168
ГЛАВА 4. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.....	181
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ	181
НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ЦНС.....	182
ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ	182
НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК	183
ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ	183
АНЕМИЯ, ЛЕЙКОПЕНИЯ	184
АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ	184
ЛАКТАЦИДОЗ.....	186
ПАНКРЕАТИТ	186
АСЕПТИЧЕСКИЙ НЕКРОЗ	187
ОСТЕОПЕНИЯ И ОСТЕОПОРОЗ.....	187
ЛИПОДИСТРОФИЯ, ДИСЛИПИДЕМИЯ	188
ГИПЕРГЛИКЕМИЯ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ	188
УЧАЩЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ	188
ГЛАВА 5. ЛИПОДИСТРОФИЧЕСКИЙ СИНДРОМ	191
ВВЕДЕНИЕ	191
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	191
ВААРТ, ЛИПОДИСТРОФИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	193
ПАТОГЕНЕЗ.....	194
ДИАГНОСТИКА	196
ЛЕЧЕНИЕ	198

ГЛАВА 6. ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ.....	205
Методы исследования устойчивости	205
Основные положения	206
Интерпретация генотипической устойчивости	207
Выводы.....	212
Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ.....	213
ГЛАВА 7. ОПИСАНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	221
Абакавир (ABACAVIR, ABC).....	221
Ампренавир (AMPRENAVIR, APV)	222
Атазанавир (ATAZANAVIR, AZV)	224
Делавирдин (DELAVIRDINE, DLV)	225
Диданозин (DIDANOSINE, DDl)	226
Зальцитабин (ZALCITABINE, DDC).....	228
Зидовудин (ZIDOVUDINE, AZT).....	228
Индинавир (INDINAVIR, IDV)	230
Ифавиренц (EFAVIRENZ, EFV)	232
Комбивир (COMBIVIR)	234
Ламивудин (LAMIVUDINE, 3TC).....	234
Лопинавир (LOPINAVIR, LPV)	235
Невирарпин (NEVIRAPINE, NVP)	237
Нелфинавир (NELFINAVIR, NFV)	239
Ритонавир (RITONAVIR, RTV)	241
Саквинавир (SAQUINAVIR, SQV)	243
Ставудин (STAVUDINE, D4T)	244
Тенофовир (TENOFVIR, TDF)	245
Типранавир (TIPRANAVIR).....	247
Тризивир (TRIZIVIR).....	247
Эмтрицитабин (EMTRICITABIN, FTC).....	248
Энфувиртид (ENFUVIRTIDE, T-20).....	249

СОКРАЩЕНИЯ

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
γ-ГТ	γ-глутамилтрансфераза
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	интерлейкин
ИП	ингибитор протеазы
КТ	компьютерная томография
КФК	креатинфосфокиназа
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
МЖК	мягкие желатиновые капсулы
МРТ	магнитно-резонансная томография
НИОТ	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РГЧ	реакции гиперчувствительности
РНК	рибонуклеиновая кислота
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТЖК	твердые желатиновые капсулы
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФНО	фактор некроза опухолей
ЦНС	центральная нервная система
ЩФ	щелочная фосфатаза
AUC	площадь под фармакокинетической кривой (area under curve)
C _{max}	максимальная сывороточная концентрация
HLA	антигены главного комплекса гистосовместимости человека (human leukocyte antigens)

Глава 1.

Патогенез ВИЧ-инфекции

А. Рабберт, М. Островски

Введение

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

С введением в схемы антиретровирусной терапии в 1995 г. ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы началась эра высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Она ознаменовалась значительным снижением смертности и числа осложнений у ВИЧ-инфицированных, включая оппортунистические инфекции и злокачественные новообразования. Однако несмотря на все успехи антиретровирусной терапии последних десяти лет, искоренение вируса у ВИЧ-инфицированных по-прежнему остается недостижимым. Лечение ВИЧ-инфекции столкнулось и с новыми проблемами — ранней и отдаленной токсичностью препаратов и устойчивостью вируса как у отдельных больных, так и в целом. В большинстве стран Юго-Восточной Азии и Африки заболеваемость и распространенность ВИЧ-инфекции выше, чем в Европе и Северной Америке и продолжают расти. Из-за высокой стоимости лечения и слабо развитой сети здравоохранения в развивающихся странах применение ВААРТ пока ограничено. Дальнейший ход пандемии ВИЧ-инфекции во многом зависит от того, смогут ли развивающиеся страны с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции в полной мере воспользоваться достижениями Европы и Северной Америки и от того, появится ли в ближайшем будущем вакцина для профилактики этой инфекции.

Главное условие, без которого невозможно ни упрочить завоеванных позиций в лечении ВИЧ-инфекции, ни достичь новых — будь то иммунотерапия или получение вакцин, — это понимание иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции. Не вызывает сомнений, что течение ВИЧ-инфекции зависит от свойств как возбудителя, так и макроорганизма. В одних случаях инфекция прогрессирует быстро, в других медленно — даже при заражении от одного и того же источника [4]. У некоторых ВИЧ-инфицированных число лимфоцитов CD4 не снижается и СПИД не развивается в течение 7 и более лет — в таких случаях (их около 5%) говорят о длительном непрогрессирующем течении инфекции. В некоторых из этих случаев обнаружены дефектные вирусы с ослабленной способностью к репликации [5]. Однако у большинства ВИЧ-инфицированных вирус активно реплицируется, а различия в скорости развития иммунодефицита объясняются особенностями макроорганизма. С выяснением этих особенностей, в том числе генетических факторов и механизмов иммунной защиты, связывают перспективы дальнейшего изучения патогенеза ВИЧ-инфекции и создания методов иммунотерапии и профилактики.

Структура ВИЧ

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

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

Морфология ВИЧ

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

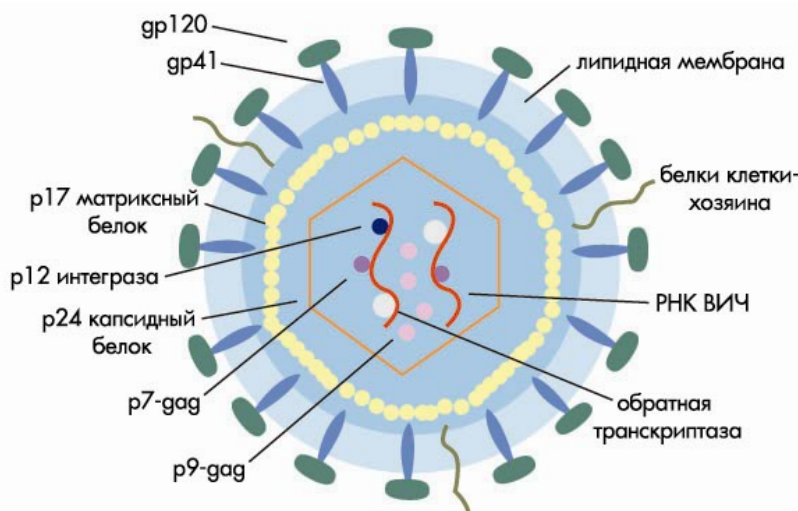


Рисунок 1. Схема строения ВИЧ (пояснения в тексте).

Геном ВИЧ

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

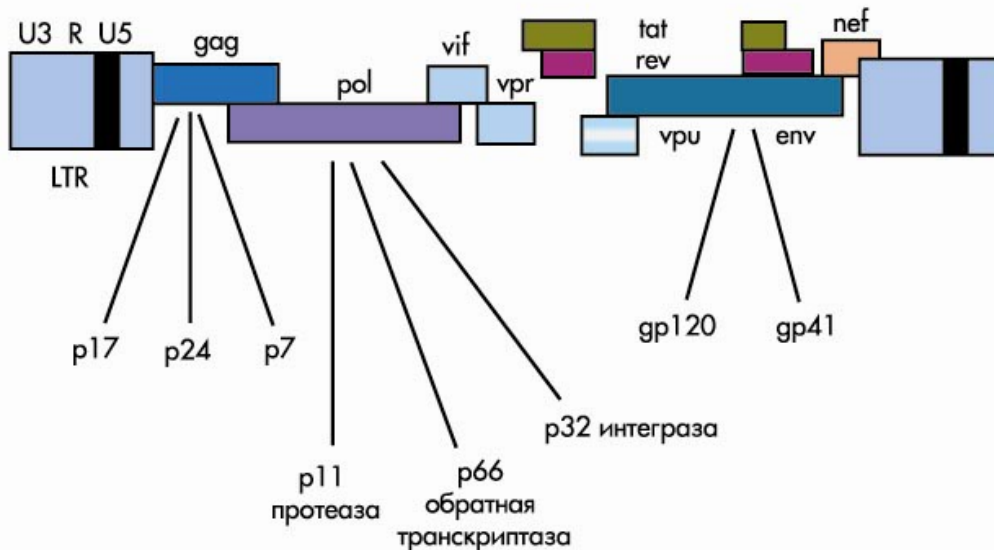


Рисунок 2. Геном ВИЧ (пояснения в тексте).

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

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

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

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

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

Белок Vif играет важную роль во внутриклеточном транспорте компонентов вируса. Обнаружено, что он располагается рядом с белком цитоскелета виментином. Вирусы, лишенные этого белка, могут передаваться от клетки к клетке, но не через интерстициальную жидкость. Кроме того, белок участвует в сборке вируса [подробнее см. 16].

Цикл репликации ВИЧ

Проникновение в клетку

CD4 — главный рецептор ВИЧ

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

Идентификация на лимфоцитах CD4 участка связывания gp120 подтолкнула к попыткам использования свободных молекул CD4 (sCD4) с целью нейтрализации циркулирующего вируса и предупреждения заражения новых клеток. Однако эти попытки провалились: хотя лабораторные штаммы легко нейтрализовались sCD4,

нейтрализации штаммов, полученных от больных, добиться не удалось. Более того, оказалось, что sCD4 способны вызывать конформационные изменения внешней оболочки вируса, которые облегчали заражение клеток-мишеней [18].

Молекулы CD4 связываются с антигенраспознающими рецепторами Т-лимфоцитов и молекулами HLA класса II на поверхности антигенпредставляющих клеток. Связывание gp120 с CD4 не только служит ключевым моментом в проникновении вируса в клетку, но и нарушает внутриклеточную передачу сигнала и вызывает апоптоз лимфоцитов CD4 [19].

О том, что молекула CD4 является главным и необходимым рецептором для ВИЧ-1, ВИЧ-2 и вируса иммунодефицита обезьян, было известно уже в 1984 г. [20, 21]. Однако позже с помощью трансфекции человеческих CD4 в клеточные линии животных было показано, что одних только молекул CD4 на поверхности клеток для проникновения ВИЧ недостаточно. Был сделан вывод о существовании дополнительных рецепторов — корецепторов. Оказалось также, что некоторые лабораторные штаммы ВИЧ-1, а также штаммы ВИЧ-2 и вируса иммунодефицита обезьян могут проникать в клетки, лишенные молекул CD4. Примечательно, что моноклональные антитела к CD4 индуцируют связывание конформационных эпитопов (CD4I) с gp120 этих CD4-независимых штаммов. Это позволило предположить, что gp120 CD4-независимых штаммов уже несут области, необходимые для распознавания корецепторов, поэтому связывание с CD4 не обязательно для проникновения этих штаммов в клетку. CD4-независимые штаммы легко нейтрализуются сывороткой ВИЧ-инфицированных, следовательно они являются мишенью иммунного ответа [22].

Рецепторы хемокинов — корецепторы ВИЧ

Важной вехой в изучении начальной стадии проникновения ВИЧ-1 в клетку стало открытие, сделанное в 1995 г. Cocchi и коллегами: в совместных культурах лимфоциты CD8, полученные от ВИЧ-инфицированных, способны подавлять репродукцию ВИЧ в аутологичных и аллогенных лимфоцитах CD4, причем этот эффект не связан с цитотоксичностью [23]. В супернатантах лимфоцитов CD8, взятых у ВИЧ-инфицированных, были обнаружены хемокины MIP-1 α , MIP-1 β и RANTES. Было показано, что эти хемокины могут дозозависимо подавлять репродукцию некоторых штаммов вируса [24]. MIP-1 α , MIP-1 β и RANTES — это естественные лиганды рецептора хемокинов CCR5. Спустя несколько месяцев после сообщения Cocchi несколькими исследователями было показано, что CCR5 служит необходимым корецептором для моноцитотропных (М-тропных) штаммов ВИЧ-1 [25, 26, 27]. За несколько недель до этого было выяснено, что корецептором для Т-лимфоцитотропных штаммов ВИЧ служит рецептор хемокинов CXCR4 (фузин) [28]. Моноцитотропные (М-тропные) штаммы ВИЧ-1 — это штаммы, которые хорошо размножаются в культурах макрофагов, но не способны заражать Т-клеточные линии (т.е. перевиваемые культуры Т-лимфоцитов), однако легко инфицируют первичные культуры Т-лимфоцитов крови. Т-тропные штаммы, наоборот, хорошо культивируются в Т-клеточных линиях и плохо — в макрофагах, и легко инфицируют первичные культуры Т-лимфоцитов крови. Таким образом, следует отметить, что М-тропные и Т-тропные штаммы ВИЧ-1 легко заражают первичные культуры Т-лимфоцитов человека.

Хемокины (**хем**отаксические цитокины) и их рецепторы изначально были описаны как факторы, усиливающие миграцию лейкоцитов (хемотаксис) и их провоспалительную активность. Хемокины представляют собой белки, имеющие в составе 68—120 аминокислот. В зависимости от порядка цистеиновых последовательностей

хемокины делят на С-Х-С (α -хемокины), С-С (β -хемокины) и С-хемокины. Хемокины гомологичны между собой по структуре и могут связываться с одними и теми же рецепторами. Хемокины действуют через рецепторы, имеющие семь транс-мембранных доменов и сопряженные с G-белками.

Естественный лиганд рецептора хемокинов CXCR4 — фактор SDF-1 — был выделен из стромальных клеток. Этот фактор предотвращает заражение активированных лимфоцитов CD4 Т-тропными штаммами ВИЧ. Хемокины RANTES (от англ. Regulation-upon-Activation, Normal T Expressed and Secreted — молекулы «регуляции при активации», экспрессируемые и секретируемые нормальными Т-лимфоцитами) и макрофагальные воспалительные белки MIP-1 α и MIP-1 β (от англ. macrophage inhibitory protein) являются естественными лигандами рецептора CCR5 и способны предотвращать заражение Т-лимфоцитов М-тропными штаммами ВИЧ. Роль корецепторов показана на рис. 3: Т-тропные штаммы ВИЧ заражают преимущественно активированные лимфоциты CD4 крови и клеточные линии, используя для входа в клетку рецепторы CXCR4 и CD4. М-тропные штаммы способны заражать лимфоциты CD4, моноциты и макрофаги и используют для входа в клетку рецепторы CCR5 и CD4.

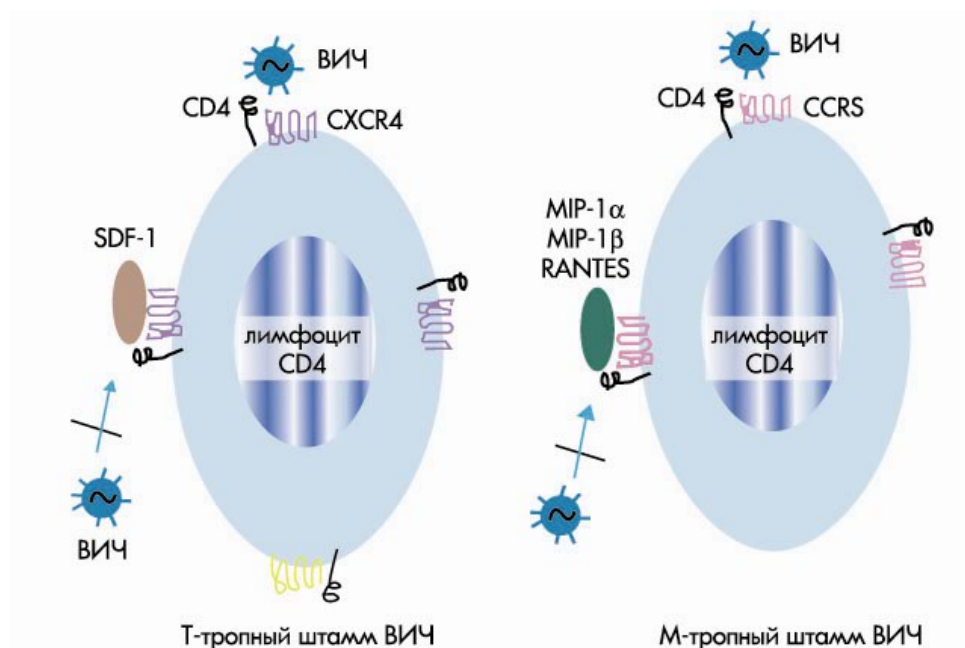


Рисунок 3. Предотвращение проникновения в клетку М-тропных и Т-тропных штаммов ВИЧ путем связывания естественными лигандами рецепторов хемокинов CCR5 и CXCR4.

Взаимодействие gp120 и клеточных рецепторов сегодня стали более понятны. Гликопротеид gp120 сначала связывается с определенными эпитопами CD4. После этого gp120 претерпевает конформационные изменения, обеспечивающие более эффективное взаимодействие его петли V3 с соответствующим корецептором. От связывания gp120 с корецептором зависит слияние внешней оболочки вируса с клеточной мембраной. Трансмембранный гликопротеид gp41 (часть гликопротеида

внешней оболочки вируса gp160) играет ключевую роль в слиянии внешней оболочки вируса и клеточной мембраны подобно гемагглютинуину вируса гриппа. После связывания gp120 с рецептором CD4, в gp41 происходят конформационные изменения, в результате которых гидрофобный N-концевой фрагмент gp41 внедряется в мембрану клетки-мишени. Предположение о том, что gp41 действует наподобие пружинной защелки, было подтверждено с помощью кристаллографического анализа [29]. После того, как были расшифрованы ключевые для этого процесса аминокислотные последовательности, усилия были направлены на синтез пептидов, способных связываться с доменами gp41, необходимыми для индукции конформационных изменений. Такое связывание должно предотвращать слияние внешней оболочки вируса с клеточной мембраной.

Первым из пептидов, связывающих gp41 и включенных в клинические испытания для оценки подавления репродукции вируса, был Т-20 (энфувиртид) [30]. В настоящее время энфувиртид уже используется для лечения некоторых групп больных. Его недостаток — невозможность приема внутрь: препарат вводится в инъекциях.

С помощью трансфекции клеточных линий были открыты и другие рецепторы хемокинов, которые наряду с CCR5 и CXCR4 служат корецепторами для некоторых штаммов ВИЧ — CCR3, CCR2, CCR8, CCR9, STRL33 («Bonzo»), Gpr 15 («Bob»), Gpr 1, APJ и ChemR23 [31, 32]. По некоторым данным, APJ служит корецептором ВИЧ для проникновения в клетки ЦНС. Несмотря на широкий спектр корецепторов ВИЧ-1, *in vivo* основное значение, по-видимому, играют CCR5 и CXCR4.

Важность CCR5 как ведущего корецептора М-тропных штаммов ВИЧ становится видна из следующего наблюдения: большинство людей с дефектным геном CCR5 не восприимчивы к ВИЧ-1 [33]. Эксперименты показали, что лимфоциты этих людей *in vitro* устойчивы к М-тропным штаммам ВИЧ-1, но заражаются Т-тропными штаммами. Лимфоциты этих людей не экспрессируют на своей поверхности рецептор CCR5 вследствие делеции 32 пар нуклеотидов в гене CCR5. Во всем мире известно лишь несколько случаев ВИЧ-инфекции у гомозигот по делеции гена CCR5. Не удивительно, что все они были вызваны Т-тропными штаммами, корецептором которым служит CXCR4 [34]. Эпидемиологические исследования показали, что по делеции гена CCR5 гетерозиготны 10—20% белых (доля гетерозигот выше у выходцев из северной Европы), а гомозиготны — около 1% белых [35]. У чернокожих и азиатов такой делеции гена CCR5 не обнаружено; это говорит о том, что мутация возникла уже после разделения человечества на расы в процессе эволюции.

У гетерозигот по делеции 32 пар нуклеотидов в гене CCR5 снижена экспрессия рецептора CCR5 на поверхности клеток; показано, что среди них больше лиц с длительным непрогрессирующим течением ВИЧ-инфекции [35].

Помимо делеции 32 оснований гена CCR5 были описаны и другие случаи генетического полиморфизма в отношении рецепторов хемокинов (CCR2) и их промоторов (CCR5), которые влияли на скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции [36, 37].

У пациентов с быстрым прогрессированием болезни (быстрое падение числа лимфоцитов CD4) штаммы, использующие в качестве основного корецептора CXCR4, чаще выделяются, чем у пациентов со стабильным числом лимфоцитов CD4. Экспрессия корецепторов на лимфоцитах CD4 зависит от уровня активности этих клеток.

Рецептор CXCR4 экспрессируется главным образом на девственных Т-лимфоцитах, а рецептор CCR5 — на активированных Т-лимфоцитах, клетках памяти и эффекторных

лимфоцитах. В ранней стадии ВИЧ-инфекции обнаруживаются преимущественно М-тропные штаммы ВИЧ. Примечательно, что М-тропные штаммы ВИЧ передаются чаще и независимо от того, какие штаммы — Т-тропные или нет — преобладают у источника инфекции. Пока неясно, обусловлено ли это избирательным транспортом М-тропных штаммов дендритными клетками подслизистого слоя или благоприятствованием местной хемокиновой и цитокиновой среды для репродукции М-тропных вирусов. Привлекают внимание последние исследования Cheng-Meyer и соавт., выдвинувших гипотезу о том, что благодаря репродукции в макрофагах М-тропным вирусам легче ускользнуть от иммунной системы, чем Т-тропным, что и дает им преимущество в выживании. В связи с этим блокада рецепторов CCR5 представляется перспективным направлением терапии ВИЧ-инфекции. Моноклональные антитела к CCR5 (2D7 и другие) *in vitro* способны блокировать проникновение штаммов, использующих в качестве корецепторов CCR5, в лимфоциты CD4 и макрофаги. Разработаны и уже проходят клинические испытания низкомолекулярные блокаторы рецепторов CCR5. Однако исследования *in vitro*, а также эксперименты на мышах линии SCID, показали, что подавление штаммов, использующих корецепторы CCR5, может приводить к изменению их тропности в сторону корецепторов CXCR4.

Низкомолекулярные блокаторы, в том числе T-22, ALX40-4C и AMD3100, могут блокировать рецепторы CXCR4 [59, 60] и в настоящее время проходят доклинические и клинические испытания. Хотя использование блокаторов хемокиновых рецепторов кажется перспективным направлением в лечении ВИЧ-инфекции, немало вопросов еще остаются открытыми. Аналоги хемокинов, например AOP-RANTES, проявляют активность не только ингибиторов, но и агонистов и могут связываться не только с CCR5. Эксперименты на мышах с инактивированными генами CXCR4 или SDF-1 обнаружили тяжелые нарушения кроветворения и развития мозжечка [61]. Не вызовет ли блокада рецепторов CXCR4 у детей или взрослых нарушений со стороны каких-либо систем органов, пока не известно.

События после проникновения вируса в клетку

ВИЧ проникает как в активированные Т-лимфоциты, так и в покоящиеся, однако в покоящихся клетках не завершается синтез вирусной ДНК [38]. Синтез провирусной ДНК на матрице вирусной РНК в цитоплазме клетки под действием фермента обратной транскриптазы — это ключевой момент в репродукции ВИЧ (рис. 4). Блокирование обратной транскриптазы нуклеозидным ингибитором зидовудином было первой попыткой подавить репродукцию вируса у ВИЧ-инфицированных. Начиная с середины 80-х гг. арсенал ингибиторов обратной транскриптазы значительно расширился, и сегодня в клинической практике применяются различные нуклеозидные, нуклеотидные и нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

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

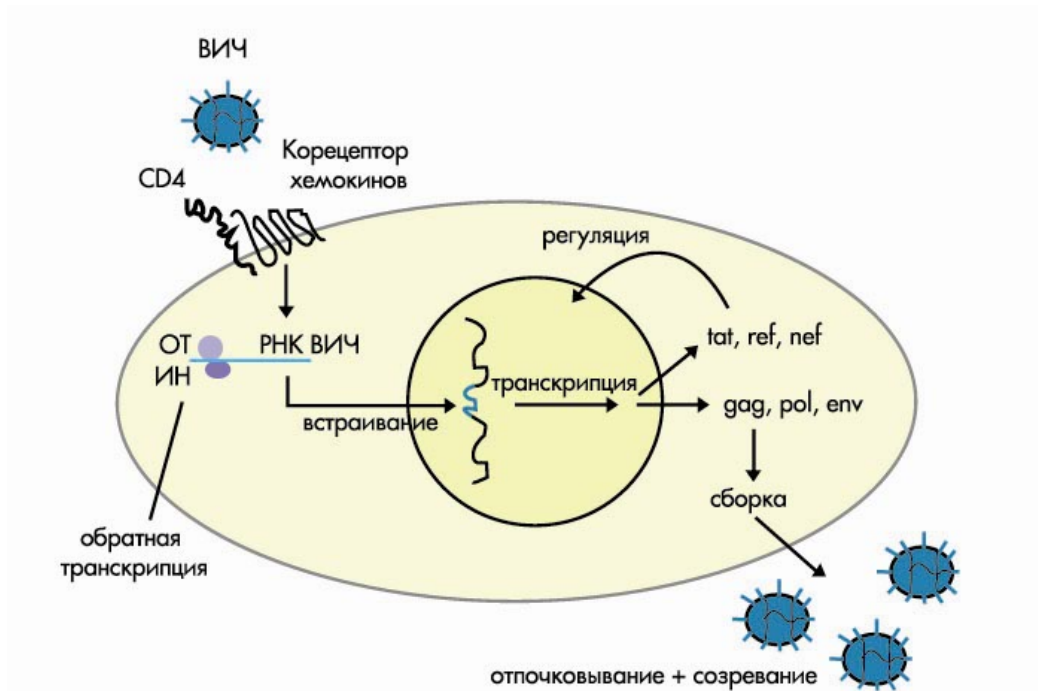


Рисунок 4. Жизненный цикл ВИЧ в лимфоците CD4.

В покоящихся Т-лимфоцитах образованная в результате обратной транскрипции провирусная ДНК не встраивается в геном клетки хозяина. Для того чтобы клеточная ДНК встроилась в ДНК клетки-хозяина необходима активация клетки и перемещение вирусного преинтеграционного комплекса из цитоплазмы в ядро [38]. In vitro активация клеток происходит, например, после стимуляции антигенами или митогенами, in vivo активация иммунной системы наблюдается после контакта с антигеном, вакцинации или на фоне оппортунистической инфекции. Кроме того, имеется все больше указаний, что вирусный гликопротеид gp120 сам способен активировать зараженные клетки, способствуя тем самым встраиванию вирусной ДНК в клеточный геном. Помимо моноцитов, макрофагов и клеток микроглии невстроенная в клеточный геном провирусная ДНК ВИЧ содержится в покоящихся лимфоцитах CD4 — долгоживущих клетках, которые являются важным резервуаром ВИЧ и латентной инфекции [39]. Поскольку естественное течение ВИЧ инфекции характеризуется постоянной репродукцией вируса в активированных лимфоцитах CD4, пребывание вируса в латентном состоянии в покоящихся лимфоцитах CD4 скорее всего является случайным феноменом, не имеющим большого значения в патогенезе этой инфекции. Однако этот небольшой резервуар латентного провируса приобретает особое значение при начале ВААРТ: антивирусные препараты не действуют на нереплицирующиеся провирусы, поэтому ВИЧ продолжает персистировать в этих клетках и способен к репродукции и новому витку инфекции при отмене препаратов. Таким образом, существование этого резервуара латентного вируса не позволяет добиться искоренения вируса у ВИЧ-инфицированных с помощью ВААРТ.

Клеточные факторы транскрипции, в частности NF- κ B, тоже могут связываться с длинными концевыми повторами LTR. После стимуляции митогенами или цитокинами

фактор NF-κB транслоцируется в ядро, где связывается с длинным концевым повтором и запускает транскрипцию вирусных генов. В результате транскрипции сначала синтезируются регуляторные вирусные белки, в частности Tat и Rev. В ядре клетки белок Tat связывается с трансаktivируемым регуляторным элементом (TAR), расположенным в начале вирусной РНК, и стимулирует транскрипцию и образование длинных транскриптов РНК. Белок Rev стимулирует экспрессию генов, отвечающих за синтез структурных белков и ферментов, и подавляет продукцию регуляторных белков, тем самым запуская образование зрелых вирусных частиц. Белки, кодируемые генами *pol* и *gag*, образуют вирусный капсид; продукты гена *env* образуют поверхностный гликопротеид gp120 – «шипы» внешней оболочки вируса. Гликопротеид gp120 образуется в результате расщепления вирусной протеазой своего предшественника – гликопротеида gp160 – на gp120 и gp41. Продукты гена *gag* также образуются в результате расщепления протеазой ВИЧ предшественника – полипротеина массой 53 кДа – на белки p24, p17, p9 и p7. Поскольку расщепление молекул-предшественников протеазой ВИЧ – необходимое условие для образования новых вирусных частиц, этот фермент служит еще одной мишенью для антиретровирусной терапии [40].

Сборка вирусов происходит поэтапно: из вирусной РНК, белков Gag и ферментов Pol образуется нуклеокапсид, который перемещается к клеточной мембране. Крупные молекулы-предшественники расщепляются вирусной протеазой, после чего завершается сборка зрелых вирусов и они отпочковываются от клетки. При отпочковывании в липидную оболочку вируса могут встраиваться различные белки клетки-хозяина, фосфолипиды и холестерин. В отличие от Т-лимфоцитов, в которых отпочковывание происходит на поверхности клеток и приводит к выделению вирусов в межклеточное пространство, в моноцитах и макрофагах процесс завершается накоплением вируса внутри клеточных вакуолей.

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

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

ВИЧ и иммунная система

Роль антигенпредставляющих клеток в патогенезе ВИЧ-инфекции

Дендритные клетки как эталон антигенпредставляющих клеток

Дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты – это основные антигенпредставляющие клетки иммунной системы. Дендритные клетки служат наиболее сильными индукторами иммунного ответа и являются необходимым

элементом для начала первичных антиген-специфических иммунных реакций. Предшественники дендритных клеток мигрируют из костного мозга в периферические органы иммунной системы и подслизистый слой кишечника, мочеполовой и дыхательной систем. Они способны захватывать и перерабатывать растворимые антигены и мигрировать в центральные органы иммунной системы, где активируют антиген-специфические Т-лимфоциты.

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

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

Взаимодействие дендритных клеток с В- и Т-лимфоцитами

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

стимулирующих цитокинов, в том числе ИЛ-12 — ключевого цитокина в образовании и активации Т-хелперов 1 типа и НК-лимфоцитов.

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

DC-SIGN — это лектин типа C, который связывается с лентивирусами (в том числе с вирусом иммунодефицита обезьян, ВИЧ-1 и ВИЧ-2), посредством gp120 и углеводов. Иммуногистохимические исследования показали, что DC-SIGN экспрессируется на дендритных клетках подслизистого слоя и кожи. Полагают, что DC-SIGN играет роль в заражении ВИЧ через слизистые и при вертикальной передаче инфекции. Было показано, что экспрессия DC-SIGN способствует заражению ВИЧ Т-лимфоцитов и позволяет использовать корецепторы, если их экспрессия ограничена. Таким образом, DC-SIGN может оказаться тем средством, с помощью которого ВИЧ проникает в дендритные клетки слизистых оболочек. Зараженные дендритные клетки мигрируют в лимфоидную ткань, где ВИЧ передается лимфоцитам CD4.

Лимфоидная ткань как место репликации вируса

Уже на ранней стадии инфекции репликация вируса в лимфоидной ткани очень активна [42, 43]. В первой фазе ВИЧ-инфекции происходит всплеск виремии, за которым следует относительное снижение концентрации вируса в крови. В это время в большом количестве появляются специфичные к ВИЧ цитотоксические Т-лимфоциты, что совпадает с первым снижением концентрации вируса крови. В лимфоидной ткани вирусы захватываются сетью фолликулярных дендритных клеток. Главная мишень вируса — макрофаги и активированные и покоящиеся лимфоциты CD4. На всем протяжении ВИЧ-инфекции лимфоидная ткань служит основным местом репликации ВИЧ. В лимфоидной ткани доля клеток, содержащих провирусную ДНК, в 5—10 раз выше, чем среди циркулирующих моноклеаров крови, а репликация ВИЧ в лимфоидной ткани на 1—2 порядка выше, чем в крови. Таким образом, основным резервуаром ВИЧ служат лимфатические узлы.

После проникновения ВИЧ в покоящийся лимфоцит CD4 и завершения обратной транскрипции, вирусный геном представлен провирусной невстроенной ДНК. Для встраивания провирусной ДНК в геном клетки-хозяина, и следовательно, для образования новых вирусов необходима активация Т-лимфоцитов. Поэтому лимфоидная ткань служит самой благоприятной средой для репликации ВИЧ. Тесный контакт лимфоцитов CD4 и антигенпредставляющих клеток, наличие вирусов на поверхности фолликулярных дендритных клеток и избытке провоспалительных цитокинов (в частности, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α) способствуют началу репликации ВИЧ в инфицированных клетках и поддерживают ее в дальнейшем. Отметим, что ИЛ-1 и ФНО α индуцируют NF- κ B, который связывается с длинным концевым повтором и запускает транскрипцию провируса. Важность антигензависимой активации лимфоцитов CD4 была подчеркнута несколькими исследованиями *in vivo* и *in vitro*, которые показали усиление репликации ВИЧ на фоне вакцинации против столбняка или гриппа и при инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis* [44]. Хотя польза вакцинации (например, профилактика гриппа или столбняка) у ВИЧ-инфицированных перевешивает риск временного повышения вирусной нагрузки, факт

неоспорим: любая активация иммунной системы сопровождается усилением репликации ВИЧ.

На фоне ВААРТ в лимфоидной ткани значительно снижается число Т-лимфоцитов, в которых идет активная репликация вируса [45]. Однако, несмотря на успешное подавление виремии, во всех случаях остаются покоящиеся Т-лимфоциты с латентной формой вируса [39]. Эти клетки способны давать новый виток вирусной репликации после отмены антивирусных препаратов. При естественном течении ВИЧ-инфекции число лимфоцитов CD4 постепенно снижается, в то время как концентрация ВИЧ в крови постепенно увеличивается. Исследования лимфоидной ткани показали, что прогрессирование инфекции сопряжено с разрушением архитектоники лимфоидной ткани и снижением захвата вирусных частиц. Различные иммуногистологические исследования показывают, что паракортикальная зона лимфоузлов — это главная область, в которой начинается репликация ВИЧ [42, 43]. Заражение соседних лимфоцитов CD4, а также их активация дендритными клетками определяют распространение ВИЧ по лимфоидной ткани.

HLA и иммунный ответ на ВИЧ

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

На антигенпредставляющих клетках связывание пептидов ВИЧ с углублением молекулы HLA класса I может происходить по-разному. В результате активация лимфоцитов CD8 может быть достаточной, недостаточной или вообще не произойти. В крупных когортных исследованиях было проанализировано влияние HLA на естественное течение ВИЧ-инфекции (быстрое прогрессирование и медленное прогрессирование инфекции). Связь между HLA и благоприятным течением инфекции прослеживалась примерно у 40% инфицированных из группы длительного непрогрессирующего течения инфекции. Протективным фактором от прогрессирования ВИЧ признана гомозиготность по HLA-Bw4. У гетерозигот по локусам HLA класса I иммунодефицит развивается медленнее, чем у гомозигот [46].

Первое исследование Kaslow в 1996 г. показало, что у носителей HLA-B14, B27, B51, B57 и C8 инфекция прогрессирует медленнее, а у носителей HLA-A23, B37 и B49 иммунодефицит развивается быстро [47].

У всех ВИЧ-инфицированных с HLA-B35 СПИД развивался не ранее, чем через 8 лет от заражения.

Недавние исследования показали: у половых партнеров, несовместимых по HLA класса I, риск заражения ВИЧ при гетеросексуальных контактах ниже [48].

Исследования *in vitro* обнаружили у носителей HLA-B57 специфичные к вирусным пептидам лимфоциты, опосредующие ограниченную по HLA-B57 цитотоксичность. Однако вполне возможно, что протективный эффект некоторых аллелей HLA или пептидов ВИЧ, определяющих ограниченную по HLA цитотоксичность, не обязательно найдет применение в создании профилактических вакцин.

Kaul и соавт. обнаружили, что лимфоциты CD8 контактировавших, но не заразившихся африканок и лимфоциты CD8 ВИЧ-инфицированных африканок распознавали разные эпитопы ВИЧ [49]. Это говорит о том, что протективные эпитопы и иммуногенные могут не совпадать.

Антигены HLA класса II играют ключевую роль в специфическом к ВИЧ иммунном ответе, опосредованном лимфоцитами CD4. Rosenberg в 1997 г. впервые обнаружил у пациентов с длительным непрогрессирующим течением инфекции специфические к ВИЧ лимфоциты CD4, способные к пролиферации в ответ на антигены ВИЧ [50]. Протективное и неблагоприятное влияния различных аллелей HLA класса II изучены меньше, чем класса I. В когортных исследованиях заразившихся от матерей детей и ВИЧ-инфицированных взрослых протективный эффект обнаружен у HLA-DR13 [51].

Клеточный ответ на ВИЧ

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

Описаны случаи, когда через несколько лет стабильного течения ВИЧ-инфекции с выраженным Т-клеточным цитотоксическим ответом появлялись «ускользающие» от цитотоксических Т-лимфоцитов мутантные штаммы ВИЧ. Появление таких ускользающих мутантов совпадало с быстрым снижением числа лимфоцитов CD4, что свидетельствует о защитной роли цитотоксических Т-лимфоцитов [52].

Специфичные к ВИЧ цитотоксические Т-лимфоциты были обнаружены у контактировавших с ВИЧ, но не заразившихся людей. У ВИЧ-отрицательных гетеросексуальных половых партнеров ВИЧ-инфицированных были обнаружены цитотоксические Т-лимфоциты, специфичные к белку Nef, а у ВИЧ-отрицательных медицинских работников, подвергшихся уколу загрязненной иглой — специфичные к белку Env [54]. Появление цитотоксических Т-лимфоцитов совпадает не только со спадом виремии в начальной стадии ВИЧ-инфекции, но и с перерывами в антиретровирусной терапии (особенно если она была начата на ранней стадии инфекции).

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

Белок Nef может подавлять экспрессию антигенов HLA класса I и тем самым препятствовать распознаванию инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. Цитотоксические Т-лимфоциты определяются у большинства ВИЧ-инфицированных, однако непонятно, почему их недостаточно для подавления вируса. Интересно, что цитотоксическим Т-лимфоцитам ВИЧ-инфицированных присущи недостаток перфорина и незрелый фенотип, хотя их способность секретировать хемокины и цитокины может быть нормальной. Возможно, что у большинства ВИЧ инфицированных цитотоксические Т-лимфоциты функционально не полноценны и именно поэтому не способны полностью уничтожить вирус. Лимфоциты CD8 также могут заражаться ВИЧ, правда среди специфичных к ВИЧ Т-лимфоцитов CD8 зараженных обнаружено не было. Не ясно, могут ли лимфоциты CD8 на какое-то время экспрессировать молекулы CD4 и какие корецепторы хемокинов участвуют в проникновении ВИЧ в эти клетки.

Помимо цитотоксического действия на инфицированные клетки, полученные от ВИЧ-инфицированных, лимфоциты CD8 обладают выраженной гуморальной ингибиторной

активностью в отношении ВИЧ: показано, что они подавляют репликацию ВИЧ в аутологичных и аллогенных культурах клеток [55]. Несмотря на многочисленные усилия объяснение этой активности (активность «CAF») пока не найдено. Возможно, что хотя бы отчасти она связана с хемокинами, в частности с MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES [24], IL-16 [56], MDC [57] и дефенсинами.

Т-хелперы 1 и 2 типа

В зависимости от секретируемых цитокинов лимфоциты CD4 делят на Т-хелперы 1 и 2 типа. Т-хелперы 1 типа вырабатывают в основном интерлейкин-2 (ИЛ-2) и интерферон- α . Эти цитокины поддерживают эффекторные функции иммунной системы (цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-лимфоцитов, макрофагов). Т-хелперы 2 типа вырабатывают преимущественно ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-5 и ИЛ-6. Эти цитокины активируют гуморальный иммунный ответ. Т-хелперы 1 типа играют важную роль в образовании цитотоксических Т-лимфоцитов, поэтому появление специфичных к ВИЧ Т-хелперов 1 типа рассматривают как протективную иммунную реакцию. Исследования *in vitro* показали, что после стимуляции вирусными антигенами Env (gp120/gp160) и пептидами Т-лимфоциты контактировавших с ВИЧ, но не заразившихся людей секретируют ИЛ-2, а контрольные Т-лимфоциты не контактировавших — нет [58].

Подобные наблюдения сделаны и у подвергшихся уколу инфицированной иглой медицинских работников и у новорожденных, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей. Хотя это может указывать на протективную роль Т-хелперов 1 типа, следует учесть и другую возможность: подобный иммунный ответ мог быть вызван контактом с дефектными, не способными к развитию инфекции, вирусными частицами и поэтому не обязательно подразумевает защиту от способного к репликации вируса.

Гуморальный иммунный ответ на ВИЧ

Роль гуморального иммунного ответа в течении ВИЧ-инфекции изучена меньше. Медленное прогрессирование иммунодефицита наблюдалось у пациентов с высокими титрами антител к р24 [63], устойчивостью титров нейтрализующих антител к первичным и аутологичным штаммам вируса [64] и отсутствием антител к некоторым эпитопам gp120 [62]. У пациентов с длительным непрогрессирующим течением инфекции отмечена тенденция к широкой активности нейтрализующих антител к ряду первичных штаммов и устойчивость титров нейтрализующих антител против аутологичного штамма вируса.

Пока не ясно, играют ли нейтрализующие антитела защитную роль или просто отражают сохранность относительно интактной иммунной системы. К числу людей с высоким риском ВИЧ-инфекции — контактировавших, но не заболевших — по определению относят лиц, у которых не определяются антитела к ВИЧ. Это определение подразумевает, что системный гуморальный ответ может и не играть ведущей роли в защите от инфекции. У этих людей на слизистых обнаружены секреторные IgA к белкам ВИЧ, которые обычными методами не выявляются [65, 66]. Таким образом, защита от ВИЧ-инфекции может определяться местными секреторными IgA, а не циркулирующими IgG. По некоторым наблюдениям, определенные антитела к ВИЧ-1 могут облегчать проникновение вируса в лимфоциты CD4.

Наличие нейтрализующих антител у ВИЧ-инфицированных подтверждено рядом исследований. Однако появление этих антител, по-видимому, запаздывает: ко времени, когда появляются антитела, в плазме появляются и новые — устойчивые к ним —

штаммы вируса. Таким образом, гуморальный ответ напоминает стрельбу по движущейся мишени — вирус постоянно ускользает от антител. Возможно, дальнейшее изучение этой проблемы позволит создать новые методы воздействия на вирус.

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

Литература

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a Tlymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983, 220: 868-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=6189183>
2. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983, 220: 865-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=6601823>
3. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira O. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986, 233: 343
4. Liu SL, Schacker T, Musey L, et al. Divergent patterns of progression to AIDS after infection from the same source: HIV type 1 evolution and antiviral responses. *J Virol* 1997, 71: 4284-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=9151816>
5. Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Brief report: Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995, 332: 228-32
6. Oh SY, Cruickshank WW, Raina J, et al. Identification of HIV-1 envelope glykoprotein in the serum of AIDS and ARC patients. *J Acquired Immune Defic Syndr* 1992, 5: 251.
7. Sunila I, Vaccarezza M, Pantaleo G, Fauci AS, Orenstein JM. Gp120 is present on the plasma membrane of apoptotic CD4 cells prepared from lymph nodes of HIV-1-infected individuals: an immunoelectron microscopic study. *AIDS* 1997, 11: 27-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=9110072>
8. Gelderblom HR, Gentile M, Scheidler A, Uzel M, Pauli G. Zur Struktur und Funktion bei HIV. *AIFO* 1993, 5: 231.
9. Wong-Staal F. HIVs and their replication. In: *Fundamental Virology*, Ed.: Fields BN, Knipe DM et al. Raven Press, Ltd., New York 1991.
10. Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer WH, Jones KA. A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA. *Cell* 1998, 92: 451-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=9491887>
11. Aiken C, Konner J, Landau NR, Lenburg ME, Trono D. Nef induces CD4 endocytosis: Requirement for a critical dileucine motif in the membraneproximal CD4 cytoplasmic domain. *Cell* 1994, 76: 853-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=8124721>
12. Collins KL, Chen BK, Walker BD, Baltimore D. HIV-1 nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 1998, 391: 397-401. <http://amedeo.com/lit.php?id=9450757>
13. Peter F. HIV nef: The mother of all evil? *Immunity*, 1998, 9: 433-7.
14. Miller RH, Sarver N. HIV accessory proteins as therapeutic targets. *Nat Med* 1997, 3: 389-94.

15. Bour S, Schubert U, Strebel K. The HIV type 1 vpu protein specifically binds to the cytoplasmic domain of CD4: Implications for the mechanism of degradation. *J Virol* 1995, 69: 1510-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=7853484>
16. Cullen BR. HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell. *Cell* 1998, 93: 685-92.
17. Schooley RT, Merigan TC, Gaut P, et al. Recombinant soluble CD4 therapy in patients with AIDS and ARC. *Ann Intern Med* 1990, 112: 247-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=2297203>
18. Bour S, Geleziunas R, Wainberg MA. The HIV type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection. *Microbiol Rev* 1995, 59: 63-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=7708013>
19. Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, et al. Cross-linking CD4 by HIV gp120 primes T cells for activation induced apoptosis. *J Exp Med* 1992, 176: 1099-106. <http://amedeo.com/lit.php?id=1402655>
20. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984, 312: 763-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=6096719>
21. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984, 312: 767-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=6083454>
22. Edwards TG, Hoffman TL, Baribaud F, et al. Relationships between CD4 independence, neutralization sensitivity and exposure of a CD4-induced epitope in an HIV-1 envelope protein. *J Virol* 2001, 75:5230-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11333905>
23. Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Controlling HIV pathogenesis: the role of thenoncytotoxic anti-HIV response of CD8+ T cells. *Immunol Today* 1996,17: 217-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=8991383>
24. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya S, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 α , and MIP-1 β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995, 270: 1811-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=8525373>
25. Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996, 381: 661-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8649511>
26. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the β -chemo-kine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996, 85: 1149-58. <http://amedeo.com/lit.php?id=8674120>
27. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996, 381: 667-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=8649512>
28. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996, 272: 872-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=8629022>
29. Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997, 89: 263-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=9108481>
30. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 1998, 4: 1302-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9809555>
31. Deng HK, Unutmaz D, Kewalramani VN, Littman DR. Expression cloning of new receptors used by simian and human immunodeficiency viruses. *Nature* 1997, 388: 296-300. <http://amedeo.com/lit.php?id=9230441>
32. Liao F, Alkhatib G, Peden KWC, Sharma G, Berger EA, Farber JM. STRL-33, a novel chemokine receptor-like protein, functions as a fusion cofactor for both macrophage-tropic and T cell line-tropic HIV-1. *J Exp Med* 1997, 185: 2015-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=9166430>

33. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996, 86: 367-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=8756719>
34. Biti R, Ffrench RF, Young J, Bennetts B, Stewart G, Liang T. HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. *Nature Med* 1997, 3: 252-3.
35. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restrictions of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. *Science* 1996, 273: 1856-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=8791590>
36. Anzala AO, Ball TB, Rostron T, O'Brien SJ, Plummer FA, Rowland-Jones SL. CCR2-64I allele and genotype association with delayed AIDS progression in African women. *Lancet* 1998, 351: 1632-3.
37. Winkler C, Modi W, Smith MW, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. *Science* 1998, 279: 389-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=9430590>
38. Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen ISY. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: Molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. *Cell* 1990, 61: 213-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=2331748>
39. Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 1997, 387: 183-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9144289>
40. Kohl NE, Emini EA, Schleif WA, et al. Active HIV protease is required for viral infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85: 4686-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=3290901>
41. Geijtenbeek TB, Torensma R, van Vliet SJ, et al. Identification of DCSIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell* 2000, 100: 575-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=10721994>
42. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993, 362: 359-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=8096068>
43. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993, 362: 355-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8455722>
44. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995, 86: 1082-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7620162>
45. Tenner-Racz K, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. The unenlarged lymph nodes of HIV-1-infected, asymptomatic patients with high CD4 T cell counts are sites for virus replication and CD4 T cell proliferation. The impact of HAART. *J Exp Med* 1998, 187: 949-59. <http://amedeo.com/lit.php?id=9500797>
46. Carrington M, Nelson GW, Martin MP, et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science* 1999, 284: 1748-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=10073943>
47. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996, 2: 405-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=8597949>
48. Lockett SF, Robertson JR, Brettle RP, et al. Mismatched human leukocyte antigen alleles protect against heterosexual HIV transmission. *J Acq Imm Defic Syndr* 2001, 27: 277-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464148>
49. Kaul R, Rowland-Jones SL, Kimani J, et al. New insights into HIV-1 specific cytotoxic T-lymphocyte responses in exposed, persistently seronegative Kenyan sex workers. *Immunol Lett* 2001, 79: 3-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=11595284>
50. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997, 278: 1447-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=9367954>

51. Keet IP, Tang J, Klein MR, et al. Consistent associations of HLA class I and II and transporter gene products with progression of HIV type 1 infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1999, 180: 299-309. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395843>
52. Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, et al. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat Med* 1997, 3: 212-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9018241>
53. Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, et al. Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA. *Science* 1998, 279: 2103-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9516110>
54. Pinto LA, Sullivan J, Berzofsky JA, et al. Env-specific cytotoxic T lymphocyte responses in HIV seronegative health care workers occupationally exposed to HIV contaminated body fluids. *J Clin Invest* 1995, 96: 867-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=7635981>
55. Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing viral replication. *Science* 1986, 234: 1563-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=2431484>
56. Baier M, Werner A, Bannert N, Metzner K, Kurth R. HIV suppression by interleukin-16. *Nature* 1995, 378: 563.
57. Pal R, Garzino-Demo A, Markham PD, et al. Inhibition of HIV-1 infection by the R-chemokine MDC. *Science* 1997, 278: 695-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9381181>
58. Clerici M, Giorgi JV, Chou CC, et al. Cell-mediated immune response to HIV (HIV) type-1 in seronegative homosexual men with a recent sexual exposure to HIV-1. *J Infect Dis* 1992, 165: 1012-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=1533867>
59. Murakami T, Nakajima T, Koyanagi Y, et al. A small molecule CXCR4 inhibitor that blocks T cell line-tropic HIV-1 infection. *J Exp Med* 1997, 186: 1389-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=9334379>
60. Schols D, Struyf S, Van Damme J, et al. Inhibition of T-tropic HIV strains by selective antagonization of the chemokine receptor CXCR4. *J Exp Med* 1997, 186: 1383-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9334378>
61. Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998, 393: 595-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9634238>
62. Wong MT, Warren RQ, Anderson SA, et al. Longitudinal analysis of the humoral immune response to HIV type 1 gp160 epitopes in rapidly progressing and nonprogressing HIV-1 infected subjects. *J Infect Dis* 1993, 168: 1523-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=7504036>
63. Hogervorst E, Jurriaans S, de Wolf F, et al. Predictors for non- and slow progression in HIV type 1 infection: low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV-1 p24-specific but not V3-specific antibody levels. *J Infect Dis* 1995, 171: 811-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=7706807>
64. Montefiori DC, Pantaleo G, Fink LM, et al. Neutralizing and infection-enhancing antibody responses to HIV type 1 in long-term nonprogressors. *J Infect Dis* 1996, 173: 60-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=8537683>
65. Mazzoli S, Trabattoni D, Lo Caputo S, et al. HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. *Nat Med* 1997, 3: 1250-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9359700>
66. Saha K, Zhang J, Gupta A et al. Isolation of primary HIV-1 that target CD8+ T lymphocytes using CD8 as a receptor. *Nat Med* 2001, 7: 65-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=11135618>

Глава 2.

Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции

М. Альтфельд, Б. Уокер

Введение

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

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

Клиническая картина

По завершении инкубационного периода, который длится от нескольких дней до нескольких недель, в большинстве случаев развивается острое гриппоподобное заболевание. Самые частые симптомы — лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, язвы на слизистой полости рта, лимфаденопатия, артралгия, фарингит, недомогание, похудание, асептический менингит и миалгия (табл. 1). В недавно опубликованном исследовании Necht и соавт. наиболее чувствительными клиническими критериями острой лихорадочной фазы ВИЧ инфекции признаны лихорадка (80%) и недомогание (68%), а наиболее специфичными — похудание (86%) и язвы слизистой полости рта (85%). В этом же исследовании наибольшая предсказательная ценность положительного результата была у лихорадки и сыпи (особенно при их сочетании), за ними шли язвы слизистой полости рта и фарингит. В исследовании Daar и соавт. наибольшая предсказательная ценность отмечена у лихорадки, сыпи, миалгии, артралгии и ночных потов.

Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции обычно продолжается 7—10 дней, очень редко — более 14 дней. Тяжесть и продолжительность симптомов имеет прогностическое значение: чем они больше, тем быстрее прогрессирует заболевание. Из-за неспецифичности симптомов диагностика этой стадии ВИЧ-инфекции является трудной задачей, в решении которой помогает тщательный сбор анамнеза и выяснение контактов.

Таблица 1. Основные симптомы острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции

Симптом	Частота	Отношение шансов (95% доверительный интервал)
Лихорадка	80%	5,2 (2,3–11,7)
Сыпь	51%	4,8 (2,4–9,8)
Язвы слизистой полости рта	37%	3,1 (1,5–6,6)
Артралгия	54%	2,6 (1,3–5,1)
Фарингит	44%	2,6 (1,3–5,1)
Потеря аппетита	54%	2,5 (1,2–4,8)
Потеря веса > 2,5 кг	32%	2,8 (1,3–6,0)
Недомогание	68%	2,2 (1,1–4,5)
Миалгия	49%	2,1 (1,1–4,2)
Лихорадка и сыпь	46%	8,3 (3,6–19,3)

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

Диагностика

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

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

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

В дифференциальной диагностике главное место занимает инфекционный мононуклеоз. Следует учесть также гепатит, грипп, токсоплазмоз, сифилис и побочные эффекты лекарственных средств. В целом, самый важный момент в диагностике острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции — это как раз включение ее в дифферен-

циальный диагноз. Когда ВИЧ-инфекция заподозрена, остается провести тест на антитела к ВИЧ и — при необходимости — определить вирусную нагрузку (рис. 1).

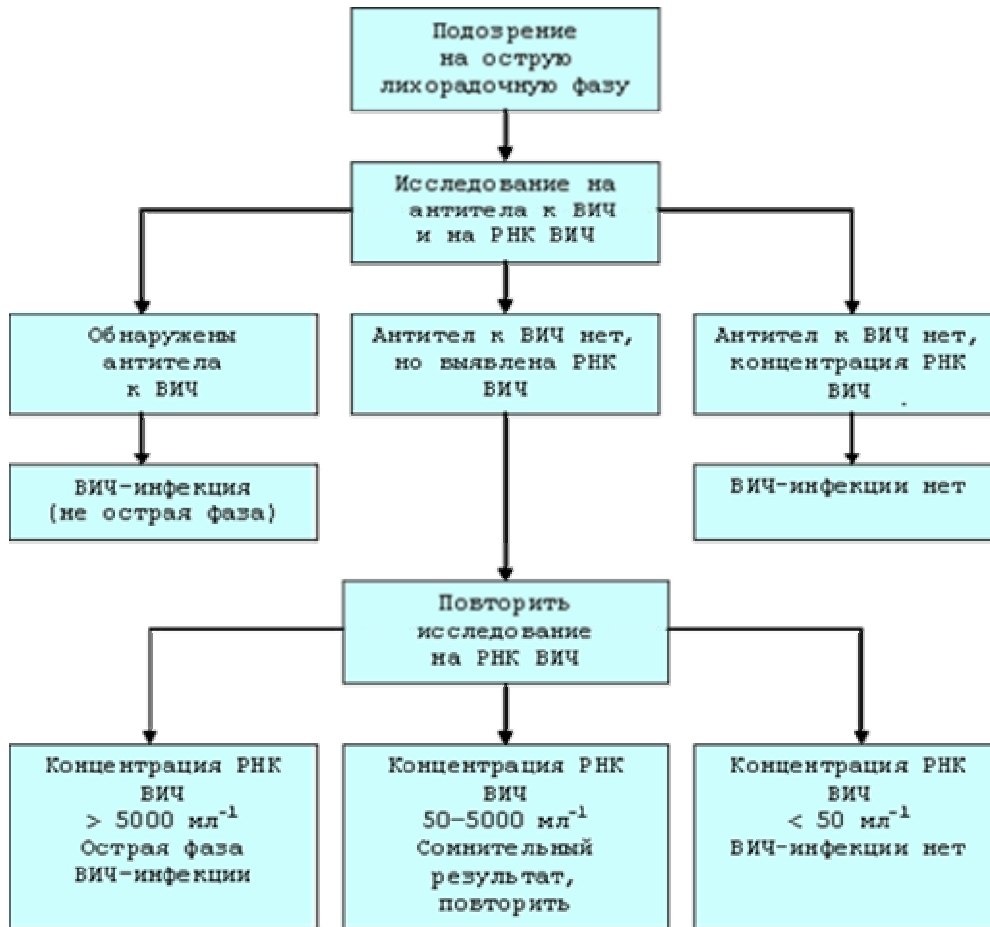


Рисунок 1. Диагностический алгоритм при подозрении на острую лихорадочную фазу ВИЧ-инфекции (источник: Hecht et al., AIDS 2002).

Лечение

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

Первые исследования терапии во время острой фазы ВИЧ-инфекции с последующими плановыми перерывами показали, что с помощью антиретровирусных средств можно поддержать специфический иммунный ответ на ВИЧ. Большинство пациентов через некоторое время смогли прекратить лечение и достигли по крайней мере временного подавления репликации вируса; у некоторых из них концентрация РНК ВИЧ сохранялась на уровне $< 5000 \text{ мл}^{-1}$ в течение 3 лет и более. Однако у

некоторых пациентов вирусная нагрузка со временем опять возросла и превысила начальный уровень, что потребовало возобновления терапии.

Отдаленная польза раннего начала лечения пока не доказана. Не ясно также, сколько продолжается период острой фазы инфекции, в течение которого начало терапии позволяет добиться иммунологического, вирусологического и клинического успеха. До тех пор, пока ответы на эти вопросы не найдены, лечение пациентов с острой лихорадочной фазой ВИЧ-инфекции должно проводиться в рамках контролируемых испытаний. Если это не осуществимо, пациенту следует предложить пройти стандартный курс терапии первого ряда. Обычно лечение продолжается год, после чего переходят на терапию с плановыми перерывами в рамках контролируемых испытаний.

Перед началом антиретровирусной терапии следует открыто обсудить с пациентом связанные с ней вопросы: предупредить, что польза раннего лечения пока не доказана, рассказать о риске осложнений антиретровирусной терапии и перерывов в ней (включая побочные эффекты, развитие устойчивости, острый ретровирусный синдром во время реактивации вируса), а также о риске передачи ВИЧ и суперинфекции во время перерывов в лечении.

Литература

1. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000, 407:523-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11029005>
2. Kahn JO and Walker BD. Acute HIV type 1 infection. *New Eng J Med* 1998, 339:33-9.
3. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, et al. Cellular Immune Responses and Viral Diversity in Individuals Treated during Acute and Early HIV-1 Infection. *J Exp Med* 2001, 193:169-180. <http://amedeo.com/lit.php?id=11148221>
4. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002, 16:1119-1129. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004270>
5. Yeni PG, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002, 288:222-235. <http://jama.amaassn.org/issues/v288n2/ffull/jst20002.html>
6. Daar E Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 2001, 134:25-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=11187417>
7. The PRN Notebook – Special Edition February 2002: Primary HIV-1 Infection. (<http://www.prn.org>)

Глава 3. Лечение ВИЧ-инфекции

1. История

К. Хоффман

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

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

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

Однако вскоре — в сентябре 1995 года — внимание медицинской общественности привлекли результаты европейско-австралийского исследования DELTA [Delta, 1995] и американского исследования ACTG 175 [Hammer et al., 1996]. Из них следовало, что сочетание двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы эффективнее монотерапии. Действительно, частота двух неблагоприятных клинических исходов (СПИДа и смерти) на фоне двухкомпонентной терапии оказалась значительно ниже. Оба исследования показали, что, судя по всему, крайне важно сразу назначать два препарата, а не использовать их по очереди.

Несомненно, в антиретровирусной терапии произошел прорыв. К тому времени уже несколько месяцев шли первые исследования препаратов совершенно нового класса — ингибиторов протеазы. Они были созданы в научных лабораториях на основании данных о молекулярной структуре ВИЧ и его протеазы. Клиническое их значение представлялось неясным. Между тем, стали известны предварительные

результаты клинических испытаний ингибиторов протеазы, постепенно распространялись слухи об их эффективности. Осенью 1995 года между тремя фармацевтическими компаниями (Abbott, Roche и MSD) разразилась жесточайшая борьба. В стремлении вывести на рынок первый ингибитор протеазы, каждая из них проводила интенсивные клинические испытания своего препарата — ритонавира, саквинавира или индинавира. Исследователи неделями не покидали клинические базы, ночами обрабатывая данные наблюдений и тысяч анкет. В результате такой напряженной работы с декабря 1995 года по март 1996 года для лечения ВИЧ-инфекции были одобрены все три препарата: первым — саквинавир, затем — ритонавир и, наконец, — индинавир.

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

В феврале 1996 года на третьей Конференции по ретровирусным и оппортунистическим инфекциям в Вашингтоне многих заставил затаить дыхание доклад Билла Камерона (Bill Cameron) о первых результатах исследования препарата АВТ-247. Аудитория замерла. Потрясенные слушатели узнали, что простое дополнение терапии раствором ритонавира для приема внутрь привело к сокращению смертности среди больных СПИДом с 38% до 22% [Cameron et al., 1998]. Таких сенсационных результатов антиретровирусная терапия еще не знала!

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

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

К тому времени доктор Дэвид Хо (David Ho), признанный в 1996 году журналом «Тайм» Человеком года, завершил исследование, пролившее свет на цикл жизнедеятельности ВИЧ, который ранее представляли совершенно неверно [Ho et al., 1995; Perelson et al., 1996]. Лозунг «Бить ВИЧ раньше и сильнее!», провозглашенный доктором Хо годом раньше, теперь подхватили почти все врачи. Узнав о том, что в организме человека ВИЧ постоянно и все более активно воспроизводится, безжалостно, день за днем, уничтожая лимфоциты CD4, никто больше не думал о «латентной фазе ВИЧ-инфекции» и не представлял жизни без антиретровирусной терапии. Во многих центрах ВИЧ-медицины буквально все больные получали

ВААРТ. Всего за три года — с 1994 по 1997 год — в Европе доля больных, не получающих антиретровирусную терапию, сократилась с 37% до примерно 9%, а доля получающих ВААРТ возросла с 2% до 64% [Kirk et al., 1998].

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

В 1996 и 1997 годах слышались первые жалобы больных на неуемный аппетит и прибавку в весе. Но разве это плохо после стольких-то лет истощения и парентерального питания? Да и в состав ингибиторов протеазы входят лактоза с желатином, а в результате низкой вирусемии энергозатраты падают. Кроме того считалось, что повышенный аппетит вполне естественен, раз уж у ВИЧ-инфицированных и степень иммунодефицита снизилась, и в целом самочувствие улучшилось. Пожалуй, единственное, что несколько смущало специалистов — худые лица пополневших больных. Тем временем все больше и больше росло недовольство пациентов необходимостью принимать таблетки горстями.

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

Подобном многим другим надеждам, надежда на полное искоренение (и излечение) ВИЧ-инфекции, которая поначалу казалась такой осуществимой, тоже развеялась. Сейчас уже ясно, что на основании математических моделей составлять далеко идущие прогнозы в отношении ВИЧ-инфекции невозможно. Но в 1997 году на них полагались: тогда считалось, что для полного и окончательного уничтожения ВИЧ в

организме потребуется самое большее три года лечения антиретровирусными препаратами в терапевтических дозах. Уничтожение — вот волшебное слово тех времен. Однако изначально отведенный на него срок увеличивался на каждой следующей конференции. Предсказывать природные явления не так уж просто, и данные новых исследований заставили всех протрезветь: оказалось, что ВИЧ даже после длительного подавления сохраняется в латентном состоянии в клетках, и нескольких вирусов достаточно, чтобы без лечения инфекция вспыхнула вновь. Наконец, на Всемирной конференции по СПИДу в Барселоне специалисты согласились с безрадостным фактом: освободить организм от ВИЧ невозможно. По последним данным, для этого ВИЧ-инфицированному потребовалось бы принимать антиретровирусные препараты 50—70 лет. Точно пока можно сказать лишь одно: в ближайшие 10 лет ВИЧ побежден не будет.

Сегодня более здоровой представляется мысль не об уничтожении ВИЧ, а о длительном, пожизненном лечении ВИЧ-инфекции — таком же, как любой хронической болезни, скажем, сахарного диабета. Однако это означает, что больным придется долгие годы принимать препараты, соблюдая жесточайшую дисциплину. Любой, кто знаком с лечением сахарного диабета, поймет, какие трудности встанут перед врачами и больными, и насколько важно как можно скорее усовершенствовать комбинированную антиретровирусную терапию. Далеко не каждый ВИЧ-инфицированный обладает тем уровнем самодисциплины и теми умственными и физическими способностями, чтобы десять, двадцать, а то и тридцать лет подряд нисколько не нарушать режим лечения, при котором препараты следует принимать по нескольку раз в день в одно и то же время. К счастью, по-видимому, это и не понадобится. Схемы антиретровирусной терапии совершенствуются и обновляются. На подходе схема, при которой препараты потребуется принимать раз в день, а может быть даже всего два раза в неделю.

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

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

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

Пожалуй, врачам, занимающимся лечением ВИЧ-инфекции, как никаким другим следует, оставаясь открытыми для новых методов, помнить о «каменном веке» своей специальности. Тот, кто категорически против прерывания терапии и упорно придерживается жестких схем, не только остается в стороне от современных реалий,

но и теряет чутье. Тот, кто не утруждает себя приобретением новых знаний и не посещает по несколько раз в год специальные конференции, не сможет правильно лечить своих пациентов, ведь подходы к лечению ВИЧ-инфекции меняются по крайней мере каждые два-три года. Тот, кто неукоснительно следует принципам доказательной медицины и в своей практике ни на шаг не отступает от рекомендаций, быстро отстает от жизни. ВИЧ-медицина постоянно развивается и меняется. Рекомендации остаются только рекомендациями. Многие из них устарели уже в момент выхода. В этой области нет непреложных правил. В то же время и тот, кто принимает за свободу случайность выбора, либо полагает, что данные основных исследований можно не принимать во внимание, тоже ошибается. Индивидуальный подход к лечению не означает, что лечить можно, как придется. Кроме того, следует запомнить раз и навсегда: ответственность за плохую соблюдаемость режима лечения с больным разделяет врач. И еще. Даже многие опытные врачи пренебрегают важным правилом: каждый больной имеет право знать, почему ему назначено или не назначено то или иное лечение.

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

Литература

1. Ault A. FDA warns of potential protease-inhibitor link to hyperglycaemia. *Lancet* 1997, 349:1819.
2. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999, 354:1112-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>
3. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997, 11:1731-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386808>
4. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9.
5. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994, 343:871-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=7908356>
6. Consensus Statement on Antiretroviral Treatment for AIDS in Poor Countries by Individual Members of the Faculty of Harvard University. 2001. <http://hiv.net/link.php?id=182>
7. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996, 348: 283-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=8709686>
8. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2000, 133:35-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10877738>
9. Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, et al. A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1992, 326:437-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=1346337>
10. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996, 335:1081-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813038>

11. Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* 2000, 355:2147-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=10902643>
12. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995, 333:450-1.
13. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995, 373:123-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=7816094>
14. Kirk O, Mocroft A, Katzenstein TL, et al. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. *AIDS* 1998, 12: 2031-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9814872>
15. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11071184>.
16. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8599114>
17. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4- positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990, 322:941-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=1969115>. Overview of Antiretroviral Drugs 61 Hoffmann, Kamps, et al.

2. Антиретровирусные препараты

К. Хоффман

Таблица 2.1. Антиретровирусные препараты

Торговое название	Распространенное сокращение	Международное название	Производитель
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)			
Комбивир		Зидовудин ламивудин	+ GlaxoSmithKline
Эпивир	3TC	Ламивудин	GlaxoSmithKline
Хивид	ddC	Зальцитабин	Roche
Ретровир	AZT	Зидовудин	GlaxoSmithKline
Тризивир		Зидовудин ламивудин абакавир	+ + GlaxoSmithKline
Видекс	ddI	Диданозин	Bristol-Myers Squibb
Вирид	TDF	Тенофовир	Gilead
Зерит	d4T	Ставудин	Bristol-Myers Squibb
Зиаген	ABC	Абакавир	GlaxoSmithKline
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)			
Рескриптор	DLV	Делавирдин	Pfizer
Сустива, Стокрин	EFV	Ифавиренц	Bristol-Myers Squibb
Вирамун	NVP	Невирапин	Boehringer Pharma Ingelheim
Ингибиторы протеазы (ИП)			
Агенераза	APV	Ампренавир	GlaxoSmithKline
Криксиван	IDV	Индинавир	MSD
Фортоваза	SQV-SGC	Саквинавир-МЖК	Roche
Инвираза	SQV-HGC	Саквинавир-ТЖК	Roche
Калетра	LPVr	Лопинавир/Ритонавир	Abbott Laboratories
Норвир	RTV	Ритонавир	Abbott Laboratories
Вирасепт	NFV	Нелфинавир	Roche

В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции доступны три группы антиретровирусных препаратов: нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторы протеазы (ИП). В общей сложности зарегистрировано около

20 препаратов, в том числе комбинированных (табл. 2.1). В марте 2003 года появился энфувиртид — родоначальник четвертой группы антиретровирусных средств. В ближайшие годы, скорее всего, будут одобрены к применению многие из разрабатываемых сегодня препаратов и групп. Кроме того, проводятся исследования в области иммунотерапии ВИЧ-инфекции с помощью вакцин и цитокинов (интерферонов, интерлейкинов).

В этом разделе представлен обзор антиретровирусных препаратов, их особенностей и недостатков. Основные комбинации препаратов описаны в разделе «Как начать ВААРТ?»

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

Механизм действия

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

Чтобы стать активным, НИОТ должен подвергнуться внутриклеточному фосфорилированию, в результате которого он превращается в трифосфат. Зидовудин и ставудин — это аналоги тимидина, а зальцитабин и ламивудин — аналоги цитидина. Соответственно, применять одновременно зидовудин и ставудин бессмысленно, ведь оба препарата конкурируют с одним и тем же нуклеозидом. То же относится и к сочетанию зальцитабина и ламивудина. Диданозин является аналогом инозина и превращается в дидезоксиаденозинтрифосфат. Абакавир — аналог гуанина. Устойчивость к НИОТ очень часто бывает перекрестной (см. гл. «Исследование устойчивости ВИЧ»)

НИОТ служат основой почти всех схем антиретровирусной терапии. Они являются мощными ингибиторами репликации ВИЧ и быстро всасываются при приеме внутрь. В то же время они дают множество побочных эффектов, в числе которых угнетение кроветворения, лактацидоз, полинейропатия и панкреатит. На фоне их приема больные могут жаловаться на утомляемость, головную боль, различные желудочно-кишечные нарушения, в частности, на неприятные ощущения в животе, тошноту, рвоту и понос. Если ранее липодистрофию связывали исключительно с применением ИП, теперь известно, что и НИОТ способны вызвать различные нарушения липидного обмена (прежде всего липоатрофию) [Galli et al., 2002].

Большинство побочных эффектов обусловлено токсическим действием НИОТ на митохондрии, которое впервые было описано в 1999 году [Brinkmann et al., 1999]. Дело в том, что митохондриям тоже требуются нуклеозиды. Когда вместо природных нуклеозидов митохондрии получают подложные, в них нарушается метаболизм и они дегенерируют. Судя по последним клиническим и научным данным, НИОТ существенно отличаются друг от друга по выраженности токсического действия на митохондрии.

Выведение НИОТ осуществляется в основном за счет почечной экскреции, поэтому они не взаимодействуют с препаратами, которые метаболизируются в печени. В

связи с этим в лекарственные взаимодействия НИОТ вступают не очень часто. В то же время *in vitro* некоторые препараты, в частности рибавирин, нарушают внутриклеточное фосфорилирование зидовудина и ставудина [Piscitelli et Galliciano, 2001].

Отдельные НИОТ

Абакавир (Зиаген) — мощный НИОТ, который переносится лучше других препаратов группы и обладает хорошей проникающей способностью в ЦНС. Препятствием к его применению служит реакция гиперчувствительности, природа которой пока не вполне понятна. Она возникает у 4—5% больных, причем почти всегда (в 93% случаев) в первые 6 недель приема препарата. О проявлениях и лечении этого осложнения, которое в некоторых случаях (особенно при повторном назначении препарата) смертельно, должен знать каждый лечащий врач (см. гл. «Побочные эффекты»). Назначая абакавир, врач должен понимать, что его отношения с больным подвергнутся испытанию, поскольку в инструкции к препарату содержится крайне грозное предостережение, а распознать сразу реакцию гиперчувствительности бывает сложно. В нескольких публикациях 2002 года высказывалось предположение, что наличие антигенов HLA B5701 свидетельствует о генетической предрасположенности к реакции гиперчувствительности на абакавир и повышает ее риск [Mallal et al., 2002; Hetherington et al., 2002]. В остальном абакавир вполне безопасен при длительном применении, его главное достоинство — отсутствие выраженного токсического действия на митохондрии [Carr et al., 2002].

Зидовудин (Азидотимидин, Ретровир) — первый антиретровирусный препарат: он появился на рынке еще в 1987 году. Несколько лет его применяли в слишком высоких дозах, поэтому он часто вызывал угнетение кроветворения и вызывал нарекания. Сегодня обязательным условием лечения зидовудином (даже в стандартных дозах) остается контроль состава крови. На фоне длительной терапии почти всегда развивается макроцитоз. Желудочно-кишечные нарушения, наблюдаемые в начале терапии, обычно быстро проходят. Долгосрочных побочных эффектов у зидовудина немного. Главные и очень важные преимущества этого препарата, который и поныне является основой многих схем ВААРТ и антиретровирусной профилактики — отсутствие нейротоксичности и способность проникать в ЦНС.

Зальцитабин (Хивид) в середине 1990-х годов подробно изучали в схемах, включающих два НИОТ. Поскольку этот препарат относительно часто вызывает периферическую нейропатию, требует приема три раза в сутки, а данных о нем в начале эпохи ВААРТ было мало, его применение сочли нежелательным. Сегодня зальцитабин назначают реже других НИОТ. Зальцитабину свойственно вызвать стоматит. Хотя в настоящее время двукратный режим приема зальцитабина уже считают допустимым [Moyle and Gazzard, 1998], этот препарат не выдерживает конкуренции с новыми НИОТ и, скорее всего, рано или поздно его перестанут применять.

Диданозин (Видекс) — хорошо изученный НИОТ, высокая эффективность которого подтверждена многими рандомизированными испытаниями. В 2000 году появилась новая лекарственная форма препарата — таблетки в кислотоустойчивой оболочке. В этом виде значительно улучшилась его переносимость (раньше он выпускался в таблетках для разжевывания). Диданозин остается одним из важнейших компонентов ВААРТ. Показано, что он эффективнее зидовудина, причем даже при прогрессирующей ВИЧ-инфекции: об этом свидетельствует испытание ACTG 175 [Hammer et al., 1996], которое подтвердило более ранние наблюдения [Kahn et al.,

1992]. По некоторым данным, при неэффективности зидовудина диданозин действует лучше ставудина [Havlir et al., 2001]. Типичными и достаточно частыми побочными эффектами диданозина служат желудочно-кишечные нарушения. Не столь частым, но тоже свойственным ставудину побочным эффектом является панкреатит, который, возможно, дозозависим, а в некоторых случаях смертелен. Особой бдительности требуют сочетания диданозина со ставудином и гидроксимочевинной [Havlir et al., 2001]. Преимущество диданозина — простой режим приема (его следует принимать лишь раз в сутки). Однако это преимущество несколько стерто из-за необходимости принимать препарат натощак.

Ставудин (Зерит) — второй (после зидовудина) аналог тимидина. В начале лечения он переносится лучше, чем зидовудин: дает меньше желудочно-кишечных побочных эффектов, не так выражено подавляет кроветворение. Установлено, что по эффективности ставудин не уступает зидовудину, и много лет его назначали чаще других НИОТ. Недавно, когда больше внимания стали уделять отдаленным побочным эффектам, выяснилось, что в этом отношении ставудин опаснее других НИОТ. На фоне его приема, особенно в сочетании с диданозином и ламивудином, возрастает риск лактацидоза [Gerard et al., 2000; Miller et al., 2000; Mokrzycki et al., 2000; John et al., 2001]. Появился ряд сообщений о способности ставудина нарушать нервно-мышечную передачу, в результате чего развивается прогрессирующая мышечная слабость. По данным одного исследования 22 (в том числе 7 умерших) из 25 больных с нарушениями по типу синдрома Гийена—Барре и лактацидозом получали ставудин, причем 11 из них — в сочетании с диданозином [Marcus et al., 2002]. По-видимому, частота липодистрофии на фоне приема ставудина тоже возрастает. По данным немецкого когортного исследования, через год приема ставудина риск липоатрофии увеличивается вдвое [Mauss et al., 2002]. Подобное исследование в Швейцарии свидетельствует, что через два года терапии ставудином риск липоатрофии увеличивается в три раза. Эти данные подтверждены и другими исследованиями [Chene et al., 2002], а опровергнуты только одним [Vogner et al., 2001].

Еще убедительнее когортных исследований против ставудина свидетельствуют опубликованные результаты первых клинических испытаний, которые доказывают, что при отмене ставудина (замене другим НИОТ) липоатрофии регрессирует. В частности, в Австралии было проведено рандомизированное испытание среди 111 больных с липоатрофией, развившейся после длительной ВААРТ. Этим больным ставудин или зидовудин меняли на абакавир. При замене ставудина улучшение было более выраженным [Carr et al., 2002]. Правда, это улучшение через 24 недели было весьма скромным: увеличение толщины подкожной клетчатки, зарегистрированное при двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии, внешне было незаметно. Исследователи пришли к выводу, что видимый эффект может быть достигнут лишь через несколько лет после отмены ставудина. Об обратном развитии липоатрофии (столь же медленном) после замены ставудина на другой НИОТ свидетельствуют еще два исследования [John et al., 2002; McGomsey et al., 2002]. Следовательно, больным с тяжелой липоатрофией ставудин необходимо менять на другой НИОТ. Желательно, чтобы это был абакавир, но следует учитывать лекарственную устойчивость. Эта мера, однако, не гарантирует устранения липоатрофии. В любом случае, следует запастись терпением.

Ламивудин (Эпивир) очень хорошо переносится, и его часто назначают. Он входит в состав комбинированных препаратов: Комбивира (ламивудин/зидовудин) и Тризивира (ламивудин/зидовудин/абакавир). Главный недостаток ламивудина — быстрое развитие устойчивости к нему, для которой ВИЧ достаточно единственной

точечной мутации (M184V). Поскольку устойчивость к ламивудину возникает буквально за несколько недель, монотерапия им практически бесполезна. Включать ли его в схему антиретровирусной терапии в качестве единственного НИОТ? Вопрос сложный. Дело в том, что мутация M184V, похоже, нарушает биологическую приспособляемость ВИЧ. Таким образом, продолжать терапию ламивудином после появления устойчивости к нему, по-видимому, имеет смысл [Miller et al., 2002].

Ламивудин также эффективен в отношении вируса гепатита В. Судя по всему, препарат допустимо применять раз в сутки [Sension et al., 2002]. В США ламивудин стал первым НИОТ, одобренным для однократного применения.

Тенофовир (Вирид), подобно НИОТ, выступает в качестве подложного строительного материала для вирусной ДНК и подавляет обратную транскриптазу ВИЧ. Однако этот препарат представляет собой аналог нуклеотида, а не нуклеозида, поскольку не только включает пентозу и азотистое основание, но и является монофосфатом. Более точное название препарата — тенофовир дизопроксил fumarate. Это вещество представляет собой фосфонат и лишь под действием сывороточной эстеразы превращается в собственно тенофовир, который, будучи монофосфатом, требует только двукратного внутриклеточного фосфорилирования [Robbins et al., 1998]. Первым нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы был адефовир. Когда из-за выраженного побочного действия и низкой эффективности от адефовира пришлось отказаться (сегодня его используют в низких дозах при гепатите В), был разработан тенофовир, который гораздо лучше переносится и обладает более высокой антиретровирусной активностью. По данным контролируемого испытания 902, в котором тенофовир включали в схему ВААРТ, через 48 недель терапии вирусная нагрузка сокращалась примерно в 4 раза [Schooley et al., 2002]. В испытании 903 среди не леченных больных тенофовир и ставудин (в комбинации с ламивудином и ифавиренцем) сравнивали двойным слепым методом. По предварительным данным, тенофовир по крайней мере не уступает в эффективности ставудину [Staszewski et al., 2002]. Кроме того, в группе получавших тенофовир отмечена меньшая частота побочных эффектов, прежде всего полинейропатии и перераспределения жира. Это согласуется с данными лабораторных исследований, которые показали, что фосфорилированный препарат обладает меньшим сродством к полимеразам митохондрий [Suo, 1998].

Тогда как положительных отзывов о тенофовире достаточно, данных о результатах его длительного применения пока нет. Известно, что при сочетании тенофовира с диданозином сывороточная концентрация последнего возрастает, и это повышает риск проявления его побочного действия [Kearney et al., 2002]. Вероятно, в такой комбинации суточную дозу диданозина следует сокращать до 250 мг. С другой стороны, тенофовир выводится почками, поэтому он редко вступает в лекарственные взаимодействия с препаратами, метаболизм которых происходит в печени. Таким образом, последствия длительного применения тенофовира и, в частности, возможность его токсического воздействия на почки при накоплении в организме, выяснить еще предстоит.

Какие базовые комбинации НИОТ лучше?

Все классические схемы ВААРТ включают два НИОТ — так называемую базовую комбинацию. Долгие годы, особенно до появления ИП и ННИОТ, множество исследований посвящалось поиску наилучшей базовой комбинации НИОТ. На деле, по-видимому, особой разницы между ними нет. Исследования показывали противоречивые результаты, что объяснимо как разными условиями исследований,

так и разнородностью экспериментальных групп. Только в одном ученые сходятся: базовые комбинации НИОТ с зальцитабином чуть менее эффективны. Так, по данным метаанализа данных нескольких рандомизированных испытаний, комбинация зидовудин + диданозин эффективнее, чем зидовудин + зальцитабин [HTCG, 1999]. Кроме того, установлено, что у больных, получавших антиретровирусную монотерапию, базовая комбинация зидовудин + ламивудин эффективнее, чем зидовудин + зальцитабин [Bartlett et al., 1996].

Зидовудин + ламивудин или ставудин + диданозин?

Эффективность наиболее часто употребляемых базовых комбинаций НИОТ, а именно комбинаций зидовудин + ламивудин и ставудин + диданозин, сравнивали во множестве исследований. В частности, по данным французского испытания Albi Trial, эффективнее, несомненно, комбинация ставудин + диданозин. Позже, правда, было установлено, что она гораздо чаще приводит к липоатрофии [Molina et al., 1999; Chene et al., 2002]. Кроме того, при развитии устойчивости к комбинации ставудин + диданозин устойчивость к зидовудину наблюдается не реже, чем после применения комбинации зидовудин + ламивудин [Picard et al., 2001]. В пользу комбинации ставудин + диданозин свидетельствовали также результаты исследования, в котором те же базовые комбинации сравнивали в сочетании с индинавиром [Eron et al., 2000].

Результаты еще одного исследования этих находок не подтвердили [Carr et al., 2000]. Так, не было обнаружено разницы в эффективности базовых комбинаций ставудин + диданозин, зидовудин + ламивудин и ставудин + ламивудин ни в сочетании с невирапином, ни с индинавиром [Foudraine et al., 1998; Squire et al., 2000; French et al., 2002].

Последнее крупное исследование, посвященное этому вопросу (исследование ACTG 384) еще не завершено. Пока, судя по всему, чаша весов склоняется в пользу комбинации зидовудин + ламивудин. Предварительные результаты этого исследования, опубликованные на Всемирной конференции по СПИДу в Барселоне [Robbins et al., 2002, Shafer et al., 2002], озадачивают: комбинация зидовудин + ламивудин более эффективна только в сочетании с ифавиренцем, а в сочетании с нелфинавиром преимуществ не имеет. Правдоподобного объяснения этим данным исследователи пока не представили.

Вывод

Имеющиеся на сегодня данные не позволяют прийти к четкому заключению и уверенно предпочесть одну базовую комбинацию НИОТ всем прочим. Таким образом, выбор следует делать, исходя из потребностей каждого больного.

Почти всегда выбирать следует одну из трех комбинаций: зидовудин + ламивудин, зидовудин + диданозин или ставудин + ламивудин. Учитывая последние данные о риске лактацидоза и липодистрофии, использовать комбинацию ставудин + диданозин следует осторожно.

Базовые комбинации зидовудин + абакавир, ставудин + абакавир, абакавир + ламивудин и диданозин + ламивудин тоже, по-видимому, допустимы, хотя клинических данных об их применении меньше. Эффективность комбинации диданозин + ламивудин, судя по данным исследования ACTG 306, может быть снижена [Kuritzkes et al., 1999]. Нельзя применять следующие комбинации: зидовудин + ставудин, зальцитабин + ламивудин, ставудин + зальцитабин и диданозин + зальцитабин. Кроме того, показано, что частая смена базовой

комбинации НИОТ (обычно с целью предотвратить лекарственную устойчивость) бессмысленна и лишь сбивает с толку больных [Molina et al., 1999].

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

Механизм действия и эффективность

Действие ННИОТ, как и НИОТ, направлено на обратную транскриптазу ВИЧ. Первые сообщения о ННИОТ относятся к 1990 году. В отличие от НИОТ, ННИОТ не выступают в качестве подложного строительного материала. Они напрямую и неконкурентно связываются с обратной транскриптазой в непосредственной близости от участка присоединения к ней нуклеозидов. В результате способность фермента связываться с нуклеозидами ослабевает, и процесс полимеризации существенно замедляется. В отличие от НИОТ, ННИОТ не нуждаются во внутриклеточной активации.

Три используемых сегодня ННИОТ — невирапин, делавирдин и ифавиренц — появились в 1996—1998 годах. Поскольку сами по себе эти препараты выраженной антиретровирусной активностью не обладают, поначалу к ним относились довольно прохладно. Однако вскоре исследования, в частности исследование INCAS по протоколу 0021II, ясно продемонстрировали, что схемы из трех препаратов, одним из которых является невирапин или делавирдин, гораздо эффективнее схем их двух НИОТ [Conway et al., 2000]. Тем не менее, «взлет» ННИОТ был не столь ярким, как ИП, и внимания прессы они не привлекли.

И рандомизированные, и крупные когортные исследования неоднократно подтверждали, что ННИОТ в сочетании с двумя НИОТ чрезвычайно эффективны. По способности восстанавливать иммунную систему и подавлять вирусную нагрузку ННИОТ, по крайней мере, не уступают ИП [Friedl et al., 2001; Staszewski et al., 1999; Torre et al., 2001]. В то же время, клиническая эффективность ННИОТ, в отличие от ИП, не доказана, поскольку в регистрационных испытаниях ННИОТ всегда использовались только косвенные показатели. Как бы то ни было, простой режим приема и хорошая переносимость позволили ифавиренцу и невирапину занять видное место в схемах ВААРТ: сегодня их используют даже чаще, чем ИП. Производители ифавиренца и невирапина продолжают конкурировать за ведущее место на рынке, а вот делавирдин свои позиции уже утратил, и, по-видимому, навсегда.

Пока ни одно контролируемое исследование не доказало, что одни ННИОТ эффективнее остальных. По данным проведенного в Испании небольшого предварительного рандомизированного клинического испытания, значимых различий между ифавиренцем и невирапином нет [Nunez et al., 2002]. В то же время, несколькими когортными исследованиями показаны преимущества ифавиренца. Так, по данным итальянских исследователей, вероятность неудачи лечения при использовании невирапина в 2,08 раз выше, чем при использовании ифавиренца [Cozzi-Lepri et al., 2002], а по данным исследования Euro-SIDA — в 1,75 раз [Phillips et al., 2001]. Относиться к результатам этих исследований следует крайне осторожно, поскольку экспериментальные группы в них были чрезвычайно разнородными, а включенные в них больные имели разный анамнез антиретровирусной терапии. Важность последнего фактора подчеркивается в исследовании 2NN, долгожданные результаты которого были опубликованы недавно. Это первое крупное рандомизированное сравнительное испытание ифавиренца и невирапина в составе схем ВААРТ у не леченных больных. Оно показало, что вирусологическая и иммунологическая эффективность этих препаратов через 48 недель

терапии сравнима, а вот спектр побочного действия у каждого из них свой, и именно его следует учитывать при выборе препарата (см. ниже).

Эффективность и риск побочного действия обоих препаратов, по-видимому, зависят от их сывороточной концентрации [Veldkamp et al., 2001; Marzolini et al., 2001; Gonzalez et al., 2002]. Их метаболизм осуществляется изоферментами цитохрома P450 [Miller et al., 1997]. При этом невирапин их активирует, а ифавиренц и активирует, и подавляет. Сочетание ифавиренца с саквинавиром либо лопинавиром чревато выраженными лекарственными взаимодействиями, и при его использовании следует тщательно подбирать дозы препаратов.

Отдельные ННИОТ

Главная сложность при использовании ННИОТ — развитие лекарственной устойчивости, очень часто перекрестной. Единственная точечная мутация в 103-м кодоне (K103N) с изменением структуры гидрофобного связывающего участка приводит к неэффективности всех ННИОТ. Точечные мутации нередко возникают очень быстро. Описаны случаи устойчивости к ННИОТ даже после курса профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, в рамках которого женщина принимала невирапин лишь раз — во время родов [Eshleman et al., 2002]. Так что схемы с ННИОТ весьма уязвимы, и при недостаточном подавлении вирусной нагрузки их следует менять, не мешкая, иначе почти наверняка ВИЧ приобретет устойчивость ко всем ННИОТ.

Ифавиренц и невирапин дают разные побочные эффекты, и именно их следует учитывать при выборе препарата.

Невирапин (Вирамун) — первый разрешенный к применению ННИОТ. В редких случаях он проявляет выраженную гепатотоксичность. Чтобы не допустить тяжелой аллергической реакции, в начале терапии препарат назначают по 200 мг в сутки в течение двух недель, а затем — по 200 мг 2 раза в сутки. В первые 8 недель терапии следует раз в две недели определять активность печеночных ферментов. У 15—20% больных невирапин вызывает сыпь, которая в 7% случаев заставляет навсегда отменять препарат [Miller et al., 1997]. Как правило, только сыпь или только увеличение активности аминотрансфераз (в 5 раз выше верхней границы нормы) отмены препарата не требуют. Напротив, сочетание сыпи с даже незначительным повышением активности аминотрансфераз (в 2 раза выше нормы и более) — показание к немедленному прекращению терапии. Вероятно, риск побочного действия невирапина повышен при хроническом гепатите [Sulkowski et al., 2000]. Судя по всему, он зависит от сывороточной концентрации препарата [Gonzalez et al., 2002]. Следует отметить также, что гепатотоксичность иногда проявляется лишь через несколько месяцев [Sulkowski et al., 2002].

На липидный обмен невирапин, напротив, пагубного воздействия не оказывает. По данным исследования Atlantic, в котором невирапин сравнивали с ламивудином и индинавиром (базовая комбинация двух НИОТ — ставудин + диданозин), в группе получавших невирапин были отмечены благоприятные изменения уровней холестерина и триглицеридов. Удивительно, но на фоне приема невирапина возрастает уровень липопротеидов высокой плотности [Van der Valk et al., 2001], и это подтверждено испанским исследованием Lipnefa [Fisac et al., 2002]. Это побочное действие, несомненно, весьма полезно. Остается выяснить, имеет ли оно клиническое значение.

Ифавиренц (Сустива, Стокрин) — третий зарегистрированный ННИОТ. Именно на его примере было установлено, что ННИОТ не уступает в эффективности ИП

[Staszewski et al., 1999]. Благодаря длительному периоду полужизни, препарат подходит для однократного применения. Когда был одобрен ифавиренц в капсулах по 600 мг, принимать его стало еще легче — раз в сутки по одной капсуле.

Ифавиренц способен оказывать легкое побочное действие на ЦНС, поэтому его следует принимать вечером. В частности, он вызывает дурноту по утрам, сонливость, ночные кошмары. Возможно, выраженность такого побочного действия зависит от сывороточной концентрации препарата [Marzolini et al., 2001]. По данным одного исследования, через 4 недели приема ифавиренца на дурноту жаловались 66% больных, на патологические сновидения — 48%, на сонливость — 37%, на бессонницу — 35%. Со временем эти эффекты ослабевают (через 24 недели терапии их частота составила 13%, 18%, 13% и 7% соответственно), но пациентов о них следует предупреждать [Fumaz et al., 2002]. Можно ли, принимая ифавиренц, водить машину, пока трудно сказать. Мы советуем не назначать этот препарат во время сдачи экзаменов, летчикам и крановщикам. При расстройствах концентрации внимания на фоне приема ифавиренца опасных видов деятельности, в частности, вождения автомобиля, управления сложной техникой следует избегать (см. инструкцию к препарату). Ифавиренц противопоказан беременным. В отличие от невирапина, он не оказывает благоприятного влияния на уровни липидов [Hoffmann et al., 2000], но зато и гепатотоксичность проявляет реже.

Делавирдин (Рескриптор) сегодня назначают редко, поскольку он требует приема большого количества таблеток 3 раза в сутки, хотя в эффективности он, скорее всего, не уступает ифавиренцу и невирапину [Wood et al., 1999; Conway, 2000]. Его назначение должно быть серьезно оправданным. В 1999 году заявка на регистрацию делавирина в Европе была отклонена из-за недостатка подтверждений эффективности.

Ингибиторы протеазы (ИП)

Механизм действия и эффективность

Протеаза ВИЧ расщепляет полипротеин Gag-Pol на отдельные белки. При ее подавлении нарушается сплайсинг и созревание вирусной мРНК, в результате чего образуются вирусные частицы, не способные заражать новые клетки. Первые ИП появились в начале 1990-х годов, когда стало известно строение протеазы вируса. Ученые разработали препарат, структура которого позволила ему встраиваться точно в активный участок вирусной протеазы [подробно см. Deeks, 1997; Somadossi, 1999; Eron, 2001]. В 1995 году ИП произвели переворот в антиретровирусной терапии (см. раздел «История»). Клиническая эффективность индинавира, ритонавира и саквинавира подтверждена по крайней мере тремя крупными испытаниями с оценкой клинических исходов [Hammer et al., 1997; Cameron et al., 1998; Stellbrink et al., 2000]. Несмотря на ряд неудач ИП в последние годы, они продолжают играть важнейшую роль в ВААРТ, особенно у больных, уже получавших антиретровирусную терапию.

Как и в случае с ННИОТ, каждая фармацевтическая компания решительно настаивала, что ее ИП эффективнее остальных. Тем не менее, сравнительные испытания не обнаружили явных преимуществ какого-либо одного ИП. Исключение составили два препарата: саквинавир-ТЖК (твердые желатиновые капсулы) и ритонавир. Крупный ретроспективный анализ показал, что индинавир эффективнее саквинавира-ТЖК, поскольку реже приводит к вирусологической неудаче лечения [Fatkenheuer et al., 1997]. Однако в когортном исследовании Euro-SIDA клиническая эффективность

индинавира и саквинавира-ТЖК оказалась одинаковой [Kirk et al., 2001]. Позже, с введением в практику усиления ИП (см. ниже) и после появления саквинавира-МЖК (мягкие желатиновые капсулы) с улучшенной биодоступностью, саквинавир был полностью реабилитирован. По данным небольшого рандомизированного исследования, в сочетании с абакавиром индинавир, саквинавир-МЖК, ритонавир, нелфинавир и ампренавир одинаково эффективны [McMahon et al., 2001]. Исследование CHEESE тоже не обнаружило разницы между саквинавиром-МЖК и индинавиром [Cohen et al., 1999].

Главная беда ритонавира — плохая переносимость. Как показало открытое рандомизированное исследование, схемы ВААРТ с ритонавиром, саквинавиром или индинавиром по эффективности почти одинаковы, но схемы с ритонавиром явно наименее предпочтительны. Виной тому не низкая антиретровирусная активность, а прекращение приема препаратов больными из-за тяжелых побочных эффектов [Katzenstein et al., 2000].

По всей вероятности, усиленные ИП гораздо эффективнее. Так, вирусологическая эффективность ВААРТ с лопинавиром/ритонавиром (в сочетании со ставудином и ламивудином) выше, чем у ВААРТ с нелфинавиром. Об этом свидетельствуют данные двойного слепого исследования M98-863: на фоне схем с лопинавиром/ритонавиром вирусная нагрузка стала меньше 50 мл^{-1} у 67% больных, с нелфинавиром — у 52% [Walmsley et al., 2002].

Отдельные ИП

Помимо того, что все ИП оказывают побочное действие на ЖКТ и требуют приема большого количества таблеток, при длительном применении они способны вызвать липодистрофию и дислипидемию (см. гл. «Липодистрофический синдром») [Graham, 2000]. Небольшие рандомизированные исследования показали, что ритонавир вызывает более выраженную гиперлипидемию, чем саквинавир или нелфинавир [Roge et al., 2001, Wensing et al., 2001]. Кроме того, при назначении ритонавира и усиленных ИП возможны серьезные лекарственные взаимодействия. Сообщается также, что ИП способны привести к нарушениям половой функции [Schrooten et al., 2001], однако для окончательных выводов данных недостаточно [Lallemant et al., 2002].

О повышенном риске перекрестной лекарственной устойчивости к ИП начали говорить еще до появления ИП на рынке [Condra et al., 1995] (см. гл. «Исследование устойчивости ВИЧ»). Все ИП подавляют активность изофермента IIIA4 цитохрома P450 (CYP3A4) и вступают во множественные лекарственные взаимодействия. Самым сильным ингибитором CYP3A4 является ритонавир, самым слабым, по-видимому, — саквинавир.

Ампренавир (Агенераза). По-видимому, этот препарат допустимо использовать только в усиленном виде, иначе больным придется принимать слишком много таблеток (8 таблеток 2 раза в сутки). Основные побочные эффекты: желудочно-кишечные нарушения и сыпь (не свойственна остальным ИП). Возможно, ампренавир реже других ИП вызывает липодистрофию и дислипидемию, но это еще предстоит доказать [Noble et al., 2000]. Интересно, что мутации устойчивости к этому препарату лишь отчасти совпадают с мутациями устойчивости к другим ИП. Видимо, после выхода на рынок усовершенствованного препарата — фосампренавира — Агенераза будет снята с производства. В результате, скорее всего, в резервной терапии разыграется нешуточная конкуренция между фосампренавиром и лопинавиром.

Индинавир (Криксиван) — высокоэффективный, по данным многочисленных исследований, и, по-видимому, наиболее подробно изученный ИП [Gulick et al., 1997; Hammer et al., 1997]. Множество данных — основное преимущество этого препарата. Благодаря невысокому уровню связывания с белком (60%), индинавир должен лучше других ИП проникать в ЦНС [Martin et al., 1999]. Клиническую значимость этой особенности установить предстоит.

В то же время индинавир обладает рядом недостатков. Во-первых, в 5—10% случаев он вызывает мочекаменную болезнь, для профилактики которой требуется обильное питье (не менее 1,5 л жидкости в сутки). Анамнез мочекаменной болезни либо почечной недостаточности служит противопоказанием к назначению индинавира. Во-вторых, неусиленный индинавир требуется принимать 3 раза в сутки натошак, а сегодня такой режим терапии уже считается неприемлемым. Наконец, подавляющая концентрация препарата падает до минимальной зачастую уже через 8 часов после приема.

Неусиленный индинавир назначать дважды в сутки нельзя. Клиническое испытание, в котором 87 больных получали индинавир по 1200 мг (3 таблетки) 2 раза в сутки, было досрочно остановлено, поскольку в экспериментальной группе частота неэффективности терапии достигла 36% (в контрольной группе — 9%) [Haas et al., 2000]. В связи с этим индинавир все чаще усиливают низкими дозами ритонавира. Однако усиленный индинавир дает больше побочных эффектов [Gatell et al., 2000; Harley et al., 2001; Shulman et al., 2002]. По данным исследования MaxCmin1, частота прекращения терапии усиленным индинавиром явно выше, чем усиленным саквинавиром [Gerstoft et al., 2002]. Нередки побочные эффекты индинавира на кожу и слизистые: алопеция, сухость кожи, губ, вросший ноготь. В таких случаях приходится прибегать к терапии ретиноидами. Иногда на фоне лечения индинавиром развивается бессимптомная гипербилирубинемия.

Лопинавир/ритонавир [Лопинавир-Р, Калетра] — новейший ИП. Это первый комбинированный усиленный ИП. Включенная в него низкая доза ритонавира повышает сывороточную концентрацию лопинавира в 100 и более раз [Sham et al., 1998]. Лопинавир обладает самым высоким генетическим барьером перед лекарственной устойчивостью: для ее приобретения ВИЧ требуется накопить не менее 6—8 мутаций. Это качество обеспечивает удивительную эффективность лопинавира в резервной терапии. Место данного препарата в первых схемах ВААРТ четко не определено, поскольку пока не установлено, является ли он наиболее эффективным ИП у не леченных больных. Возможно, он эффективнее нелфинавира (и атазанавира), но до сих пор нет данных о сравнительной эффективности лопинавира/ритонавира и усиленных ИП — индинавира, саквинавира и ампренавира. Важным препятствием к применению лопинавира служит его способность вызвать дислипидемию.

Нелфинавир (Вирасепт) — четвертый ИП, появившийся на рынке. Долгое время его назначали чаще других ИП. Препарат одобрен к применению 3 раза в сутки по 3 капсулы (этот режим терапии был разработан первым), но его можно назначать и 2 раза в сутки по 5 капсул. При усилении ритонавиром сывороточная концентрация нелфинавира возрастает незначительно.

Самый частый побочный эффект нелфинавира — диарея, нередко достаточно тяжелая. На ВИЧ он воздействует слабее усиленных ИП [Walmsley et al., 2002]. Крупное исследование Agouron 511, после которого нелфинавир был зарегистрирован, показало, что через 48 недель терапии нелфинавиром (в комбина-

ции с зидовудином и ламивудином) вирусная нагрузка меньше 50 мл^{-1} отмечается у 61% больных [Saag et al., 2001]. В отношении лекарственной устойчивости нелфинавир обладает благоприятными качествами. Основная мутация устойчивости к нему (D30N) ослабляет биологическую приспособляемость ВИЧ [Martinez et al., 1999], не вызывая при том устойчивости к другим ИП. К сожалению, другие мутации устойчивости к нелфинавиру способны снизить эффективность последующей терапии. Сейчас разрабатывается новая форма выпуска нелфинавира, которая позволит принимать препарат по 2 капсулы 2 раза в сутки. Возможно, с ее появлением продажи нелфинавира, которые недавно сократились в виду высокой конкурентоспособности других ИП, снова возрастут.

Ритонавир (Норвир) — первый ИП, эффективность которого была доказана с учетом клинических исходов [Cameron et al., 1998]. Он плохо переносится (вызывает желудочно-кишечные расстройства, парестезию губ), и поэтому самостоятельно его обычно не используют. Для усиления других ИП ритонавир используют в низкой дозе — всего 100 мг 2 раза в сутки, и в этом случае он переносится значительно лучше. Ритонавир — мощный ингибитор системы цитохрома P450, способный к многочисленным лекарственным взаимодействиям, поэтому на фоне его приема многие препараты противопоказаны. Вероятно, ритонавир чаще других ИП вызывает метаболические нарушения. Особенно осторожно его следует применять у больных с нарушениями функции печени. Препарат необходимо хранить в прохладном месте, что очень неудобно во время путешествий и командировок.

Саквинавир (Инвираса, Фортоваза) — единственный ИП, выпускаемый в двух лекарственных формах: твердых желатиновых капсулах (Инвираса, саквинавир-ТЖК) и мягких желатиновых капсулах (Фортоваза, саквинавир-МЖК). Биодоступность и, соответственно, эффективность саквинавира-МЖК гораздо выше, что доказано исследованием среди не леченных больных [Mitsuyasu et al., 1998]. Однако, благодаря усилению ИП, разница между формами саквинавира, похоже, стирается (см. ниже). Саквинавир — первый ИП, разрешенный для лечения ВИЧ-инфекции (в декабре 1995 года). Его побочные эффекты редко бывают тяжелыми, чаще наблюдаются на фоне приема саквинавира-МЖК и обычно сводятся к легким желудочно-кишечным нарушениям [Kurowski et al., 2002]. В остальном саквинавир переносится хорошо. В исследовании MaxCmin1 частота прекращения приема саквинавира была существенно ниже, чем индинавира [Gerstoft et al., 2002].

Зачем усиливать ИП?

Ритонавир — чрезвычайно мощный ингибитор изофермента 3A4 цитохрома P450, поэтому даже в малой дозе значительно повышает сывороточную концентрацию почти всех ИП [Kempf et al., 1997]. Единственным ИП, сывороточная концентрация которого на фоне ритонавира почти не меняется и с которым его использовать не рекомендуется, является нелфинавир [Kurowski et al., 2002].

Усиление ритонавиром позволяет существенно облегчить режим терапии ИП и применять их в гораздо меньших дозах. Усиленные ИП уже назначают только 2 раза в сутки, и проводятся испытания их однократного приема. Еще одна цель усиления ИП — повысить активность терапии. Будучи усиленными, индинавир и ампренавир, похоже, приобретают эффективность в отношении устойчивых штаммов ВИЧ [Condra et al., 2000]. В то же время, при усилении сывороточная концентрация ИП подвержена выраженным индивидуальным колебаниям, поэтому терапию рекомендуется проводить под контролем сывороточной концентрации препаратов

[Burger et al., 2002]. Усиленный ритонавиром ИП можно назначить в наименьшей дозе, и его сывороточная концентрация не упадет ниже минимальной подавляющей концентрации, однако при этом возрастает и его максимальная сывороточная концентрация, что уже чревато учащением побочных эффектов.

Саквинавир/ритонавир — наиболее хорошо изученный усиленный ИП. Поскольку биодоступность саквинавира при приеме внутрь недостаточна, в усиленном виде его стали изучать в первую очередь. Ритонавир позволяет повысить сывороточную концентрацию саквинавира в 20 раз. По данным исследований, наиболее эффективно снижает вирусную нагрузку саквинавир/ритонавир в дозе 400/400 мг (то есть 400 мг саквинавира и 400 мг ритонавира) 2 раза в сутки [Cameron et al., 1999]. Если больной уже получает саквинавир, дополнительное назначение ритонавира столь выраженного эффекта не окажет [Smith et al., 2001]. Недавно одобренный к применению саквинавир/ритонавир в дозе 1000/100 мг переносится лучше. Усиливать ритонавиром лучше не Фортовазу, а Инвиразу. По данным недавно опубликованного исследования [Kurowski et al., 2002], сывороточная концентрация саквинавира выше, если используется Инвираза. Кроме того, Инвираза реже более совершенной Фортовазы вызывает желудочно-кишечные нарушения. Примечательно, что Инвираза почти вдвое дороже Фортовазы, и, скорее всего, инициативные группы пациентов потребуют снизить цену на него, так что производителю (компании Roche) придется решать этот вопрос в ближайшем будущем.

Индинавир/ритонавир — еще одна хорошо изученная комбинация ИП. Благоприятными фармакокинетическими характеристиками она обладает в дозе 800/100 мг [Van Heeswijk et al., 1999]. Однако в небольшом предварительном испытании индинавира/ритонавира в этой дозе у 19 из 57 больных развилась мочекаменная болезнь [Voigt et al., 2001]. Предположительно, доза 400/400 мг не должна оказывать столь выраженного побочного действия на почки. В целом же применение индинавира/ритонавира связано с повышенным риском побочного действия. В исследованиях, в частности BEST и NICE, показано, что при замене индинавира на комбинацию индинавир/ритонавир частота побочных эффектов и прекращения терапии несколько возрастает [Gatell et al., 2000; Harley et al., 2001; Shulman et al., 2002].

Лопинавир/ритонавир — единственный на сегодня усиленный ИП, выпускаемый в виде комбинированного препарата (см. выше). Хорошие результаты, особенно при использовании в резервных схемах терапии, дает также **ампренавир/ритонавир** [Condra, 2000; Duval et al., 2002]. В 2002 году FDA одобрила применение этой комбинации раз в сутки.

По-видимому, усиленные ИП (табл. 2.2) примерно одинаково эффективны, но точно утверждать это не позволяет недостаток клинических данных. Рандомизированное клиническое испытание MaxCmin1 показало, что эффективность усиленных саквинавира и индинавира одинакова, но усиленный индинавир больные прекращают принимать гораздо чаще, чем саквинавир. Скорее всего, это обусловлено повышенной частотой побочных эффектов [Gerstoft et al., 2002]. Вскоре должны быть опубликованы результаты рандомизированного испытания MaxCmin2. В нем эффективность саквинавира/ритонавира и лопинавира/ритонавира сравнивают как у больных, ранее получавших антиретровирусную терапию, так и у тех, кому она назначена впервые. Судя по предварительным данным, обе комбинации достаточно и примерно одинаково эффективны, и серьезные различия между ними отсутствуют [Dragstedt et al., 2002]. Окончательные результаты этого испытания должны быть опубликованы в третьем квартале 2003 года. Со временем падает сывороточная

концентрация даже усиленных ИП. Так, через 10 месяцев у 6 больных сывороточная концентрация саквинавира снизилась на 40% [Gisolf et al., 2000]. В связи с этим лечение любыми усиленными ИП необходимо проводить под контролем сывороточной концентрации препаратов. Это правило особенно важно соблюдать у больных с нарушенной функцией печени, поскольку в таких случаях предсказать выраженность лекарственных взаимодействий невозможно, и дозы препаратов иногда требуется изменить.

Таблица 2.2. Хорошо изученные комбинации ИП

	Суточная доза, мг	Суточная доза	Примечание
Саквинавир/ритонавир	2 раза по 1000/100	2 раза по 6 табл.	Официально одобренная комбинация
Саквинавир/ритонавир	2 раза по 400/400	2 раза по 6 табл.	Эффективность хорошая, но применение затруднено в связи с высокой частотой побочных эффектов
Индинавир/ритонавир	2 раза по 800/100	2 раза по 3 табл.	Повышена частота мочекаменной болезни (?)
Индинавир/ритонавир	2 раза по 400/400	2 раза по 5 табл.	Обладает хорошими фармакокинетическими свойствами
Лопинавир/ритонавир	2 раза по 400/100	2 раза по 3 табл.	Единственная комбинация, выпускаемая в виде комбинированного препарата
Нелфинавир/ритонавир			Не рекомендуется
Саквинавир/нелфинавир	3 раза по 600/750	3 раза по 6 табл.	Единственная хорошо изученная комбинация без ритонавира, но требует приема большого числа таблеток 3 раза в сутки
Ампренавир/ритонавир	2 раза по 600/100	2 раза по 5 табл.	Одобрена FDA

Литература к разделам «Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы», «Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы», «Ингибиторы протеазы»

1. Bartlett JA, Benoit SL, Johnson VA, et al. Lamivudine plus zidovudine compared with zalcitabine plus zidovudine in patients with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996, 125: 161-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=8686973>
2. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31:50-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352150>.
3. Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27: 237-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464142>
4. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of ART-related lipodystrophy. *Lancet* 1999, 354:1112-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>
5. Burger DM, Aarnoutse RE, Hugen PW. Pros and cons of therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *Curr Opin Inf Dis* 2002, 15: 17-22.
6. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
7. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999, 13: 213-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202827>
8. Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three HAART regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. *AIDS* 2000, 14: 1171-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894281>
9. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002, 288:207-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095385>
10. Chene G, Angelini E, Cotte L, et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 649-57. <http://amedeo.com/lit.php?id=11810598>
11. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). *AIDS* 1999, 13: F53-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357371>
12. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, et al. Drug resistance and predicted virologic responses to HIV type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 758-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950769>
13. Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995, 374:569- 71. <http://amedeo.com/lit.php?id=7700387>
14. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. *Clin Infect Dis*. 2000, Suppl 2:S130-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860897>
15. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. *J Infect Dis* 2002, 185: 1062-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11930316>

16. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or.82 HIV Therapy 2003 HIV Medicine 2003 – www.HIVMedicine.com ritonavir failure. AIDS 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>
17. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. JAMA 1997, 277: 145-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=8990341>
18. Dragstedt UB, Gerstoft J, Youle M. The interim analysis of a phase IV randomised, open-label, multicentre trial to evaluate the safety and efficacy of lopinavir/ritonavir (400mg/100mg bid) versus saquinavir/ritonavir (1000mg/100mg bid) in adult HIV-1 infected patients. Abstract 14.5, 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2002, Glasgow, Scotland
19. Duval X, Lamotte C, Race E, et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:570-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796381>
20. Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). AIDS 2000, 14: 1601-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983647>
21. Eron JJ JR. HIV-1 protease inhibitors. Clin Infect Dis 2000, 30 Suppl 2: S160-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860901>
22. Eshleman SH, Jackson JB. Nevirapine resistance after single dose prophylaxis. AIDS Rev 2002, 4:59-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12152519>
23. Fätkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. AIDS 1997, 11:F113-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386799>
24. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. AIDS 2002, 16:569- 77.<http://amedeo.com/lit.php?id=11873000>
25. Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metabolic and body composition changes in patients switching from a PI-containing regimen to abacavir, efavirenz or nevirapine. 12 month results of a randomized study (Lipnefa). Abstract ThPE7354, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
26. Foudraine NA, de Jong JJ, Weverling J, et al. An open randomized controlled trial of zidovudine plus lamivudine versus stavudine plus lamivudine. AIDS 1998, 12: 1513-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9727573>
27. French M, Amin J, Roth N, et al. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: the OzCombo 2 study. HIV Clin Trials 2002, 3:177-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12032876>.
28. Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, et al. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. AIDS 2001, 15: 1793-800. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579241>
29. Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus PI-containing regimens. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29:244-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873073>
30. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 21-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782586>

31. Gatell JM, Lange J, Arnaiz JA, et al. A randomized study comparing continued indinavir (800 mg tid) vs switching to indinavir/ritonavir (800/100 mg bid) in HIV patients having achieved viral load suppression with indinavir plus 2 nucleoside analogues The BID Efficacy and Safety Trial (BEST). Abstract WeOrB484, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
32. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of ART. *AIDS* 2000, 14:2723-30.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11125891>
33. Gerstoft J, Dragstedt UB, Cahn P. Final analysis of a randomised trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ ritonavir in adult HIV-1 infection: the MaxCmin1 trial. Abstract 2853, ICAAC 2002, San Diego, USA.
34. Gisolf EH, van Heeswijk RP, Hoetelmans RW, Danner SA. Decreased exposure to saquinavir in HIV-1-infected patients after long-term antiretroviral therapy including ritonavir and saquinavir. *AIDS* 2000, 14: 801-5.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10839587>
35. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002, 16:290-1.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11807315>
36. Graham NM. Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors: a review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25 Suppl 1: S4-11.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11126425>
37. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, 337: 734-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287228>
38. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500/ul. *N Engl J Med* 1996, 335:1081- 90.
<http://amedeo.com/lit.php?id=8813038>
39. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *AIDS Clinical Trials.84 HIV Therapy 2003 HIV Medicine 2003 – www.HIVMedicine.com Group 320 Study Team. N Engl J Med* 1997, 337:725-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
40. Harley W, DeJesús E, Pistole M, et al. A 24-week randomized, controlled, open-label evaluation of adherence and convenience of continuing indinavir versus switching to ritonavir/indinavir 400/400 mg bid. Abstract 334, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
<http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/334.htm>
41. Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. *AIDS* 2001, 15: 1379-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504959>
42. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 321-5.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10882616>
43. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002, 359:1121-2.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11943262>
44. HIV Trialists' Collaborative Group. Zidovudine, didanosine, and zalcitabine in the treatment of HIV infection: meta-analyses of the randomised evidence. *Lancet* 1999, 353: 2014-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=10376616>
45. Hoffmann C, Jaegel-Guedes E, Wolf E, et al. PI to Efavirenz switch effect on lipids in HIV-positive patients. Abstract WePeB4185, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.

46. John M, James I, McKinnon E, et al. A randomised, controlled, open-label study of revision of antiretroviral regimens containing stavudine and/or a protease inhibitor to Zidovudine/Lamivudine/Abacavir to prevent or reverse lipodystrophy: 48-week data. Abstract 700, 9th CROI 2002, Seattle.
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13277.htm>
47. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking ART. *AIDS* 2001, 15: 717-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371686>
48. Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in HIV infection. *N Engl J Med* 1992, 327:581-7.
<http://amedeo.com/lit.php?id=1353607>
49. Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, et al. The danish protease inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of HIV type 1 infection. *J Infect Dis* 2000, 182: 744-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950767>
50. Kearney BP, Damle B, Plummer A, et al. Pharmacokinetic evaluation of tenofovir DF and enteric-coated didanosine. Abstract 9026, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
51. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:654-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=9056009>
52. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 999-1008. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399982>
53. Kuritzkes DR, Marschner I, Johnson VA, et al. Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *AIDS* 1999, 13: 685- 94.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10397563>
54. Kurowski M, Kaeser B, Sawyer A, et al. Low-dose ritonavir moderately enhances nelfinavir exposure. *Clin Pharmacol Ther* 2002, 72:123-32.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12189359>
55. Kurowski M, Kaeser B, Sawyer A, Popescu M, Mrozikiewicz A. Low-dose ritonavir moderately enhances nelfinavir exposure. *Clin Pharmacol Ther* 2002, 72:123-32.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12189359>
56. Kurowski M, Sternfeld T, Hill A, Moecklinghoff C. comparative pharmacokinetics and short-term safety of twice daily (bid) fortovase/ritonavir and invirase/ritonavir. Abstract 432, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13486.htm>
57. Lafeuillade A, Poggi C, Djediouane A,. A pilot study of a combination of three reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 infection. *Antivir Ther* 1997, 2: 219-27.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11327441>
58. Lallemand F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving HAART combinations with and without protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 30: 187-90.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12045681>
59. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B* 5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002, 359:727-32.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11888582>
60. Marcus K, Truffa M, Boxwell D, Toerner J. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals: cases from the FDA's adverse event reporting system. Abstract LB14, 9th CROI 2002, Seattle, USA
<http://www.retroconference.org/2002/Abstract/14036.htm>
61. Martin C, Sonnerborg A, Svensson JO, Stahle L. Indinavir-based treatment of HIV-1 infected patients: efficacy in the central nervous system. *AIDS* 1999, 13: 1227-32.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10416527>

62. Martinez-Picado X, Savara A, Sutton L, D'Aquila R. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of HIV-1. *J Virol* 1999, 73: 3744- 3752.
63. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001, 15: 71-5.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11192870.86> HIV Therapy 2003 HIV Medicine 2003 – www.HIVMedicine.com
64. Mauss S, Corzillius M, Wolf E, et al. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med* 2002, 3:49-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=12059951>
65. McComsey G, Lonergan T, Fisher R, et al. Improvements in lipodystrophy are observed after 24 weeks when stavudine is replaced by either abacavir or zidovudine. Abstract 701, 9th CROI 2002, Seattle.
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/12662.htm>
66. McMahan D, Lederman M, Haas DW, et al. Antiretroviral activity and safety of abacavir in combination with selected HIV-1 protease inhibitors in therapy-naive HIV-1-infected adults. *Antivir Ther* 2001, 6:105-14.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11491415>
67. Miller KD, Cameron M, Wood LV, et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med* 2000, 133:192-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10906833>
68. Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. *HIV Med* 2002, 3:135-45.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12010361>
69. Miller V, Staszewski S, Boucher CAB, Phair JP. Clinical experience with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 1997, 11 (suppl A): S157-164.
70. Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. *AIDS* 1998,12:F103-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9708399>
71. Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, Palmisano J. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 198-200.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10619755>
72. Molina JM, Chene G, Ferchal F, et al. The ALBI trial: a randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients infected with HIV. *J Infect Dis* 1999, 180: 351-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395849>
73. Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 23: 128-37.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10737427>
74. Moyle GJ, Gazzard BG. Finding a role for zalcitabine in the HAART era. *Antivir Ther* 1998, 3: 125-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=10682130>
75. Noble S, Goa KL. Amprenavir: a review of its clinical potential in patients with HIV infection. *Drugs* 2000, 60:1383-410. <http://amedeo.com/lit.php?id=11152018>
76. Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. SENC trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV Clin Trials* 2002; 3:186-94.
77. Phillips AN, Pradier C, Lazzarin A, et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. *AIDS* 2001;15:2385-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740189>
78. Picard V, Angelini E, Maillard A, et al. Comparison of genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 isolates from patients treated with stavudine and didanosine or zidovudine and lamivudine. *J Infect Dis* 2001, 184:781-4.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11517441>

79. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001, 344:984-96.
80. Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. INCAS study team. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22: 260-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770346>
81. Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, et al. Anti-HIV activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:612-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9517941>
82. Robbins G, Shafer R, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparisons of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20A, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
83. Roge BT, Katzenstein TL, Gerstoft J. Comparison of P-triglyceride levels among patients with HIV on randomized treatment with ritonavir, indinavir or ritonavir/saquinavir. *Scand J Infect Dis* 2001, 33:306-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=11345223>
84. Saag MS, Tebas P, Sension M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). *AIDS* 2001, 15:1971-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11600825>
85. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002, 16:1257-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045491>
86. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing HAART. *AIDS* 2001, 15: 1019-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399984>
87. Sension MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg BID with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. *HIV Clin Trials* 2002, 3:361-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12407485>
88. Shafer R, Robbins G, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparison of 4-drug versus sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
89. Sham HL, Kempf DJ, Molla A, et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the HIV protease. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:3218-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=9835517>
90. Shulman N, Zolopa A, Havlir D, et al. virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in HIV-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:3907-3916. <http://amedeo.com/lit.php?id=12435695>
91. Smith D, Hales G, Roth N, et al. A randomized trial of nelfinavir, ritonavir, or delavirdine in combination with saquinavir-SGC and stavudine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2001, 2:97-107. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590517>
92. Sommadossi JP. HIV protease inhibitors: pharmacologic and metabolic distinctions. *AIDS* 1999, 13 Suppl 1: S29-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546783>
93. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000, 14: 1591-600. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983646>
94. Staszewski S, Gallant J, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate versus stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in HIV-1 infected patients naive to antiretroviral therapy: 48-week interim results. Abstract LB17, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

95. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
96. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated hiv-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.
97. Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS* 2002, 16:1479-87. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131185>
98. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000, 283: 74-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10632283>
99. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002, 35:182-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11786975>.
100. Suo Z, Johnson KA. Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by an antiviral inhibitor, (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine. *J Biol Chem* 1998, 273:27250-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9765248>
101. Torre D, Tambini R, Speranza F. Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: a meta-analysis of randomized clinical trials. *HIV Clin Trials* 2001, 2: 113- 21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590519>
102. Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001, 15: 2407-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740191>
103. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Hoetelmans RM, et al. The steady-state plasma pharmacokinetics of indinavir alone and in combination with a low dose of ritonavir in twice daily dosing regimens in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 1999, 13: F95-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10513637>
104. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001; 15: 1089-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416710>
105. Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. *HIV Med* 2002, 3:277-282. <http://amedeo.com/lit.php?id=12444946>
106. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002, 346:2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>
107. Wensing AM, Reedik M, Richter C, Boucher CA, Borleffs JC. Replacing ritonavir by nelfinavir or nelfinavir/saquinavir as part of HAART leads to an improvement of triglyceride levels. *AIDS* 2001, 15:2191-3.
108. Wood R, Hawkins DA, Moyle G, et al. Second placebo-controlled study in naive individuals confirms the role of delavirdine in highly active antiretroviral, protease-sparing treatment. Abstract 624. 6th CROI 1999, Chicago, USA. <http://www.retroconference.org/99/abstracts/624.htm>

Антиретровирусная терапия 2003—2004: будущее близкое и далекое.

Данный раздел посвящен препаратам, которые активно исследуются, но пока изучены гораздо хуже известных антиретровирусных средств. Некоторые из описанных ниже препаратов вскоре будут одобрены для широкого применения и уже распространяются через программы расширенного доступа. По крайней мере, четыре из них (ставудин длительного действия, эмтрицитабин, фосампренавир и атазанавир), по-видимому, будут одобрены в ближайшие год-два. Энфувиртид (Т-20) — препарат новой группы ингибиторов слияния — одобрен в США в марте 2003 года.

Новые НИОТ

Ставудин длительного действия (d4T XR) совсем скоро станет доступен для широкого применения. Это препарат в капсулах по 75 мг и 100 мг для однократного приема. Он отличается высокой стабильностью, не накапливается и, судя по всему, реже вызывает полинейропатию. Возможно, последнее свойство обусловлено более низкой максимальной сывороточной концентрацией ставудина при использовании этого препарата. Ставудин длительного действия сравнивали с обычным ставудином (в стандартной дозе по 40 мг 2 раза в сутки) в двойном слепом исследовании BMS 099 (в сочетании с ламивудином и ифавиренцем). Через 24 недели не было обнаружено различий ни в эффективности (т. е. в числе лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузке), ни в безопасности препаратов [Pollard et al., 2002]. Ставудин длительного действия был одобрен к применению 31 декабря 2002 года.

Эмтрицитабин (Ковирацил, FTC), разработанный компанией Triangle, является аналогом цитидина. Он обладает очень длительным периодом полужизни (режим приема: раз в сутки по 200 мг), а по биохимическим свойствам близок к ламивудину. Эмтрицитабин *in vitro* эффективнее ламивудина, однако в исследованиях у людей это его свойство пока не подтверждено [Delehanty et al., 1999]. Преимущество эмтрицитабина перед ламивудином сомнительно, поскольку ВИЧ достаточно единственной точечной мутации M184V, чтобы выработать устойчивость к эмтрицитабину. Однако последние данные исследования FTC-301 указывают, что эмтрицитабин может быть одобрен к применению уже в 2003 году [Saag et al., 2002]. FTC-301 — это двойное слепое рандомизированное испытание, в котором сравнивали эффективность эмтрицитабина и ставудина (в сочетании с диданозином и ифавиренцем) у 571 не леченного больного. Оно было остановлено примерно через 42 недели, поскольку оцененная по кривой Каплана—Майера вероятность вирусологической неудачи через год лечения ставудином оказалась 14%, а эмтрицитабином — только 6%. Эти данные исследователи посчитали достаточными, чтобы досрочно прекратить испытание. Кроме того, в группе получавших ставудин частота побочных эффектов была выше. Можно также считать, что хорошая переносимость схемы с приемом раз в сутки эмтрицитабина, диданозина и ифавиренца, уже подтверждена исследованием Montana [Molina et al., 2001]. Компания Gilead после слияния с компанией Triangle запланировала разработку комбинированного препарата эмтрицитабина и тенофовира.

Амдоксовир (DAPD), разработанный компанией Triangle, является аналогом гуанина. В организме амдоксовир превращается в чрезвычайно активный диоксолан гуанозин (DXG). Препарат уже прошел клинические испытания I и II фаз [Corbett et al., 2001]. Амдоксовир эффективен в отношении устойчивых к зидовудину и ламивудину штаммов ВИЧ, в том числе штаммов со вставкой в 69-м кодоне, которая обеспечивает вирусу устойчивость ко всем НИОТ. Сниженная чувствительность ВИЧ к препарату обусловлена мутациями K65R и L74V [Chong et al., 2002; Mewshaw et al.,

2002]. Вероятно, полезным окажется синергизм, который амдоксовир и ингибитор слияния энфувиртид проявляют в культуре клеток [Trembley et al., 2002]. Весьма привлекательна эффективность амдоксовира в отношении вируса гепатита В. Настораживают сообщения о возможном неблагоприятном воздействии на хрусталик. Пока не ясно, является ли патология хрусталика результатом побочного действия препарата, но FDA уже потребовала от производителя изучить этот вопрос до продолжения клинических испытаний.

Заглянем в лабораторию. Эксперименты на культурах клеток показали, что новый препарат компании Bristol-Myers Squibb **DPC 817** (Реверсет), который является аналогом цитидина для приема внутрь и обладает большим периодом полужизни, высокоэффективен в отношении мутантных штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину и ламивудину [Schinazi et al., 2002]. Аналогичные свойства обнаружены и у препарата компании Achillion Pharmaceuticals **АСН-126,443** (бета-L-Fd4C), который представляет собой I-изомер DPC 817. Судя по всему, эти препараты можно будет принимать раз в сутки. Кроме того, они эффективны в отношении вируса гепатита В. Оба препарата прошли фазу IB клинических испытаний у ВИЧ-инфицированных. **ВСН-13520** компании Shire BioChem Inc. обладает похожими свойствами, но уже появились первые сообщения об устойчивости к нему и опубликованы данные о мутациях устойчивости (Q15M и вставка в 69-м кодоне) [Bethell et al., 2002]. Еще один изучаемый сегодня НИОТ — **MIV-301 (Аловудин, FLT)**. Он является аналогом тимидина, а его исследования уже проводились в 1980-х годах, но были прекращены из-за выраженного побочного действия на кроветворение. Сегодня MIV-301 переживает второе рождение, поскольку выяснилось, что он чрезвычайно эффективен в отношении устойчивых к НИОТ штаммов ВИЧ [Kim et al., 2001].

Аутсайдеры. В виду высокой токсичности и низкой эффективности сегодня больше не изучают и не применяют следующие НИОТ:

адефовир дипивоксил — производитель Gilead Sciences;

dOTC (BCN-10652) — производитель BioChem Pharma;

лоденозин (FddA) — производитель US Bioscience

лобукавир — производитель Bristol-Myers Squibb.

Новые ННИОТ

Пожалуй, к этой группе антиретровирусных средств производители относятся особенно строго, следуя девизу «Если препарат не эффективен хотя бы при устойчивости к ифавиренцу и невирапину, лучше его и не исследовать». Иными словами, если новый ННИОТ во всем напоминает своих предшественников, то он никому не нужен. Время идет, и исследования многих препаратов уже прекращены. Разработка ННИОТ обходится относительно дешево, однако путь к их одобрению особенно долг и труден. Многие из препаратов, о которых пойдет речь ниже, никогда не попадут на рынок.

ТМС 125 — ННИОТ второго поколения. Он эффективен как в отношении диких штаммов ВИЧ, так и в отношении почти всех штаммов с классическими мутациями устойчивости к ННИОТ (в частности, K103N, Y181C). В клиническом испытании IIB фазы участвовали 16 больных, которые длительное время получали антиретровирусную терапию, причем у большинства из них ВИЧ выработал несколько мутаций устойчивости к ННИОТ. Через 7 дней лечения ТМС 125 в дозе 900 мг 2 раза в сутки вирусная нагрузка в среднем сократилась в 8 раз (на 0,9 log), а у некоторых

больных — в 50 раз (на 1,7 log) [Gazzard et al., 2002; Sankatsing et al., 2002]. Мало того, вирусная нагрузка продолжала падать. Препарат хорошо переносится, обладает длительным периодом полужизни и метаболизируется в печени. Хотя первые фармакокинетические данные свидетельствуют о его неблагоприятных взаимодействиях с ИП (особенно с индинавиром и саквинавиром), ТМС 125, похоже, превращается в мощный и многообещающий препарат с высоким генетическим барьером.

DPC 083 — еще один ННИОТ второго поколения, которому тоже приписывают способность преодолевать устойчивость к ННИОТ. В частности, клиническое испытание II фазы среди больных, у которых терапия ННИОТ была безуспешной (вирусная нагрузка превышала 1000 мл⁻¹), изучало эффективность DPC 083 в дозах 100 мг и 200 мг в сутки. Оно показало, что у 4 из 10 больных, для которых единственным эффективным препаратом в схеме ВААРТ был DPC 083 (по сведениям о лекарственной устойчивости), вирусная нагрузка стала меньше 400 мл⁻¹ [Ruiz et al., 2002]. Однако данные этого исследования нельзя считать удовлетворительными, поскольку в них не представлены мутации ВИЧ у больных, а кроме того, они не дают четкого представления о влиянии дозы препарата на эффективность и побочное действие терапии. Более раннее клиническое испытание III фазы с помощью двойного слепого метода сравнивало эффективность трех суточных доз DPC 083 (50 мг, 100 мг и 200 мг в сутки) среди примерно 100 не леченных больных. По его данным, DPC 083 по эффективности близок к ифавиренцу, а побочных эффектов дает меньше.

GW420867X — хионксалиновый ННИОТ, разработанный компанией GlaxoSmithKline. В экспериментах *in vivo* установлено, что в сочетании с зидовудином и ламивудином препарат достаточно эффективен [Arasteh et al., 2001]. Он хорошо проникает в ЦНС и, возможно, его удастся применять раз в сутки [Thomas et al., 2000]. Исследования показали, что в результате монотерапии GW420867X, причем в разных суточных дозах (50 мг, 100 мг или 200 мг), через 8 дней вирусная нагрузка сокращается примерно на 1,5 log. Препарат дает типичные для ННИОТ побочные эффекты (неврологические и желудочно-кишечные расстройства, нарушения функции печени), а сыпь вызывает редко. Однако устойчивость к невирапину и ифавиренцу распространяется и на GW420867X, так что, скорее всего, работа над этим препаратом будет остановлена.

Каправири́н (AG1549, ранее — S-1153) — достаточно хорошо изученный ННИОТ, разработанный компанией Shionogi Pharmaceuticals [Fujiwara et al., 1998] и проданный компании Agouron. В исследованиях *in vivo* было установлено, что каправири́н эффективен даже при наличии мутации K103N [Wolfe et al., 2001], в связи с чем на него возлагали большие надежды в борьбе с устойчивыми к ННИОТ штаммами ВИЧ. Однако в экспериментах на собаках при применении высоких доз каправерина была обнаружена необычно высокая частота васкулита, и на будущий год компания Agouron остановила все его клинические испытания II и III фаз. Сегодня же при изучении безопасности каправерина выяснилось, что при применении у людей он не обладает подобным эффектом [Hawley et al., 2002], и в ближайшее время работа над препаратом будет возобновлена. Вероятно, препарат будет рекомендовано использовать по 700 мг 2 раза в сутки.

Эмивири́н (EMV, MKC-442, Коактинон) — ННИОТ, который требует приема 2 раза в сутки и хорошо переносится [Szczech et al., 2000]. Основные побочные эффекты: тошнота и типичная для ННИОТ дурнота. В исследовании среди больных с умеренным анамнезом антиретровирусной терапии эффективность эмивирина

оказалась хорошей: через 16 недель приема в сочетании со ставудином и диданозином у 82% больных вирусная нагрузка стала меньше 400 мл^{-1} [Johnson et al., 1999]. К сожалению, эмивирин фактически не имеет преимуществ перед другими ННИОТ. Он похож на своих предшественников, вызывает перекрестную устойчивость [Jeffrey et al., 1999; McCreedy et al., 1999] и вступает в выраженные лекарственные взаимодействия с ИП [Blum et al., 1998]. Будет ли препарат разрабатываться дальше, не известно; пока FDA он не одобрен, поскольку имеющиеся данные о нем сочтены недостаточными.

Аутсайдеры. В виду высокой токсичности и низкой эффективности сегодня больше не изучают и не применяют следующие ННИОТ:

каланолид А — компании Sarawak MediChem Pharmaceuticals;

атевирдин — компании Upjohn;

ловирид — компании Janssen Pharmaceuticals;

НВУ-097 — компании Hoechst-Bayer;

PNU142721 — компании Pharmacia & Upjohn.

Новые ИП

Фосампренавир (GW433908) — кальций-фосфорный эфир ампренавира, который лучше него растворяется и всасывается. Переносится он обычно хорошо, а усиленный ритонавиром фосампренавир достаточно принимать либо по 1 капсуле 2 раза в сутки, либо по 2 капсулы раз в сутки. В этом отношении он гораздо предпочтительнее ампренавира, который требует приема по 8 таблеток 2 раза в сутки.

В настоящее время проходит исследование NEAT (APV30001), в котором фосампренавир сравнивают с нелфинавиром у не леченных больных [Rodriguez et al., 2002]. В этом неслепом исследовании участвует 251 пациент, путем рандомизации созданы две группы: в одной больные получают фосампренавир, в другой — нелфинавир (в сочетании с НИОТ ламивудином и абакавиром). По предварительным данным, полученным через 24 недели терапии, в первой группе вирусная нагрузка упала до неопределимой у 54%, а во второй — у 40% больных (учитывались все включенные в исследование). Особенно выраженная разница в эффективности терапии отмечена у больных с высокой вирусной нагрузкой. Кроме того, фосампренавир реже вызывает диарею. Ифавиренц, будучи мощным стимулятором метаболизма ампренавира, способен существенно сокращать его сывороточную концентрацию. Этого, однако, не происходит, если фосампренавир усилен ритонавиром. Об этом свидетельствует недавнее исследование [Wire et al., 2002], в котором 32 здоровых добровольца получали фосампренавир раз в сутки и либо ритонавир, 100 мг два раза в сутки, либо ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки + ифавиренц, либо ритонавир, 200 мг 2 раза в сутки + ифавиренц. В целом во всех трех группах результат был сходным: ифавиренц в присутствии ритонавира не влиял на сывороточную концентрацию фосампренавира. Даже в дозе 100 мг ритонавир существенно влиял на сывороточную концентрацию фосампренавира. Ритонавир в дозе 200 мг побочные эффекты давал не чаще, хотя чуть сильнее повышал уровень липидов, однако поднять еще больше сывороточную концентрацию фосампренавира не смог.

Атазанавир (Рейтаз) — ИП для однократного приема. Он не оказывает пагубного влияния на уровень липидов в крови [Robinson et al., 2000], а по антиретровирусной

активности сравним с нелфинавиром [Squires et al., 2001; Cahn et al., 2001]. Сейчас проходят клинические испытания III фазы, в которых изучается режим терапии атазанавиром в дозе 400 мг в сутки [Pilliero et al., 2002]. Недавно были представлены результаты крупного клинического испытания, сравнивавшего атазанавир с ифавиренцем (в сочетании с НИОТ зидовудином и ламивудином) [Squires et al., 2002]. Было установлено, что активность обеих схем одинакова. В то же время добиться снижения вирусной нагрузки меньше 50 мл^{-1} удалось у весьма небольшой доли больных в обеих экспериментальных группах. Вероятно, это связано с методологическими недостатками данного (возможно, чрезмерно крупного) исследования. Что касается липидного профиля, то в группе получавших атазанавир он был несомненно лучше. Главная мутация устойчивости к атазанавиру — по-видимому, 150L. Она отличается тем, что не снижает, а возможно даже повышает восприимчивость вируса к другим ИП, включая ампренавир. Примечательно, что мутация устойчивости к ампренавиру — 150V — возникает в том же кодоне. Из этого следует, что атазанавир каким-то иным образом влияет на селекцию устойчивых штаммов [Colonna et al., 2002]. Судя по имеющимся данным, атазанавир может стать хорошим средством для первого курса антиретровирусной терапии. Препарат уже распространяется через программы расширенного доступа и в 2003 году, возможно, будет одобрен.

Атазанавир достаточно часто приводит к гипербилирубинемии. Он развивается по тем же причинам, что и при синдроме Жильбера (а также при приеме индинавира): в печени сокращается связывание билирубина, и возникает непрямая гипербилирубинемия. Случаев тяжелого поражения печени на фоне приема атазанавира пока не зарегистрировано, но следить за показателями функции печени важно.

Способность атазанавира вступать в лекарственные взаимодействия изучали среди здоровых добровольцев. Выяснилось, что рифабутин мало влияет на сывороточную концентрацию атазанавира. Ифавиренц, напротив, способен ее снижать за счет индукции ферментов, вероятно изофермента CYP3A4 [Preston et al., 2002]. Таким образом, при одновременном использовании с ифавиренцем дозу атазанавира следует увеличить. Другой способ ослабить влияние ифавиренца, которое к тому же не позволяет атазанавиру положительно влиять на липидный профиль, — добавить в схему терапии ритонавир (200 мг в сутки).

Типранавир — первый непептидный ИП, достаточно эффективный при устойчивости ВИЧ к другим ИП [Larder et al., 2000]. В исследовании среди больных, ранее принимавших не менее двух ИП, типранавир был эффективнее в 35 случаях из 41 [Schwartz et al., 2002]. Чувствительность к нему снижается только при наличии у ВИЧ двух точечных мутаций: V82T и L33. Биодоступность типранавира при приеме внутрь невысока, и, как показало исследование среди 113 здоровых человек, его всегда необходимо усиливать ритонавиром (для подавления изофермента CYP3A4). На фоне ритонавира максимальная сывороточная концентрация типранавира возрастает в 4 и более раз, а минимальная — в 20 и более раз.

Мозенавир (DMP-450) — хорошо растворимый циклический ИП. Препарат был разработан компанией Dupont, а сегодня права на него принадлежат компании Triangle. Разовая доза препарата такова, что, вероятно, ее можно будет выпустить в одной таблетке [Sierra-Madero, 2001]. Недостаток препарата — короткий период полужизни. В связи с этим мозенавир, подобно индинавиру, потребует назначать 3 раза в сутки. Возможно также, что устойчивость к мозенавиру и индинавиру является перекрестной. Вирусологическая эффективность этих препаратов, по данным небольшого (среди 50 больных) клинического испытания I и II фаз, примерно

одинакова. К счастью, удлинение интервала QT, которое наблюдалось при использовании мозенавира у собак, в данном исследовании зарегистрировано не было.

Клинические испытания проходят множество других новых ИП. В их числе — ТМС 114 и ТМС 126 компании Tibotec, которые, как ожидается, будут особенно эффективны в отношении устойчивых к ИП штаммов ВИЧ. В настоящее время начаты их первые клинические испытания II фазы.

Литература к разделам «Новые НИОТ», «Новые ННИОТ», «Новые ИП»

1. Arasteh K, Wood R, Muller M, et al. GW420867X administered to HIV-1- infected patients alone and in combination with lamivudine and zidovudine. HIV Clin Trials 2001, 2:307-16. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590533>
2. Bethell RC, Allard B, De Muys JM, et al. BCH-13520, a new heterosubstituted nucleoside analogue, is an effective inhibitor of drug-resistant HIV-1. Abstract 386, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13340.htm>
3. Blum MR, Moxham CP, Kargl DJ, et al. A pharmacokinetic interaction evaluation of MKC-442 and nelfinavir in healthy male and female volunteers. Abstract 12380, 12th International AIDS Conference 1998, Geneva, Switzerland.
4. Cahn P, Percival L, Phanuphak P, et al. Phase II 24-week data from study AI424-008: Comparative results of BMS-232632, stavudine, lamivudine as HAART for treatment-naive HIV-infected patients. Abstract 5, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.
5. Chong Y, Borroto-Esoda K, Furman PA, Schinazi RF, Chu CK. Molecular mechanism of DAPD/DXG against zidovudine- and lamivudine-drug resistant mutants: a molecular modelling approach. Antivir Chem Chemother 2002, 13:115-28. <http://amedeo.com/lit.php?id=12238529>
6. Colonna RJ, Friberg J, Rose RE, Lam E, Parkin N. Identification of amino acid substitutions correlated with reduced atazanavir susceptibility in patients treated with atazanavir-containing regimens. Antiviral Ther 2002, 7:S4. Abstract 4.
7. Corbett AH, Rublein JC. DAPD. Curr Opin Investig Drugs 2001, 2:348-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11575703>
8. Delehanty J, Wakeford C, Hulett L, et al. A phase I/II randomized, controlled study of FTC versus 3TC in HIV-infected patients. Abstract 16, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
9. Fujiwara T, Sato A, el-Farrash M, et al. S-1153 inhibits replication of known drug-resistant strains of HIV-1. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:1340-5. Original-Artikel <http://aac.asm.org/cgi/content/full/42/6/1340?view=full&pmid=9624472>
10. Gazzard B, Pozniak A, Arasteh K, et al. TMC125, A next-generation NNRTI, demonstrates high potency after 7 days therapy in treatment-experienced HIV-1-infected individuals with phenotypic NNRTI resistance. Abstract 4, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/14022.htm>. 98 HIV Therapy 2003 HIV Medicine 2003 – www.HIVMedicine.com
11. Hawley P, Diniz-Piraino S, Paxton W. et al. Absence of risk of vasculitis in a hiv population taking capravirine-results of an active monitoring plan. Abstract TuPeB4549. XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain
12. Jeffrey S, Corbett J, Bachelier L. In vitro NNRTI resistance of recombinant HIV carrying mutations observed in efavirenz treatment failures. Abstract 110, 6th CROI Chicago 1999, USA.
13. Johnson D, Sanne I, Baraldi E, et al. A phase II, open-label study to evaluate the antiviral activity, safety, and tolerability of emvirine (EMV, MKC-442) and stavudine + didanosine. Abstract 502, 39th ICAAC 1999, San Francisco, USA.

14. Kim EY, Vrang L, Oberg B, Merigan TC. Anti-HIV type 1 activity of 3'-fluoro- 3'-deoxythymidine for several different multidrug-resistant mutants. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001, 17:401-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11282008>
15. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000, 14:1943-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>
16. McCallister S, Sabo J, Galitz L, Mayers D. An open-label steady state investigation of the pharmacokinetics of tipranavir and ritonavir and their effects on cytochrome P-450 (3A4) activity in normal healthy volunteers (BI 1182.5). Abstract 434, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13434.htm>
17. McCreedy B, Borroto-Esoda K, Harris J, et al. Genotypic and phenotypic analysis of HIV-1 from patients receiving therapy containing two NRTIs in combination with the NNRTI, emvirine (MKC-442). Abstract 1173, 39th ICAAC 1999, San Francisco, USA.
18. Mewshaw JP, Myrick FT, Wakefield DA, et al. Dioxolane guanosine, the active form of the prodrug diaminopurine dioxolane, is a potent inhibitor of drug-resistant HIV-1 isolates from patients for whom standard nucleoside therapy fails. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29:11-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782585>
19. Molina J, Perusat S, Ferchal F, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz in treatment-naive HIV-infected adults: 64-week follow-up of the ANRS 091 trial. Abstract 321, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
20. Piliero P, Cahn C, Pantaleo G, et al. Atazanavir: A Once-Daily Protease Inhibitor with a Superior Lipid Profile: Results of Clinical Trials Beyond Week 48. Abstract 706, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13827.htm>
21. Pollard R, Ive P, Farthing C, et al. Stavudine XR vs stavudine IR as part of potent antiretroviral combination therapy: 24-week safety and antiviral efficacy. Abstract 411, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13559.htm>
22. Preston S, Piliero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13543.htm>
23. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS-232632, a highly potent HIV protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:2093-2099. Original-Artikel: <http://aac.asm.org/cgi/content/full/44/8/2093?view=full&pmid=10898681>
24. Rodriguez-French A, Nadler J, and the Neat Study Team. The NEAT Study: GW433908 efficacy and safety in antiretroviral therapy naive subjects, preliminary 24-week results. Abstract H-166, 42th ICAAC 2002, San Diego, USA.
25. Ruiz N, Nusrat R, Lauenroth-Mai E, et al. Study DPC 083-203, a phase II comparison of 100 and 200 mg once-daily DPC 083 and 2 NRTIs in patients failing a NNRTI-containing regimen. Abstract 6, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13700.htm>
26. Saag M, Cahn P, Raffi F, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison of emtricitabine QD to stavudine BID. Abstract LB1, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.
27. Sankatsing S, Weverling G, van't Klooster G, et al. TMC125 monotherapy for 1 week results in a similar initial rate of decline of HIV-1 RNA as therapy with a 5-drug regimen. Abstract 5, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13427.htm>
28. Schinazi RF, Mellors J, Bazmi H, et al. DPC 817: a cytidine nucleoside analog with activity against zidovudine- and lamivudine-resistant viral variants. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:1394-401. <http://amedeo.com/lit.php?id=11959574>
29. Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir in multiple PI-failure patients (BI 1182.2). Abstract 562, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13757.htm>

30. Sierra-Madero J. Antiviral activity, safety and pharmacokinetics of mozenavir (DMP 450), a novel cyclic urea protease inhibitor, in combination with d4t and 3tc in treatment-naïve hiv-1 infected patients (study DMP-102). Abstract 2, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.
31. Squires K, Gatell J, Piliro P, et al. AI424-007: 48-week safety and efficacy results from a phase II study of a once-daily HIV-1 protease inhibitor, BMS-232632. Abstract 15, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
32. Squires KE, Thiry A, Giordano M, for the AI424-034 International Study Team. Atazanavir QD and efavirenz QD with fixed-dose ZDV+3TC: Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 24 (AI424-034). Abstract H-1076, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.
33. Szczech GM, Furman P, Painter GR, et al. Safety assessment, in vitro and in vivo, and pharmacokinetics of emivirine, a potent and selective nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor of HIV type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:123-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=10602732>. *HIV Medicine* 2003 – www.HIVMedicine.com
34. Thomas S, Cass L, Prince W, Segal M. Brain and CSF entry of the novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, GW420867X. *Neuroreport* 2000, 11:3811-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11117496>
35. Tremblay C, Poulain D, Hicks JL, et al. T-20 and DAPD have synergistic in vitro anti-HIV interactions. Abstract 393, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13137.htm>
36. Wire MB, Ballou C, Preston S, et al. An assessment of plasma amprenavir pharmacokinetics following administration of two GW433908 and ritonavir regimens in combination with efavirenz in healthy adult subjects (APV10010). Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13503.htm>
37. Wolfe P, Hawley P, Boccia G, et al. Safety and efficacy of capravirine versus placebo in HIV-infected patients failing a NNRTI-containing regimen: results of a phase II, double blind, placebo controlled trial. Abstract 323, 8th CROI 2001, Chicago, USA. <http://www.retroconference.org//2001/abstracts/abstracts/abstracts/323.htm>

Ингибиторы проникновения

Процесс проникновения ВИЧ в клетку-мишень, то есть лимфоцит CD4, происходит в три основных этапа:

- прикрепление ВИЧ к мембранному рецептору — молекуле CD4 (мишень для ингибиторов прикрепления);
- взаимодействие ВИЧ с корецепторами (мишень для блокаторов корецепторов);
- слияние ВИЧ с лимфоцитом (мишень для ингибиторов слияния).

Все три указанных класса препаратов сегодня объединены в группу ингибиторов проникновения. Даже если исследования покажут, что эффективность препаратов этой группы невелика, уж одно появление средств с новым механизмом действия — это величайшее достижение, ведь оно открывает новые пути для борьбы с ВИЧ-инфекцией.

Ингибиторы прикрепления

BMS-806 — «старый» ингибитор прикрепления, который, независимо от корецепторов, избирательно и обратимо связывается с вирусным гликопротеидом gp120, не позволяя ВИЧ связаться с рецептором CD4 T-лимфоцита [Lin et al., 2002]. Препарат можно принимать внутрь, он незначительно связывается с белками плазмы, и, вероятно, его можно будет принимать в таблетках. В экспериментах на животных его переносимость была хорошей. Есть надежда, что BMS-806 будет усиливать действие других ингибиторов проникновения, а возможно и проявлять синергизм с ними. Воодушевление, вызванное появлением этого препарата, несколько ослабло, когда было показано, что штаммы ВИЧ неодинаково чувствительны к BMS-806, что указывает на возможность быстрого развития устойчивости к нему.

Pro-542 представляет собой растворимый химерный белок, напоминающий антитело. Он тоже связывается с гликопротеидом gp120 ВИЧ, не давая ему присоединиться к рецептору CD4. По данным клинических испытаний I фазы, препарат обладает хорошей переносимостью, и даже единственная его инфузия приводит к сокращению вирусной нагрузки [Jacobson et al., 2000]. Pro-542 уже прошел клинические испытания среди детей [Shearer et al., 2000]. Его высокая эффективность показана в экспериментах на мышах линии SCID (модель тяжелого комбинированного иммунодефицита) [Franti et al., 2002]. В то же время путь введения (инфузия) — важный недостаток препарата, который необходимо устранить.

Блокаторы корецепторов

SCH-C — блокатор корецептора CCR5, обладающий биодоступностью при приеме внутрь и проявляющий выраженную активность против различных штаммов ВИЧ *in vitro* [Strizki et al., 2001]. Побочные эффекты, в частности, аритмии (удлинение интервала QT) у здоровых добровольцев наблюдались в основном на фоне высоких доз. При использовании низких доз такого побочного действия, судя по всему, препарат не оказывает, и FDA одобрило дальнейшую его разработку. По данным предварительного испытания, в котором 12 ВИЧ-инфицированных получали SCH-C (в низкой дозе: по 25 мг 2 раза в сутки) в течение 10 дней, у всех больных вирусная нагрузка сократилась более чем в 3 раза (0,5 log), в у четверых из них — более чем в 10 раз (1,0 log) [Reynes et al., 2002]. Этот результат сохранялся даже после отмены препарата — в течение нескольких дней. Однако уже описаны мутации

устойчивости к SCH-C, а также к другим блокаторам корцепторов CCR5 [Riley et al., 2002, Xu et al., 2002]. По некоторым данным, **SCH-D** активнее SCH-C и лучше переносится, в связи с чем, по-видимому, у него больше шансов на дальнейшую разработку [Chen et al., 2002]. Но и об устойчивости к нему тоже появились первые сообщения. Предположительно, она возникает в результате мутаций гена *env*.

Pro-140 — блокатор корцептора CCR5, действующий подобно моноклональным антителам [Trkola et al., 2001]. В экспериментах на животных (мышах линии SCID) в результате однократного введения препарата отмечено выраженное и дозозависимое снижение вирусной нагрузки [Franti et al., 2002]. Клинических данных до сих пор не получено, и сведений о переносимости препарата нет.

AMD-3100, как и **T-22**, является блокатором корцептора CXCR4. Результаты его испытаний пока обескураживают. По данным сложного исследования, после 10 суток применения препарата 12 больным путем длительной инфузии вирусная нагрузка не сократилась. Кроме того, наблюдались разнообразные побочные эффекты, в том числе тромбоцитопения, ортостатическая гипотензия и аритмии [Hendrix et al., 2002]. В то же время AMD-3100, судя по всему, эффективен в отношении штаммов ВИЧ с тропностью к корцепторам CXCR4 [Schols et al., 2002; van Rij et al., 2002]. Так, один из участников исследования, инфицированный исключительно такими штаммами ВИЧ, был единственным, у кого через 11 суток терапии вирусная нагрузка сократилась в 7 с лишним раз (на 0,87 log), а через 18 суток — почти в 22 раза (на 1,34 log). Уже описаны мутации устойчивости к AMD-3100 и T-22. Будет ли AMD-3100 разрабатываться дальше, неясно. Во всяком случае, новые препараты на его основе, приемлемые для приема внутрь, точно будут изучаться.

Ингибиторы слияния

Энфувиртид (Т-20, Фузеон). Не проходит и дня, чтобы энфувиртид не упоминался в средствах массовой информации, и почти каждый больной спрашивает себя или своего врача, почему же ему не назначили этот «новый препарат». Энфувиртид является родоначальником ингибиторов слияния. Он представляет собой относительно крупный пептид из 36 аминокислот, и поэтому его необходимо вводить подкожно, как инсулин. Он связывается с белком внешней оболочки ВИЧ — gp41, который появляется на его поверхности, когда ВИЧ сливается с мембраной клетки-мишени.

В одном из первых испытаний ВИЧ-инфицированным проводили монотерапию энфувиртидом (внутривенно). Эффект терапии оказался дозозависимым, а в группе получавших его в максимальной дозе 100 мг 2 раза в сутки вирусная нагрузка в среднем сократилась почти в 100 раз (на 2 log) [Kilby et al., 1998]. Поскольку внутривенный путь введения крайне неудобен, вскоре началось новое испытание, в котором впервые энфувиртид вводили подкожно. В нем участвовали 78 ВИЧ-инфицированных с весьма богатым анамнезом антиретровирусной терапии, и энфувиртид был добавлен к схеме ВААРТ, которую больные уже получали. Для введения использовали либо носимый дозатор (такой же, как для введения инсулина), либо обычные подкожные инъекции 2 раза в сутки [Kilby et al., 2002]. В обоих случаях вновь был получен положительный дозозависимый результат. Тем не менее, эффективность терапии оказалась ниже, чем при внутривенном введении препарата: вирусная нагрузка сокращалась самое большее на 1,6 log. Кроме того, и это еще важнее, эффект был кратковременным — через 28 недель у большинства больных вирусная нагрузка вернулась к прежнему уровню. Основным побочным

эффектом, отмеченным в данном исследовании, были кожные реакции (обычно легкие) в месте инъекции.

Длительные исследования показали, что при продолжительном применении энфувиртид тоже переносится хорошо [Lalezari et al., 2000]. В исследовании T20-205 энфувиртид в дозе 50 мг 2 раза в сутки подкожно в течение 48 недель получали 70 больных, ранее принимавших ИП. Преждевременно прекратили лечение из-за побочных эффектов лишь несколько участников. Через 48 недель не менее чем у трети больных стойкое снижение вирусной нагрузки сохранялось, однако стало очевидно, что наибольшую пользу энфувиртид приносит больным, которые при его назначении уже получали другие новые препараты в рамках ВААРТ. В связи с этим в первом клиническом испытании II фазы (исследовании T20-206), начатом после получения этих данных, уже применяли новую тактику лечения: 71 больному, ранее не получавшему НИИОТ, энфувиртид в разных дозах назначали одновременно с новыми препаратами [Lalezari et al., 2002]. Оказалось, что в таком случае дополнительный эффект энфувиртида выражен слабее, но, тем не менее, имеется, а его разницу в группах исследователи не оценивали. Таким образом, простое добавление энфувиртида к старой схеме терапии не столь эффективно. Примерно у двух третей больных имелись кожные реакции (как правило, легкие) в месте инъекции. В целом препарат переносился хорошо.

Полученные летом 2002 года предварительные — действительно неожиданно хорошие — результаты первого клинического испытания III фазы [Henry et al., 2002, Clotet et al. 2002] привлекли внимание средств массовой информации к энфувиртиду. В исследование TORO 1 (ранее T20-301), посвященное сопоставлению эффекта введения в схему ВААРТ энфувиртида и простого усовершенствования схемы ВААРТ, был включен 491 ВИЧ-инфицированный из Северной Америки и Бразилии. Путем рандомизации были составлены две группы (соотношение участников 2:1): в первой больные получали энфувиртид (90 мг 2 раза в сутки подкожно), во второй — усовершенствованную схему ВААРТ, не включающую энфувиртид [Henry et al., 2002]. Почти у всех участников анамнез антиретровирусной терапии был весьма длительным и наблюдалась множественная лекарственная устойчивость. Результаты оказались поразительными: вирусная нагрузка в группе получавших энфувиртид сократилась явно значительно, чем у больных, которым только усовершенствовали схему терапии. Так, через 24 недели терапии, включающей энфувиртид, вирусная нагрузка сократилась на 1,70 log, а не включающей энфувиртид — на 0,76 log. Разница поистине удивительна — в 8 с лишним раз (0,93 log). В проведенном по той же методике исследовании TORO 2 (T20-302) уже участвовали 504 человека из Европы и Австралии [Clotet et al., 2002]. Через 24 недели разница между группами составила 6 раз (0,78 log): в первой вирусная нагрузка сократилась на 1,43 log, а во второй — на 0,65 log.

Выводы о будущем энфувиртида. По-видимому, больным со стабильным эффектом терапии, а также тем, у кого возможности «классической» ВААРТ не исчерпаны, немедленно назначать энфувиртид не стоит. В качестве резервного средства, однако, этот препарат, похоже, весьма полезен. В то же время следует подчеркнуть, что даже в этом случае ждать чуда не следует, поскольку сокращение вирусной нагрузки через год терапии составляет всего около 1,0 log. Хотя данных испытаний энфувиртида с оценкой клинических исходов пока не получено, у больных, которым другие средства подобрать невозможно, клинический успех энфувиртида вероятен.

В США энфувиртид был одобрен в марте 2003 года. Однако он вряд ли сразу станет широко доступным, поскольку при его производстве возникают достаточно

серьезные материально-технические трудности. Компания Roche считает этот препарат одним из самых сложных, которые ей приходилось выпускать: его синтез включает 106 этапов. Несомненно, что препарат будет дорогим, и пока предполагается, что схемы ВААРТ с энфувиртидом будут вдвое дороже, чем без него.

Безусловно, энфувиртид не столь чудодейственен, как это представляют последний год. С медицинской точки зрения, его появление — важное открытие, поскольку этот препарат с новым механизмом действия на самом деле подавляет репликацию ВИЧ. Сочетания различных ингибиторов проникновения, которые, как мы надеемся, будут усиливать действие как друг друга, так и всей ВААРТ, возможно, смогут подавлять репликацию ВИЧ более выражено, чем привычная ВААРТ.

T-1249 — второй препарат группы ингибиторов слияния, разработка которого предстоит и который, возможно, окажется перспективнее энфувиртида. T-1249 представляет собой пептид, который, связываясь со «шпильками» белка внешней оболочки ВИЧ, предотвращает слияние вируса с мембраной клетки-мишени. Препарат обладает благоприятными фармакокинетическими свойствами, которые позволяют вводить его раз в сутки, и активен в отношении устойчивых к энфувиртиду штаммов ВИЧ [Lambert et al., 1999]. Пока известны данные только испытаний I—II фаз [Eron et al., 2001, Gulick et al., 2002]. В них участвовали 72 пациента с длительным анамнезом антиретровирусной терапии. T-1249 им назначали в виде монотерапии на 14 суток в дозах от 6,25 мг до 50 мг в сутки подкожно (в один или два приема). Сокращение вирусной нагрузки было дозозависимым (максимальный эффект — на 1,4 log, — был получен при введении дозы 50 мг в сутки) и не прекращалось. У 40 % больных возникла кожная реакция в месте инъекции, у одного больного развилась нейтропения. Была ли сыпь с лихорадкой, наблюдавшаяся у одного больного, проявлением аллергической реакции на препарат, не ясно. Устойчивые к T-1249 штаммы ВИЧ были получены *in vitro*.

Ингибиторы интегразы

Интегразы — один из трех важнейших ферментов ВИЧ, кодируемых геном *pol*. Этот фермент позволяет вирусной ДНК встраиваться в геном клетки [Nair, 2002]. Ингибиторы интегразы по сути не являются ингибиторами проникновения, поскольку они его не предотвращают. Вероятно, в клетках человека интегразы отсутствуют, но тем не менее, разработка этих новых и эффективных препаратов оказалась очень сложна и продвигается медленно [Debyser et al., 2002]. В последние годы препаратов этой группы появлялось довольно много, но и исчезали они тоже стремительно.

S-1360, разработанный компаниями Shionogi и Glaxo, уже проявил себя весьма перспективным [Yoshinaga et al., 2002]. Эксперименты *in vitro* (с колориметрической пробой с метилтиотетразолом) показали, что препарат активен в отношении многих штаммов ВИЧ, в том числе устойчивых ко всем НИОТ и ИП. По-видимому, S-1360 является синергистом зидовудина, ламивудина, невирапина и нелфинавира. Судя по исследованиям на животных (мышьях, крысах, собаках), препарат не обладает выраженным побочным действием. Поскольку молекулы S-1360 невелики, препарат, вероятно, будет пригоден для приема внутрь. В испытаниях среди здоровых добровольцев его переносимость была хорошей [Fujiwara, 2002].

Ингибиторы интегразы разрабатывает также компания Merck. На начальном этапе у нее возникли некоторые трудности, однако сейчас несколько опытных препаратов подготовлены к клиническим испытаниям [Hazuda, 2002]. Хорошей биодоступностью

при приеме внутрь обладают также препараты новой группы — нафтиридин-7-карбоксамиды. Наиболее перспективными их представителями являются L-870812 и L-870810. По данным экспериментов на животных, эти препараты у 4 из 6 обезьян, зараженных вирусом иммунодефицита обезьян, вызывают сокращение вирусной нагрузки более чем на 1,0 log. На основании этих результатов начаты клинические испытания I фазы.

Литература к разделам «Ингибиторы проникновения», «Ингибиторы интегразы»

1. Chen Z, Hu B, Huang W. HIV-1 mutants less susceptible to SCH-D, a novel small-molecule antagonist of CCR5. Abstract 396, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13946.htm>
2. Clotet B, Lazzarin A, Cooper D, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in Europe and Australia. Abstract LbOr19A, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
3. Debyser Z, Cherepanov P, Van Maele B, et al. In search of authentic inhibitors of HIV-1 integration. *Antivir Chem Chemother* 2002, 13:1-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12180645>
4. Eron J, Merigan T, Kilby M, et al, for the T1249-101 Study Group. A 14- day assessment of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of T-1249, a peptide inhibitor of membrane fusion. Abstract 14, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
5. Franti M, Nagashima K, Maddon P, et al. The CCR5 co-receptor inhibitor PRO 140 effectively controls established HIV-1 infection in vivo. Abstract 403, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13641.htm>
6. Franti M, O'Neill T, Maddon P, et al. PRO 542 (CD4-IgG2) has a profound impact on HIV-1 replication in the Hu-PBL-SCID mouse model. Abstract 401, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13664.htm>
7. Fujiwara T. Phase 1 multiple oral dose safety and pharmacokinetic study of S-1360, an HIV integrase inhibitor with healthy volunteers. Abstract TuPeB4431, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
8. Franti M, O'Neill T, Maddon P, et al. PRO 542 (CD4-IgG2) has a profound impact on HIV-1 replication in the hu-PBL-SCID mouse model. Abstract 401, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13664.htm>
9. Gulick R, Eron J, Bartlett JA, et al. Complete analysis of T1249-101: Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of T-1249, a peptide inhibitor of HIV membrane fusion. Abstract H-1075, 42nd ICAAC, San Diego, USA.
10. Hazuda D. Integrase inhibitors. Abstract MoOrA137, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
11. Hendrix C, Collier AC, Lederman M, et al. AMD-3100 CXCR4 receptor blocker fails to reduce HIV viral load by > 1 log following 10-day continuous infusion. Abstract 391, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13704.htm>
12. Henry K, Lalezari J, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in North America and Brazil. Abstract LbOr19B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
13. Jacobson JM, Lowy I, Fletcher CV, et al. Single-dose safety, pharmacology, and antiviral activity of the HIV type 1 entry inhibitor PRO 542 in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2000, 182:326-329. <http://amedeo.com/lit.php?id=10882617>
14. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 1998, 4:1302-1307. <http://amedeo.com/lit.php?id=9809555>

15. Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:685-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167274>
16. Lalezari J, Cohen C, Eron J, and the T20-205 study group. Forty eight week analysis of patients receiving T-20 as a component of multidrug salvage therapy. Abstract LbPp116, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
17. Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D, et al. A week 48 assessment of a randomized, controlled, open-label phase II trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NNRTI-naïve patients infected with HIV-1. Abstract 418, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13592.htm>
18. Lambert DM, Zhou J, Medinas R, et al. HIV-1 isolates from patients treated with T-20 are sensitive to the second generation fusion inhibitor T1249. *Antiviral Ther* 1999, 4 (suppl 1):8.
19. Lin PF, Guo K, Fridell R, et al. Identification and characterization of a novel inhibitor of HIV-1 entry - II: Mechanism of Action. Abstract 10, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/14126.htm>.
20. Lin PF, Robinson B, Gong YF, et al. Identification and characterization of a novel inhibitor of HIV-1 entry - I: virology and resistance. Abstract 9, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/14125.htm>
21. Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol* 2002, 12:179-93.
22. Reynes J, Rouzier R, Kanouni T, SCH C: safety and antiviral effects of a CCR5 receptor antagonist in HIV-1- infected subjects. Abstract 1, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/14090.htm>
23. Riley J, Wojcik L, Xu S, Strizki J. Genotypic and phenotypic analysis of in vitro generated HIV-1 escape isolates to the CCR5 antagonist SCH-C. Abstract 397, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/12846.htm>
24. Schols D, Claes S, De Clerq E, et al. AMD-3100, a CXCR4 antagonist, reduced HIV viral load and X4 virus levels in humans. Abstract 2, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13443.htm>
25. Shearer W, Israel R, Starr S, et al., for the PACTG Protocol 351 Study Team. Recombinant CD4-IgG2 in HIV type 1-infected children: phase 1/2 study. *J Infect Dis* 2000, 182:1774-1779. <http://amedeo.com/lit.php?id=11069253>
26. Strizki JM, Xu S, Wagner NE, et al. SCH-C (SCH 351125), an orally bioavailable, small molecule antagonist of the chemokine receptor CCR5, is a potent inhibitor of HIV-1 infection in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98:12718-12723. Original-Artikel: <http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/22/12718>
27. Trkola A, Ketas TJ, Nagashima KA, et al. Potent, broad-spectrum inhibition of HIV type 1 by the CCR5 monoclonal antibody PRO 140. *J Virol* 2001, 75:579-88. Original-Artikel: <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/75/2/579?view=full&pmid=11134270>
28. van Rij RP, Visser JA, Naarding M, et al. In vivo evolution of X4 HIV-1 variants in the natural course of infection coincides with reduced sensitivity to CXCR4 antagonists. Abstract 395, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/12981.htm>
29. Xu S, Wojcik L, Strizki J. Antagonism of the CCR5 Receptor by SCH-C leads to elevated beta-chemokine levels and receptor expression in chronically treated PBMC cultures. Abstract 398, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/12848.htm>
30. Yoshinaga T, Sato A, Fujishita T, Fujiwara T. S-1360: in vitro activity of a new HIV-1 integrase inhibitor in clinical development. Abstract 8, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org//2002/Abstract/13161.htm>.

Иммунотерапия и ее практическое значение

В последние годы помимо привычной антиретровирусной терапии активно изучаются иммунологические методы лечения ВИЧ-инфекции [подробнее см. Mitsuyasu, 2002; Sereti et Lane, 2001]. Публикуется все больше данных исследований, посвященных применению препаратов интерлейкина-2 и гидроксимочевины. Пока клиническая эффективность ни одного из таких средств не доказана. Тем не менее, некоторые наиболее важные препараты и методы будут описаны ниже.

Интерлейкин-2

Алдезлейкин (ИЛ-2, Пролейкин) — препарат интерлейкина-2. Это цитокин, который вырабатывается активированными Т-лимфоцитами и способствует пролиферации Т-, В- и NK-лимфоцитов и синтезу интерлейкинов [подробнее см. Paredes et al., 2002]. Многие годы этот препарат использовали в качестве противоопухолевого средства. Для лечения ВИЧ-инфекции алдезлейкин начали применять в начале 1990-х годов, вводили его внутривенно — струйно или путем непрерывной инфузии [Wood et al., 1993]. Сегодня препарат обычно вводят подкожно. Наиболее значимый для лечения ВИЧ-инфекции эффект алдезлейкина — увеличение, причем часто весьма впечатляющее, числа лимфоцитов CD4 и CD8 [Kovacs et al., 1996]. Эта способность алдезлейкина неоднократно подтверждена рандомизированными клиническими испытаниями. После его введения сначала возрастает количество лимфоцитов CD45RO (клеток памяти), а затем девственных лимфоцитов CD45RA. Кроме того, препарат продлевает жизнь лимфоцитов CD4 и CD8. Как правило, лечение проводится двумя курсами по 5 дней с перерывом 6—8 недель. Алдезлейкин вводят по 4 500 000 МЕ подкожно [Davey et al., 2000; Losso et al., 2000; Abrams et al., 2002; Lelezari et al., 2000; Hengge et al., 1998]. Изучали также эффективность ежедневного применения алдезлейкина в низких дозах [подробнее см. Smith, 2001]. Через 24—48 недель терапии у больных, получавших алдезлейкин, число лимфоцитов CD4 было больше, чем у пациентов контрольной группы на 100—250 мкл⁻¹. На вирусную нагрузку препарат обычно не влияет.

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

Все крупные исследования указывают на относительную безопасность сочетания алдезлейкина с ВААРТ. Тем не менее, алдезлейкин обладает довольно выраженным побочным действием и вызывает лихорадку, озноб, а иногда довольно тяжелый гриппоподобный синдром с миалгией, из-за которых дозу иногда приходится сокращать. Побочные эффекты обусловлены высвобождением цитокинов и через 2—3 дня после прекращения приема препарата всегда исчезают.

Смягчить побочное действие алдезлейкина помогают парацетамол, покой, богатые электролитами растворы. Побочные эффекты алдезлейкина всегда тяжелее, чем

интерферона, и устранить их полностью не удастся. Некоторые исследователи оспаривают пользу препаратов инетрелейкина-2, полагая, что они дают только «косметический» эффект, то есть просто улучшают лабораторные показатели («Т-лимфоцитов достаточно — пациент болеет»). Кроме того, сомнительно качество реакции иммунной системы на алдезлейкин. Не отличаются ли вырабатываемые под его влиянием лимфоциты CD4 от «нормальных» и — главное — действительно ли повышение числа лимфоцитов CD4 способно предотвратить СПИД? Иными словами, принесет ли столь сложная терапия ощутимую клиническую пользу? Наконец, пока очень мало известно о длительном применении алдезлейкина: самое долгое клиническое испытание препарата проходило три года [Gougeon et al., 2001].

Ответов на эти вопросы ждут от двух крупных международных исследований ESPRIT и SILCAAT. Они должны за несколько лет установить реальную клиническую пользу алдезлейкина. Исследование ESPRIT (<http://www.espritstudy.org>) — это рандомизированное клиническое испытание, в котором алдезлейкин получают около 4000 больных с числом лимфоцитов CD4 не менее 300 мкл⁻¹. В исследование SILCAAT (<http://www.silcaat.com>) включали больных с числом лимфоцитов CD4 50—299 мкл⁻¹ и вирусной нагрузкой до 10 000 мл⁻¹. Планировалось наблюдать 2000 больных в течение четырех лет. Это исследование должно было дать особенно ценные результаты, поскольку изучало эффект препарата при низком числе лимфоцитов CD4, но, к сожалению, в октябре 2002 года, когда в него были включены уже 1957 больных из 137 медицинских центров 11 стран, оно было остановлено. Скорее всего, произошло это по причинам экономического характера: исследование SILCAAT требовало от компании-производителя Chiron слишком больших затрат. Пока Chiron пытается получить лицензию на алдезлейкин, опираясь на имеющиеся данные (что, видимо, будет достаточно сложно) научный комитет под руководством Клиффорда Лейна (Clifford Lane) борется за возобновление исследования. Чтобы не остаться без столь необходимых данных, этому исследованию пытаются присвоить ранг фундаментального.

Исследование ESPRIT, финансируемое Национальным институтом здоровья (NIH), продолжается.

Доступные на сегодня данные заставляют относиться к алдезлейкину в целом скептически. По нашему мнению, он может быть полезен лишь в немногих случаях: при отсутствии иммунологического эффекта лечения, когда, несмотря на стойкое подавление репликации ВИЧ, содержание лимфоцитов CD4 не превышает 100 мкл⁻¹.

Гидроксимочевина (Литалир)

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

В 1998 году внимание врачей привлекли результаты швейцарского рандомизированного двойного слепого исследования [Rutschmann et al. 1998]. В ходе него 144 пациента получали ставудин и диданозин либо с гидроксимочевиной, либо с плацебо. Через 12 недель вирусная нагрузка составляла менее 200 мл⁻¹ у 54% больных, получавших гидроксимочевину, и только у 28% больных, получавших плацебо. Неужели открыт новый, более дешевый метод лечения ВИЧ-инфекции? На фоне столь потрясающего результата тот факт, что при использовании

гидроксимочевина число лимфоцитов CD4 возросло в среднем всего на 28 мкл^{-1} , а без нее — на целых 107 мкл^{-1} , казался вполне приемлемым. Еще более модной гидроксимочевина стала после сообщения о «берлинском пациенте»: больной, который в острой лихорадочной фазе ВИЧ-инфекции получал гидроксимочевину с индинавиром и диданозином, через несколько месяцев смог полностью прекратить прием препаратов, после чего вирусная нагрузка оставалась неопределимой [Lisziewicz et al., 1999]. Был ли столь неожиданный результат получен благодаря гидроксимочевине? Положительный эффект гидроксимочевины, особенно в сочетании с диданозином, был подтвержден несколькими небольшими исследованиями в США и Аргентине [Hellinger et al., 2000, Lori et al., 1999, Rodriguez et al., 2000]. Врачи все чаще включали гидроксимочевину в схемы лечения, ее стали назначать даже детям. Многие уже мечтали о применении в Африке новой дешевой комбинации — диданозина и гидроксимочевины.

Надежды растаяли достаточно быстро. Гидроксимочевину, которая обычно переносится хорошо, применять в сочетании с диданозином и ставудином оказалось весьма сложно. В начале 2000 года появились сообщения об усилении побочного действия, причем частота полинейропатии составила почти 30% в год [Moore et al., 2000]. После исследования ACTG 5025 [Havlir et al., 2001], в котором изучали возможность применения гидроксимочевины для закрепления успеха терапии (неопределимой вирусной нагрузки), этот препарат временно был изгнан из схем лечения ВИЧ-инфекции. Дело в том, что трое больных, получавших диданозин и ставудин (с индинавиром), умерло от панкреатита, когда в схему терапии была добавлена гидроксимочевина. Кроме того, ее применение привело к учащению неудач терапии, причем, вероятно, не из-за вирусологической неэффективности, а из-за токсичности препаратов. Если в схему терапии добавлена гидроксимочевина, риск обусловленного диданозином панкреатита возрастает в 4 раза [Moore et al., 2001]. Эффективность гидроксимочевины в острую лихорадочную фазу ВИЧ-инфекции рандомизированные исследования подтвердить тоже не смогли, и стало ясно, что повторить историю «берлинского пациента» не удастся, по крайней мере, с помощью гидроксимочевины [Zala et al., 2002].

В октябре 1999 года FDA вынесла предупреждение компании Bristol-Myers Squibb за чрезмерно агрессивную рекламу гидроксимочевины для лечения ВИЧ-инфекции [<http://hiv.net/link.php?id=164>]. На наш взгляд, применять этот препарат допустимо только в клинических испытаниях.

Интерферон

Антиретровирусный эффект интерферона известен уже несколько лет [Milvan, 1996]. При его ежедневном введении в дозе 3 000 000 МЕ подкожно вирусная нагрузка падает примерно в 3—20 раз (на 0,5—1,0 log) [Haas et al., 2000]. Более высокие дозы иногда эффективнее [Hatzakis et al., 2001]. Сначала противовирусные свойства интерферона в отношении ВИЧ изучали не очень активно из-за его побочных эффектов и необходимости подкожного введения. Недавно появились основания полагать, что он может стать средством резервной терапии ВИЧ-инфекции. Во-первых, были созданы пегилированные интерфероны, которые можно вводить раз в неделю. Во-вторых, результаты применения пегилированных интерферонов при гепатите С позволяют надеяться, что эффективность их выше. Лицензировать пегилированный интерферон пытается компания Schering-Plough. Однако этому препарату, как и алдезлейкину, не везет: крупнейшее международное исследование среди больных с длительным анамнезом антиретровирусной терапии было прекращено в октябре 2002 года из-за недостатка участников.

Прочие средства иммунотерапии

Несколько лет назад провалилась попытка использовать терапевтическую вакцину при ВИЧ-инфекции. Вакцина **Ремун**, содержащая инактивированный ВИЧ, из оболочки которого удален гликопротеид gp120, была разработана коллективом под руководством Джонаса Салка (Jonas Salk). Она иммуногенна, но клинического эффекта не дает, то есть не позволяет ни продлить жизнь, ни предотвратить прогрессирование заболевания. Крупное клиническое испытание этой вакцины было остановлено в мае 1999 года в виду бесполезности для участников. В это международное исследование, призванное установить целесообразность дополнения ВААРТ вакциной Ремун, было включено более 2500 больных, которые в среднем наблюдались 89 недель. Вакцина не только не давала клинического эффекта, но и не влияла ни на число лимфоцитов CD4, ни на вирусную нагрузку [Kahn et al., 2000]. По-видимому, препарат уже можно считать непригодным, хотя некие сообщения (в основном из Таиланда) о некоторой его пользе появлялись.

G-CSF и **GM-CSF** часто применяли при ВИЧ-инфекции. G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, филграстим) позволяет в значительной мере сокращать заболеваемость бактериальными инфекциями у ВИЧ-инфицированных с нейтропенией [Kuritzkes et al., 1998]. Кроме того, этот препарат, хотя и не понятно каким образом, существенно повысил выживаемость при цитомегаловирусном ретините [Davidson, 2002]. В то же время он не снижает вирусную нагрузку. GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, сарграмостим), по данным двойного слепого рандомизированного исследования, вирусную нагрузку несколько снижает [Skowron et al., 1999, Brites et al., 2000]. Тем не менее, применять его вне клинических исследований не рекомендуется. Дает ли он какой-либо клинический эффект, не ясно.

Циклоспорин [Циклоспорин А, Сандиммун]. Поскольку при активации иммунной системы репликация ВИЧ усиливается, весьма привлекательной выглядела теория о возможности затормозить репликацию ВИЧ, подавив иммунную систему. Именно на основе этой теории были начаты исследования по применению у ВИЧ-инфицированных циклоспорина — препарата, обычно применяемого для профилактики отторжения трансплантата. В 1997—1999 годах к участию в клиническом испытании циклоспорина было привлечено 28 ВИЧ-инфицированных. В течение 12 недель они ежедневно либо в дополнение к антиретровирусным средствам (двум НИОТ), либо отдельно получали циклоспорин (4 мг/кг в сутки) или плацебо [Calabrese et al., 2002]. Вывод этого исследования ясен: циклоспорин не влияет ни на содержание лимфоцитов CD4 и CD8, ни на экспрессию лимфоцитами CD8 молекул CD38 и HLA-DR. Таким образом, у циклоспорина, судя по всему, нет будущего в лечении ВИЧ-инфекции. Возможно, этот препарат способен повысить эффективность лечения острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции, но так ли это — выяснить только предстоит. Попытки использовать при ВИЧ-инфекции то иммунодепрессанты (циклоспорин), то иммуномодуляторы (алдезлейкин) со всей очевидностью показывают, в какие противоречия вступают научные знания и надежда на лучшее.

Мофетила микофенолат (Селлсепт). Применение этого препарата имеет те же основания, что и применение гидроксимочевины с циклоспорином. Он ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу и обычно используется для профилактики острого отторжения трансплантата после пересадки почки, сердца или печени, а также при некоторых аутоиммунных заболеваниях. Теоретически подавление пролиферации лимфоцитов и сокращение числа клеток-мишеней для ВИЧ должно тормозить

вирусную репликацию. Судя по первым результатам исследований в небольших группах пациентов, мофетила микофенолат в некоторых случаях снижает вирусную нагрузку [Margolis et al., 2002, Press et al., 2002]. Будет ли это наблюдение подтверждено рандомизированными клиническими испытаниями, сказать трудно.

Каннабиноиды при ВИЧ-инфекции бесполезны. Тщательно разработанное исследование, в котором ВИЧ-инфицированным, получающим ВААРТ, назначали либо марихуану, либо дронабинол (Маринол), либо плацебо, показало, что за три недели испытываемые препараты не повлияли ни на численность субпопуляций лимфоцитов, ни на их функцию [Bredt et al., 2002].

Интерлейкин-12 повышает активность НК-лимфоцитов и стимулирует дифференцировку Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1 типа. Рандомизированное клиническое испытание I фазы, в котором препарат интерферона-12 назначали по 100 нг/кг в сутки 2 раза в неделю, показало, что он не меняет численность субпопуляций лимфоцитов, не влияет на специфический иммунный ответ и не снижает вирусную нагрузку [Jacobson et al., 2002]. Таким образом, продолжать работу над препаратом вряд ли следует. То же можно сказать и о препаратах **интерлейкина-10** [Angel et al., 2000].

Литература

1. Abrams DI, Bebchuk JD, Denning ET, et al. Randomized, open-label study of the impact of two doses of subcutaneous recombinant interleukin- 2 on viral burden in patients with HIV-1 infection and CD4+ cell counts of $\geq 300/\text{mm}^3$: CPCRA 059. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 221-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873071>
2. Aladdin H, Ullum H, Katzenstein T, et al. Immunological and virological changes in antiretroviral naive HIV infected patients randomized to G-CSF or placebo simultaneously with initiation of HAART. Scand J Immunol 2000, 51:520-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10792845>
3. Angel JB, High K, Rhame F, et al. Phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced HIV disease: effect on infections, CD4 cell counts and HIV suppression. Leukine/HIV Study Group. AIDS 2000, 14:387-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770541>
4. Angel JB, Jacobson MA, Skolnik PR, A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-10 in HIV-infected subjects. AIDS 2000, 14:2503-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11101061>
5. Bredt BM, Higuera-Alhino D, Shade SB, et al. Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients. J Clin Pharmacol 2002, 42:82S-89S. <http://amedeo.com/lit.php?id=12412840>.
6. Brites C, Gilbert MJ, Pedral-Sampaio D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and nucleoside analogue therapy in AIDS. J Infect Dis 2000, 182: 1531-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11023477>
7. Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al. Placebo-controlled trial of Cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29:359-362. <http://amedeo.com/lit.php?id=11917239>
8. Chun TW, Engel D, Mizell SB, et al. Effect of interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4+ T cells in HIV-1-infected patients receiving HAART. Nat Med 1999, 5:651-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10371503>
9. Davey RT JR, Murphy RL, Graziano FM, et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with ART: A randomized controlled trial. JAMA 2000, 284: 183-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10889591>

10. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. *AIDS* 2002, 16: 757-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964532>
11. Dybul M, Hidalgo B, Chun TW, et al. Pilot study of the effects of intermittent interleukin-2 on HIV-specific immune responses in patients treated during recently acquired HIV infection. *J Infect Dis* 2002; 185: 61-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11756982>
12. Emery S, Abrams DI, Cooper DA, et al. The evaluation of subcutaneous proleukin (interleukin-2) in a randomized international trial: rationale, design, and methods of ESPRIT. *Control Clin Trials* 2002; 23:198-220. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943448>
13. Gougeon ML, Rouzioux C, Liberman I, et al. Immunological and virological effects of long term IL-2 therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001, 15:1729-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11546950>
14. Haas DW, Lavelle J, Nadler JP, et al. A randomized trial of interferon alpha therapy for HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retrovir* 2000, 16:183-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=10710206>
15. Hatzakis A, Gargalianos P, Kiosses V, et al. Low-dose IFN-alpha monotherapy in treatment-naive individuals with HIV-1 infection: evidence of potent suppression of viral replication. *J Interferon Cytokine Res* 2001, 21:861-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11710999>
16. Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. *AIDS* 2001; 15: 1379-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504959>
17. Hellinger JA, Iwane MK, Smith JJ, et al. A randomized study of the safety and antiretroviral activity of hydroxyurea combined with didanosine in persons infected with HIV type 1. *J Infect Dis* 2000, 181: 540-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10669337>
18. Hengge UR, Goos M, Esser S, et al. Randomized, controlled phase II trial of subcutaneous interleukin-2 in combination with HAART in HIV patients. *AIDS* 1998; 12: F225-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=9863864>.
19. Jacobson MA, Spritzler J, Landay A, et al. A Phase I, placebo-controlled trial of multi-dose recombinant human interleukin-12 in patients with HIV infection. *AIDS* 2002, 16:1147-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004273>
20. Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, Murray H, Lagakos S. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284:2193-202. <http://amedeo.com/lit.php?id=11056590>
21. Kovacs JA, Vogel S, Albert JM, et al. Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the HIV. *N Engl J Med.* 1996, 335:1350-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8857018>
22. Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. *AIDS* 1998, 12:65-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=9456256>
23. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S, et al. The HYDILE trial: efficacy and tolerance of a quadruple combination of reverse transcriptase inhibitors versus the same regimen plus hydroxyurea or hydroxyurea and interleukin- 2 in HIV-infected patients failing PI-based combinations. *HIV Clin Trials* 2002, 3:263-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12187499>
24. Lalezari JP, Beal JA, Ruane PJ, et al. Low-dose daily subcutaneous interleukin- 2 in combination with HAART in HIV+ patients: a randomized controlled trial. *HIV Clin Trials* 2000, 1:1-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590500>

25. Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340:1683-4.
26. Lori F, Jessen H, Lieberman J, et al. Treatment of HIV infection with hydroxyurea, didanosine, and a protease inhibitor before seroconversion is associated with normalized immune parameters and limited viral reservoir. *J Infect Dis* 1999, 180: 1827-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10558937>
27. Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of HIV-type 1 replication. *Science* 1994, 266:801-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=7973634>
28. Losso MH, Belloso WH, Emery S, et al. A randomized, controlled, phase II trial comparing escalating doses of subcutaneous interleukin-2 plus antiretrovirals versus antiretrovirals alone in HIV-infected patients with CD4+ cell counts $\geq 350/\text{mm}^3$. *J Infect Dis* 2000, 181:1614-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10823761>
29. Margolis DM, Kewn S, Coull JJ, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31:45-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352149>
30. Mildvan D, Bassiakos Y, Zucker ML, et al. Synergy, activity and tolerability of zidovudine and interferon-alpha in patients with symptomatic HIV-1 infection: ACTG 068. *Antivir Ther* 1996; 1: 77-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=11321183>
31. Mitsuyasu R. Immune therapy: non-HAART management of HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2002, 185 (Suppl 2): S115-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001032>
32. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. *AIDS* 2001, 15:617-20.
33. Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS* 2000, 14: 273-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10716503>
34. Paredes R, Lopez Benaldo de Quiros JC, Fernandez-Cruz E, Clotet B, Lane HC. The potential role of interleukin-2 in patients with HIV infection. *AIDS Rev* 2002; 4:36-40.
35. Press N, Kimel G, Harris M, et al. Case series assessing the safety of mycophenolate as part of multidrug rescue treatment regimens. *HIV Clin Trials* 2002, 3:17-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=11819181>
36. Rizzardi GP, Harari A, Capiluppi B, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with HAART. *J Clin Invest* 2002, 109:681-688. <http://amedeo.com/lit.php?id=11877476>
37. Rodriguez CG, Vila J, Capurro AF, et al. Combination therapy with hydroxyurea versus without hydroxyurea as first line treatment options for antiretroviral-naïve patients. *HIV Clin Trials* 2000, 1:1-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590492>
38. Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 1998, 12: F71-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9631134>
39. Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. Didanosine plus stavudine with or without hydroxyurea in HIV-1-infected patients: 1 year follow-up. *Antivir Ther* 1998, 3 (Suppl 4): 65-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10723515>
40. Sereti I, Lane HC. Immunopathogenesis of HIV: implications for immune-based therapies. *Clin Infect Dis* 2001, 32: 1738-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=11360217>
41. Skowron G, Stein D, Drusano G, et al. The safety and efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Sargramostim) added to indinavir- or ritonavir-based antiretroviral therapy: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 1999, 180:1064-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=10479132>

42. Smith KA. Low-dose daily interleukin-2 immunotherapy: accelerating immune restoration and expanding HIV-specific T-cell immunity without toxicity. *AIDS* 2001, 15 Suppl 2: S28-35.. <http://amedeo.com/lit.php?id=11424974>
43. Stellbrink HJ, Hufert FT, Tenner-Racz K, et al. Kinetics of productive and latent HIV infection in lymphatic tissue and peripheral blood during triple drug combination therapy with or without additional interleukin-2. *Antivir Ther* 1998, 3: 209-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=10682140>
44. Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS* 2002, 16:1479-87. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131185>
45. Wood R, Montoya JG, Kundu SK, Schwartz DH, Merigan TC. Safety and efficacy of polyethylene glycol-modified interleukin-2 and zidovudine in HIV type 1 infection: a phase I/II study. *J Infect Dis* 1993, 167:519-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=8095058>
46. Zala C, Salomon H, Ochoa C, et al. Higher rate of toxicity with no increased efficacy when hydroxyurea is added to a regimen of stavudine plus didanosine and nevirapine in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 368-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=11917241>.

3. Цели и принципы лечения

К. Хоффман

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

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

Это означает, что необходимо не только предупреждать развитие оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований, но и бороться с побочными эффектами лечения. В идеале лечение не должно или почти не должно менять привычную жизнь больного. Безусловно, стремиться повысить число лимфоцитов CD4 и снизить вирусную нагрузку надо, но и сохранить больному нормальное самочувствие не менее важно! Сами больные тоже нередко путают, что для них важно, а что нет. Довольно часто в ответ на вопрос «Как вы себя чувствуете?» можно увидеть косой взгляд пациента на бланк с данными анализа и услышать: «Это я у вас хотел спросить!». Поэтому врачу весьма полезно — самому или вместе с больным — определить, какой результат действительно достижим и к чему следует стремиться.

Успех и неудача лечения

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

Вирусологические успех и неудача лечения

Вирусологическим успехом терапии обычно считают сокращение вирусной нагрузки до неопределимой (меньше 50 мл⁻¹). Вирусологический успех крайне важен, поскольку известно: чем быстрее и ниже упадет вирусная нагрузка, тем дольше сохранится эффект лечения [Kempf et al., 1998; Powderly et al., 1999; Raboud et al., 1998]. По данным исследования INCAS, относительный риск неудачи лечения (определенный в данном случае как вирусная нагрузка более 5000 мл⁻¹) у больных, которым когда-либо удавалось достичь вирусной нагрузки ниже 20 мл⁻¹, в 20 раз меньше, чем у больных с вирусной нагрузкой, которая никогда не была ниже 400 мл⁻¹ [Raboud et al., 1998]. На фоне ВААРТ вирусная нагрузка снижается в два этапа (см. также раздел «Наблюдение»): в первые недели очень быстро, а затем медленно.

Неопределимой она должна стать за 3–4 месяца, но если изначально она была очень высокой, то, возможно, на это уйдет 4 или 5 месяцев. Если через 6 месяцев терапии вирусная нагрузка определяется, говорят о вирусологической неудаче лечения. О том же свидетельствует и внезапное повышение вирусной нагрузки, подтвержденное вскоре повторным исследованием. В таких ситуациях нельзя медлить, и необходимо так или иначе изменить терапию (улучшить соблюдение лечения, изменить схему).

Пороговый уровень вирусной нагрузки 50 мл^{-1} в достаточной мере условен. Он установлен на основании чувствительности применяемых сегодня лабораторных методов. Пока никто не доказал, что вирусная нагрузка 60 мл^{-1} действительно хуже, чем 30 мл^{-1} и свидетельствует о не столь успешном результате лечения. При столь низком значении показателя следует помнить о возможных лабораторных погрешностях. Кратковременный умеренный (до 1000 мл^{-1}) подъем вирусной нагрузки (скачок) часто ни о чем не говорит (см. ниже). Термин «неопределимая вирусная нагрузка» означает только то, что она находится за пределами порога чувствительности метода в 50 мл^{-1} — ни больше, ни меньше. Многими исследованиями показано, что репликация ВИЧ и, соответственно, развитие лекарственной устойчивости продолжают и при неопределимой вирусной нагрузке. Показатель 50 мл^{-1} свидетельствует, что в 5 литрах крови содержится 250 000 вирусов. Однако еще больше вирусов, причем активно репродуцирующихся, содержится в лимфоидных органах. Таким образом, риск лекарственной устойчивости при любом определимом уровне вирусной нагрузки выше, чем при неопределимом. Конечно, может быть, что эта разница действительно существенна только между больными с вирусной нагрузкой, скажем, в 100 мл^{-1} и 10 мл^{-1} , но этого мы просто не знаем.

Радостная новость: заболеваемость и смертность при ВИЧ-инфекции можно сократить даже при определимой вирусной нагрузке [Mezzaroma et al., 1999; Deeks et al., 2000; Grabar et al., 2000]. Именно об этом следует помнить, когда выбор вариантов лечения ограничен. В таких случаях просто не следует судить об успехе лечения по вирусной нагрузке. Так, при множественной лекарственной устойчивости добиться вирусологического успеха бывает невозможно, и прежде всего следует бороться за увеличение и сохранение числа лимфоцитов CD4. Даже при недостаточном подавлении ВИЧ иммунный статус нередко длительно остается неизменным. Главные факторы риска вирусологической неудачи лечения — богатый анамнез антиретровирусной терапии (свидетельствует о наличии устойчивых штаммов ВИЧ), а также плохая соблюдение режима лечения [подробнее см.: Deeks et al., 2000]. Несколькими исследованиями показано, что вирусологический успех лечения столь же сильно зависит от исходной вирусной нагрузки и числа лимфоцитов CD4, но пока это не доказано [Cozzi Lepri et al., 2001; Phillips et al., 2001; Le Moing et al., 2002] (см. раздел «Когда начинать ВААРТ?»).

Как долго сохраняется вирусологический успех лечения?

О стойкости вирусологического успеха лечения известно мало. За 6 лет применения ВААРТ выяснилось, что у неожиданно большого числа больных вирусная нагрузка даже через значительный промежуток времени остается неопределимой. В одном из немногих длительных исследований наблюдали 336 больных, у которых через 24 недели лечения первой схемой ВААРТ вирусная нагрузка была ниже 50 мл^{-1} [Phillips et al., 2001]. Через 3,3 года риск восстановления вирусной нагрузки оказался достаточно высоким — 25,3%. При более пристальном изучении оказалось, что

преобладающее число участников исследования прервали ВААРТ. В итоге истинная вирусологическая неудача лечения была зарегистрирована всего у 14 больных, а ее риск через 3,3 года составил всего 5,2%. Но главным открытием стало то, что риск вирусологической неудачи лечения со временем заметно сокращается. Следовательно, при непрерывном лечении вирусная нагрузка может оставаться неопределимой многие годы.

Скачок — признак вирусологической неудачи лечения?

Скачком называют временный подъем вирусной нагрузки. Скачки наблюдаются у 20—40% больных, и показано, что они происходят, когда активность репликации ВИЧ возрастает. Очень часто скачок настораживает и врача, и больного. Строго говоря, если вирусная нагрузка ниже 50 мл^{-1} указывает на вирусологический успех терапии, то скачок должен свидетельствовать о вирусологической неудаче. Однако все больше данных говорит о том, что скачки проходят без среднесрочных последствий и вовсе не обязательно являются следствием вирусологической и даже клинической неудачи лечения [Navlir et al., 2001; Moore et al., 2002; Sklar et al., 2002]. Это справедливо как для не леченных больных, так и для больных с длительным анамнезом антиретровирусной терапии. В то же время, чтобы исключить риск лекарственной устойчивости после скачка за больным необходимо длительно наблюдать. По крайней мере одно из недавних исследований показало, что риск неудачи терапии через 18 месяцев после скачка возрастает примерно вдвое [Greub et al., 2002]. Судя по имеющимся на сегодня данным, скачки не требуют немедленно менять схему терапии, но они должны становиться поводом для обсуждения вопросов соблюдения врачебных назначений. Наконец, следует отметить, что временное повышение вирусной нагрузки наблюдается после вакцинации [Kolber et al., 2002].

Иммунологические успех и неудача лечения

Иммунологический успех лечения обычно определяют как увеличение содержания лимфоцитов CD4. Более четкого критерия пока не существует. В разных исследованиях в качестве него используют повышение числа лимфоцитов CD4 на 50 мкл^{-1} , 100 мкл^{-1} или 200 мкл^{-1} , либо до более чем 200 мкл^{-1} или 500 мкл^{-1} . Иммунологической неудачей ВААРТ считается отсутствие увеличения или сокращение числа лимфоцитов CD4.

Предсказать, повысится ли содержание лимфоцитов CD4 на фоне ВААРТ сложно, поскольку этот эффект во многом зависит от особенностей больного. Подобно снижению вирусной нагрузки, увеличение числа лимфоцитов CD4 происходит в два этапа. Вслед за обычно стремительным ростом в первые 3—4 месяца терапии наступает период, когда показатель повышается гораздо медленнее. Как показало проспективное исследование примерно 1000 больных, в первые три месяца число лимфоцитов CD4 возрастало в среднем на $21,2 \text{ мкл}^{-1}$ в месяц, а позже — только на $5,5 \text{ мкл}^{-1}$ в месяц [Le Moing et al., 2002]. Достоверно подтвердить, что при исходно более низком числе лимфоцитов CD4 оно нарастает медленнее, пока смогли. Тем не менее, в таких случаях нормализация показателя ($>500 \text{ мкл}^{-1}$) менее вероятна и занимает больше времени [Kaufmann et al., 2002; Valdez et al., 2002]. Иммунологический успех терапии не всегда совпадает с максимальным подавлением вирусной нагрузки, и иногда число лимфоцитов CD4 растет даже при незначительном снижении вiremии [Kaufmann et al., 1998; Mezzaroma et al., 1999]. Исходная вирусная нагрузка тоже не влияет на иммунологический успех лечения, но она обязательно должна стать ниже, чем до начала терапии [Deeks et al., 2002].

Противоречивый результат

Если одна из целей лечения не достигнута, то есть оно потерпело либо клиническую, либо иммунологическую, либо вирусологическую неудачу, говорят о противоречивом результате. Бывает, что вирусологический успех не сопровождается иммунологическим и, несмотря на неопределимую вирусную нагрузку, число лимфоцитов CD4 остается крайне низким [Piketty et al., 1998; Renaud et al., 1999; Gabran et al., 2000; Piketty et al., 2001]. В других случаях, напротив, ВААРТ дает прекрасный иммунологический эффект и содержание лимфоцитов CD4 существенно возрастает, однако вирусная нагрузка по-прежнему определяется. Частота противоречивых результатов терапии приведена в табл. 3.1.

Таблица 3.1.**Результаты лечения по данным проспективных когортных исследований***

Результат ВААРТ	Piketty et al. N=150	Grabar et al. N=2236
Вирусологический и иммунологический успех	60%	48%
Противоречивый результат: только иммунологический успех	19%	19%
Противоречивый результат: только вирусологический успех	9%	17%
Неудача ВААРТ	12%	16%

* Иммунологический успех — число лимфоцитов CD4 >100 мкл⁻¹ через 30 месяцев ВААРТ [Piketty et al., 2001] или >50 мкл⁻¹ через 6 месяцев ВААРТ [Grabar et al., 2000]. Вирусологический успех — вирусная нагрузка стойко снизилась на порядок от исходного уровня, либо составляет <500 мл⁻¹ [Piketty et al., 2001] или <1000 мл⁻¹ [Grabar et al., 2000].

Нередко, особенно у пожилых, иммунологический успех лечения скромнее вирусологического. С возрастом способность иммунной системы к восстановлению ухудшается, возможно, из-за дегенерации тимуса [Lederman et al., 2000]. Исследованиями неоднократно показано, что чем старше больной и чем меньше размер тимуса (по данным КТ), тем выше вероятность того, что число лимфоцитов CD4 не возрастет [Goetz et al., 2001; Marimoutou et al., 2001; Piketty et al., 2001; Teixeira et al., 2001; Viard et al., 2001].

Практические советы по снижению вирусной нагрузки и повышению числа лимфоцитов CD4

- Вирусная нагрузка, на которую антиретровирусная терапия действует непосредственно, является наиболее важным критерием оценки успеха терапии.
- По возможности, определяйте вирусную нагрузку одним и тем же методом (в одной и той же лаборатории). Помните, что данный показатель во многом зависит от метода — определенный разными методами, он может различаться втрое (на 0,5 log)!
- Вирусологический успех следует оценивать через месяц после начала ВААРТ или изменения ее схемы.
- Через 3 месяца лечения вирусная нагрузка должна стать ниже 50 мл^{-1} (или через 6 месяцев, если она изначально была высокой). Если этого не произошло, ищите причину!
- Чем существеннее снизилась вирусная нагрузка, тем дольше сохраняется эффект лечения.
- Временные умеренные повышения вирусной нагрузки (скачки) часто ни о чем не говорят, но после скачка следует вскоре (через 2—4 недели) провести контрольное исследование показателя.
- Чем старше пациент, тем выше вероятность противоречивого результата (снижения вирусной нагрузки, сопровождающегося незначительным увеличением числа лимфоцитов CD4).
- В отличие от вирусной нагрузки, на содержание лимфоцитов CD4 (то есть на иммунологический результат лечения) сложно влиять. Вероятно, от числа лимфоцитов CD4 больше зависит индивидуальный прогноз — риск СПИДа.
- Когда содержание лимфоцитов CD4 превышает $400\text{—}500 \text{ мкл}^{-1}$, контрольные исследования можно проводить реже. Имейте в виду, что при большом числе лимфоцитов CD4 результаты его определения могут значительно отличаться в разных исследованиях и вызвать у больного необоснованную радость или лишнее расстройство.

Клинические успех и неудача лечения

Клинический успех лечения зависит от вирусологического и иммунологического успехов. Оценить клинический результат не всегда просто. Прежде всего, невозможно узнать, каким было бы состояние больного, если бы лечения не проводилось. Самочувствие, которое в бессимптомной фазе ВИЧ-инфекции остается нормальным, от лечения не улучшится, поэтому больного бывает трудно убедить принимать препараты и сносить их побочные эффекты, способные снизить качество жизни (по крайней мере, временно).

Почти всегда клинический успех лечения определяют как отсутствие неблагоприятного исхода (СПИД-индикаторных заболеваний, смерти), хотя показателем успеха ВААРТ, очевидно, следует считать и ослабление выраженных общих симптомов. В свою очередь, риск прогрессирования ВИЧ-инфекции зависит от иммунологического успеха лечения, по крайней мере, не меньше, чем от вирусологического (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Риск прогрессирования ВИЧ-инфекции в зависимости от иммунологического и вирусологического успехов лечения. Определения даны в тексте, в скобках указан 95% доверительный интервал

	Grabar et al., 2000	Piketty et al., 2001
Исходное число лимфоцитов CD4 (среднее)	150 мкл ⁻¹	73 мкл ⁻¹
	Относительный риск	Относительный риск
Вирусологический и иммунологический успех	1	1
Только иммунологический успех	1,6 (1,0–2,5)	6,5 (1,2–35,8)
Только вирусологический успех	2,0 (1,3 –3,1)	9,7 (1,6–58,4)
Неудача лечения	3,4 (2,3–5,0)	51,0 (11,3–229,8)

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

Критериями клинической неудачи лечения обычно считают развитие СПИД-индикаторных заболеваний и смерть. В то же время, болезнь не всегда свидетельствует о клинической неудаче лечения. Хороший пример тому — синдром восстановления иммунитета, при котором в первые недели после начала антиретровирусной терапии обостряется уже существующая латентная бессимптомная инфекция. С другой стороны, тяжелые побочные эффекты терапии, которые способны существенно

ухудшить состояние больного и даже привести к его гибели, тоже следует рассматривать как клиническую неудачу лечения.

Какого эффекта можно добиться сегодня?

Каждый врач, занимающийся лечением ВИЧ-инфекции, видит выдающиеся успехи ВААРТ на примере своих больных (табл. 3.3). Во многих районах заболеваемость СПИДом снизилась в десять и более раз [Mocroft et al., 2000]. На Западе сегодня почти все случаи СПИДа приходятся на долю больных, которые (чаще всего по неведению) не получали ВААРТ. Даже по сравнению с недавними годами смертность от ВИЧ-инфекции сократилась значительно [Mocroft et al., 2002].

Таблица 3.3. Случай из практики (женщина, 41 год), демонстрирующий достижения ВААРТ*

		Число лимфоцитов CD4, мкл⁻¹	Вирусная нагрузка, мл⁻¹
Февраль, 1995 г.	Зидовудин + зальцитабин	23 (4%)	нет данных
Ноябрь, 1996 г.	СПИД: токсоплазмоз, инфекция, вызванная <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , кандидозный эзофагит	12 (1%)	815,00
Февраль, 1997 г.	Ставудин + ламивудин + саквинавир	35 (8%)	500
Июнь, 1997 г.	ВААРТ прекращена из-за полинейропатии		
Июль, 1997 г.	Зидовудин + ламивудин + индинавир	17 (4%)	141,000
Март, 1998 г.	То же	147 (22%)	<50
Март, 1999 г.	Зидовудин + ламивудин + индинавир + невирапин	558 (24%)	100
Март, 2000 г.	То же	942 (31%)	<50
Март, 2002 г.	То же	1132 (33%)	<50

*Несмотря на тяжелый иммунодефицит и наличие нескольких СПИД-индикаторных заболеваний в начале лечения, удалось добиться прекрасного иммунологического результата. В настоящее время исчезла необходимость в первичной и вторичной профилактике оппортунистических инфекций (инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*, токсоплазмоза, пневмоцистной пневмонии).

Данных проспективных контролируемых испытаний, подтверждающих яркие клинические успехи терапии, пока относительно мало; немного проведено и рандомизированных исследований с оценкой частоты неблагоприятного исхода [Hammer et al., 1997; Cameron et al., 1998; Stellbrink et al., 2000]. Клинический успех в этих исследованиях, позволивших лицензировать ИП, был относительно скромным, но это обусловлено их организацией. В одном многоцентровом

исследовании 1090 больным в тяжелом состоянии к текущей схеме лечения добавляли ритонавир (в жидкой лекарственной форме) или плацебо. Вероятность СПИДа и смерти через 29 недель в группе получавших ритонавир составила 21,9%, а в группе принимавших плацебо оказалась выше почти вдвое — 37,5% [Cameron et al., 1998]. В самом крупном на сегодня исследовании такого рода SV14604, которое включало 3485 больных, частота СПИДа и смерти в группе получавших зидовудин, зальцитабин и саквинавир-ТЖК, была примерно вдвое ниже, чем в группе получавших только два препарата [Stellbrink et al., 2000].

Благодаря успехам антиретровирусной терапии, случаев неблагоприятного исхода ВИЧ-инфекции сегодня, к счастью, встречается крайне мало. В связи с этим любое исследование, в котором преимущества одной схемы ВААПТ над другой будут оцениваться по частоте неблагоприятных исходов, потребует очень много времени. Безусловно, подобные исследования станут редкостью [Raffi et al., 2001].

Многоцентровое исследование SILCAAT, в которое было включено около 2000 больных с числом лимфоцитов CD4 менее 300 мкл⁻¹, в октябре 2002 года пришлось остановить из-за недостаточного для оценки результатов числа неблагоприятных клинических исходов. Что касается оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований, то ВААПТ в равной степени повлияла и на их течение, и на их частоту. Криптоспоридиоз, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и подобные им заболевания стали излечимы, а саркома Капоши на фоне ВААПТ часто проходит без специального лечения. Нередко отпадает надобность в профилактике пневмоцистной пневмонии, инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*, токсоплазмоза и цитомегаловирусной инфекции. Все эти результаты лечения подробно обсуждены в следующих главах.

Таблица 3.4. Снижение заболеваемости и смертности по данным крупных когортных исследований

	Район (N)	Данные о больных (время исследования)	Смертность, %	Заболеваемость, %*
Palella, 1998 г.	США (1255)	лимфоциты CD4: <100 мкл ⁻¹ (январь 1994 г. — июнь 1997 г.)	29,4 → 8,8	21,9 → 3,7
Ledergerber, 1999 г.	Швейцария (2410)	За 6 месяцев до ВААПТ и через 3 месяца после (сентябрь 1995 г. — декабрь 1997 г.)	нет данных	15,1 → 7,7
Mocroft, 2000 г.	Европа (7331)	Все (1994—1998 гг.)	нет данных	30,7 → 2,5
Mocroft, 2002 г.	Европа (8556)	Все (1994—2001 гг.)	15,6 → 2,7	нет данных

* Инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare*, пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная инфекция

Литература

1. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of zidovudine in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Zidovudine Study Group. *Lancet* 1998, 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
2. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001, 15:983-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399980>
3. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002, 16: 201-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807304>
4. Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clin Infect Dis* 2000, 30 Suppl 2: S177-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860903>
5. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001, 344:824-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11248160>
6. Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspoles S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning HAART. *AIDS* 2001, 15:1576-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504992>
7. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. *Ann Intern Med* 2000, 133: 401-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975957.3>
8. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, 16:1967-9.
9. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus zidovudine in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997, 337:725-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
10. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001, 286:171- 9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11448280>
11. Hosseinipur M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba AD. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1391-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11981736>
12. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1- infected individuals remaining viraemic with HAART. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1998, 351:723-4.
13. Kaufmann G, Perrin L, Pantaleo G. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: The Swiss HIV Cohort Study. Abstract LB4, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org//2002/Abstract/14064.htm>
14. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998, 12: F9-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=9543434>
15. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002, 16: 537-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872996>
16. Kotler DP, Shimada T, Snow G, et al. Effect of combination antiretroviral therapy upon rectal mucosal HIV RNA burden and mononuclear cell apoptosis. *AIDS* 1998, 12:597-604. <http://amedeo.com/lit.php?id=9583599>

17. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002, 16:21-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741159>
18. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor- containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002, 185: 471-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865399>
19. Ledergerber B, Egger M, Opravil M. et al. Clinical progression and virological failure on HAART in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999, 353: 863 – 868.
20. Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS* 2000, 14: 2635-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125881>
21. Liuzzi G, Chirianni A, Bagnarelli P, et al. A combination of nucleoside analogues and a protease inhibitor reduces HIV-1 RNA levels in semen: implications for sexual transmission of HIV infection. *Antivir Ther* 1999, 4:95-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10682154>
22. Marimoutou C, Chene G, Mercie P, et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27:161-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11404538>
23. Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, et al. Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of HAART. *Clin Infect Dis* 1999, 29:1423-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=10585790>
24. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11071184>
25. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002, 16:1663-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12172088>
26. Moore AL, Youle M, Lipman M, et al. Raised viral load in patients with viral suppression on HAART: transient increase or treatment failure? *AIDS* 2002, 16:615-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873005>
27. Palella FJ JR, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1998, 338:853-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=9516219>
28. Phillips AN, Miller V, Sabin C, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multidrug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. *AIDS* 2001, 15: 2379-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740188>
29. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001, 286:2560-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11722270>
30. Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS* 1998, 12:745-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=9619806>
31. Piketty C, Weiss L, Thomas F, et al. Long-term clinical outcome of HIV-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J Infect Dis* 2001, 183:1328-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=11294663>

32. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent ART. *AIDS* 1999, 13:1873-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10513645>
33. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998, 12: 1619-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=9764780>
34. Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22:260-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770346>
35. Raffi F, Chene G, Lassalle R, et al. Progression to AIDS or death as end-points in HIV clinical trials. *HIV Clin Trials* 2001, 2:330-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590536>
36. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999, 13:669-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397561>
37. Salzberger B, Rockstroh J, Wieland U, et al. Clinical efficacy of protease inhibitor based antiretroviral combination therapy--a prospective cohort study. *Eur J Med Res* 1999, 4:449-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=10585299>
38. Sendi PP, Bucher HC, Harr T, et al. Cost effectiveness of HAART in HIV-infected patients. *Swiss HIV Cohort Study. AIDS* 1999, 13:1115-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397543>
39. Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS* 2002, 16:2035-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370502>
40. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.
41. Teixeira L, Valdez H, McCune JM, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS* 2001, 15:1749-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579235>
42. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. *Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). AIDS* 2000, 14:971-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853978>
43. Valdez H, Connick E, Smith KY, et al. Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease. *AIDS* 2002, 16:1859-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=12351945>
44. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001, 183: 1290-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11262215>

Излечима ли ВИЧ-инфекция?

Пока излечить ВИЧ-инфекцию невозможно. Если в 1997 году победа над ВИЧ-инфекцией многим казалась достижимой, сегодня среди ведущих ученых в области ВИЧ-медицины царит пессимизм. Главная беда — резервуары ВИЧ, а именно популяция лимфоцитов CD4, содержащих ВИЧ в латентном состоянии. Учитывая, что их период полужизни составляет 44 месяца, полное устранение ВИЧ из организма, по последним оценкам, должно занимать от 60 до 73 лет [Finzi et al., 1999]. Даже после нескольких лет успешного подавления ВИЧ и сохранения вирусной нагрузки ниже 20—50 мл⁻¹, репликация вируса продолжается [Dornadula et al., 1999; Furtado

et al., 1999; Zhang et al., 1999; Sharkey et al., 2000]. Латентно инфицированные лимфоциты находятся прежде всего в крови, но имеются также и в лимфатических узлах, и в сперме [Lafeuillade et al., 2001; Nunnari et al., 2002]. Удалить их пытались разными способами (с помощью алдезлейкина, гидроксимочевины, муромонаба), но ни один из них не удался [Kulkosky et al., 2002; Pomerantz et al., 2002]. На последней Всемирной конференции по СПИДу Боб Силисиано (Bob Siliciano) открыто обрисовал нынешнюю ситуацию [Siliciano, 2002]: излечить ВИЧ-инфекцию имеющимися на сегодня препаратами нельзя. Прежде всего, это обусловлено невозможностью удалить ВИЧ из резервуаров. У латентно инфицированных лимфоцитов имеется единственное ничтожное отличие, которое с большим трудом обнаруживают современные методы и на которое невозможно прямо воздействовать. Попытки очистить резервуары или хотя бы полностью удалить клетки памяти либо безуспешны, либо сопровождаются слишком тяжелыми побочными эффектами и крайне опасны для жизни больных. Будем надеяться, что когда-нибудь главы, посвященные методам излечения ВИЧ-инфекции, будут написаны.

Другие важные вопросы ВААРТ

При проведении ВААРТ надо не только стремиться к вирусологическому, иммунологическому и клиническому успеху, но и учитывать ряд вопросов. Они не являются основными, но, тем не менее, крайне важны. Речь идет о снижении затрат на лечение, профилактике передачи ВИЧ и повышении соблюдения режима терапии. Решать эти вопросы изо дня в день приходится каждому врачу, занимающемуся лечением ВИЧ-инфекции.

Снижение затрат

Антиретровирусные препараты дороги. Лечение только одним препаратом обходится в 250—1000 долларов США в месяц (цена зависит от препарата и страны, в которой живут врач и больной). Даже между препаратами одной группы разница в стоимости бывает удивительной. Так, в некоторых странах Криксиван относительно дешев и стоит примерно вдвое меньше Агенеразы. Использование комбинированных препаратов Тризивира и Калетры будет стоить не менее 2000 долларов в месяц. Каждый, кто работает в здравоохранении, должен иметь представление о ценах на препараты и в некоторых случаях оспаривать ценовую политику фармацевтических компаний. Например, почему терапия усиленной Инвиразой в Германии обходится почти вдвое дороже, чем усиленной Фортовазой?

Да, ВААРТ чрезвычайно дорога, но сомнений в ее пользе нет. Судя по надежным данным, затраты на нее на каждый добавленный год жизни, стандартизованный по качеству жизни, составляют 13 000—23 000 долларов — относительно немного по сравнению со многими другими методами лечения. ВААРТ позволяет избежать огромных расходов на лечение оппортунистических инфекций, стационарное лечение и уход за тяжелыми больными. Как показало одно немецкое исследование, с 1997 по 2000 год общие издержки на одного пациента сократились с 35 865 евро до 24 482 евро [Stoll et al., 2002]. Многим ВИЧ-инфицированным удалось вернуть трудоспособность, что привело к общему снижению государственных затрат [Sendi et al., 1999].

Поскольку ВААРТ дорога, при замене ее схемы (просто для уменьшения количества таблеток или из-за отдаленных побочных эффектов) оправдано попросить больного дождаться, пока у него закончатся запасы препаратов. Пациенты, пользующиеся частной медицинской страховкой, безусловно, сами в этом заинтересованы, однако и

тем, кто застрахован государством, тоже следует сообщать о затратах на лечение, — не затем, чтобы они чувствовали вину или вникали в трудности здравоохранения, а для того, чтобы они ценили лечение. Назначая препарат, который больной раньше не принимал, следует выписать только одну упаковку, даже если это Ретровир, упаковки которого и сегодня — через 15 лет (!) после лицензирования — при употреблении в стандартной дозе хватает всего на 20 дней. Это правило — единственный способ избежать ненужных затрат при появлении у больного лекарственной непереносимости. Выписывать препарат следует в количестве, которого хватит максимум на 3 месяца.

Профилактика передачи ВИЧ

Чем ниже вирусная нагрузка, тем менее заразен пациент. В Уганде было проведено проспективное исследование среди 415 супружеских пар, в которых ВИЧ-инфицированным был только один из супругов. Через 30 месяцев было зарегистрировано 90 случаев передачи ВИЧ второму супругу, а от супруга с вирусной нагрузкой менее 1500 мл^{-1} заражения не произошло не разу. С увеличением вирусной нагрузки на каждый порядок (1 log) коэффициент повышения риска передачи ВИЧ супругу составил 2,45 [Quinn et al., 2000]. В подобном исследовании в Таиланде этот коэффициент составил 1,81, а случаев передачи ВИЧ супругу не наблюдалось при вирусной нагрузке менее 1094 мл^{-1} [Tovanabutra, 2002]. Таким образом, ВААПТ в определенной степени можно считать средством профилактики передачи ВИЧ [Hosseinipur et al., 2002].

Большинство пациентов спрашивают, надо ли им продолжать пользоваться презервативами. Обязательно! Исследования показали, что в крови и сперме вирусная нагрузка снижается почти параллельно: если она сократилась в несколько раз в крови, то через несколько месяцев она примерно так же снизится в сперме [Liuzzi et al., 1999]. Вероятно, то же справедливо и для содержания вируса во влагалищной и заднепроходной слизи, однако пока точно определить риск заражения через эти секреты сложно [Lampinen et al., 2000; Cu-Uvin et al., 2000]. Более того, вирусная нагрузка в крови и прочих биологических жидкостях часто различна (см. также раздел «Наблюдение»).

В последние годы профилактический эффект ВААПТ, похоже, привел к тому, что многие больные стали пренебрегать правилами безопасности. Расчеты показали, что учащение опасных форм поведения всего на 10% сведет на нет профилактический эффект ВААПТ [Blower et al., 2001; Law et al., 2001]. Как показали данные французского когортного исследования PRIMO, с 1998 года до 2001 года частота так называемых опасных контактов ВИЧ-инфицированных возросла с 5% до 21% [Desquilbet et al., 2002]. Сегодня почти в каждом крупном городе США и Европы среди ВИЧ-инфицированных постоянно регистрируются случаи сифилиса. Не менее тревожно растущее число случаев передачи штаммов ВИЧ, обладающих множественной лекарственной устойчивостью.

Соблюдаемость режима лечения — задача ВААПТ

Соблюдаемость режима лечения — ахиллесова пята антиретровирусной терапии. Нарушение режима является важной, если не самой главной, причиной неудач лечения. Недостаточная сывороточная концентрация антиретровирусных препаратов и слабое подавление репликации вируса создают условия для развития лекарственной устойчивости.

Раньше широко использовался термин «приверженность», который отражал согласие больного лечиться и приемлемость для него плана лечения. В середине 1990-х годов

появился новый термин в духе политической корректности — «соблюдаемость режима лечения». Новый термин подразумевает, что врач и больной вместе разрабатывают приемлемый план лечения и несут ответственность за его неудачу. Соблюдаемость режима лечения зависит не только от приверженности больного, но и от не зависящих от него факторов. Однако какой бы термин не использовался, справедливыми остаются два приведенных ниже утверждения.

1. Если больной не принимает 5% назначенных препаратов, успех лечения становится сомнительным.
2. Врач всегда переоценивает соблюдаемость режима лечения своими больными.

В «группу риска» низкой соблюдаемости режима терапии входят не только потребители алкоголя и наркотиков или больные, страдающие от побочного действия препаратов. По данным исследований, особенно часто соблюдаемость режима терапии снижена при депрессии, а также у детей и подростков [Murri et al., 2001, Frank 2002]. Положительно на соблюдаемость режима лечения влияют опыт врача, вера больного в успех ВААРТ и наличие у него социальной поддержки. Национальность, пол и стадия ВИЧ-инфекции особого значения не имеют. Наконец, соблюдаемость не зависит от взглядов пациента на болезнь и здоровье, его отношения к современной медицине и страха перед побочными эффектами. Однако для каждого больного эти факторы имеют свое значение, и, в конечном счете, предсказать, насколько строго он будет соблюдать назначения, трудно [Lerner et al., 1998].

Важность регулярного приема антиретровирусных препаратов доказана многочисленными исследованиями последних лет. В одном из них соблюдаемость режима лечения среди 99 больных изучали с помощью электронной системы наблюдения. Было установлено, что при соблюдаемости не менее 95% (то есть в случаях, когда больной принимал не менее 95% доз) частота неудачи лечения составила всего 22%. При соблюдаемости в 80—94% лечение было неудачным в 61% случаев, а при соблюдаемости менее 80% — в 80% случаев. Мнение врачей о соблюдаемости режима лечения их больными было неверным в 41% случаев. Медицинские сестры оказались более проницательными: они ошиблись только в 30% случаев [Paterson et al., 2000]. О роли соблюдаемости режима лечения свидетельствуют также успешные результаты так называемого лечения под медицинским контролем (DOT). В одном исследовании, проведенном в исправительных учреждениях Флориды, было установлено, что через 48 недель лечения под медицинским контролем вирусная нагрузка стала ниже 400 мл⁻¹ у 100% пациентов, тогда как в контрольной группе, составленной из свободного населения, тот же результат был достигнут только в 81% случаев [Fischl et al., 2001].

Нарушение режима лечения приводит не только к его вирусологической неудаче. Оно отражается и на его иммунологическом результате. При изучении данных двух проспективных исследований оказалось, что при соблюдаемости в 100%, 80—99% или 0—79% через год лечения вирусная нагрузка снижается соответственно на 2,77 log, 2,33 log или 0,67 log. Число лимфоцитов CD4 в тех же группах возросло на 179 мкл⁻¹, 159 мкл⁻¹ или 53 мкл⁻¹ [Mannheimer 2002]. Мало того, в результате низкой соблюдаемости режима лечения возрастает риск его клинической неудачи. В Испании было показано, что при сокращении соблюдаемости на 10% риск смерти возрастает в 4 раза [García, 2002]. Это наблюдение подтверждено другими исследованиями [Maher et al., 1999; Hogg et al., 2000]. Установлено также, что при высокой соблюдаемости сокращается частота госпитализаций [Paterson et al. 2000]. Наконец,

следует заметить, что плохая соблюдаемость режима лечения способствует повышению риска передачи устойчивых штаммов ВИЧ.

Всем больным необходимо объяснить основы развития лекарственной устойчивости. Важно подчеркнуть, что ВИЧ приобретает ее быстро и навсегда, поэтому лечение ВИЧ-инфекции отличается от лечения прочих хронических заболеваний. Наглядные примеры – сахарный диабет и артериальная гипертензия, при которых не случится ничего страшного, если больной забудет принять таблетку, тогда как при ВИЧ-инфекции незначительная небрежность способна привести к необратимым последствиям. Об этой исключительной особенности ВИЧ-инфекции должен знать каждый больной. Врачу полезно поддерживать связь с общественными организациями для ВИЧ-инфицированных, в большинстве из которых проводят лекции и занятия по соблюдению лечения.

Если соблюдаемость не повышается

Некоторым пациентам, невзирая на все наши усилия, никак не удастся лучше соблюдать режим лечения. Принимать это на свой счет или обижаться на пациента, который никак не хочет пользоваться достижениями медицины, не следует. Как бы сложно ни было понять и принять взгляды больного на жизнь и лечение, основой отношений с ним остаются терпимость и понимание. Иногда, особенно после работы с избранными группами населения в условиях научного учреждения, врач теряет представление об обычной практической деятельности. Часто жесткость в отстаивании принципов современной медицины не помогает, а давление на больного и вовсе вредит.

Продолжать ли антиретровирусную терапию, если больной не соблюдает ее режим? Ответить на этот вопрос часто сложно. С одной стороны, лечение способно принести пользу даже тем, кто нарушает его режим. С другой стороны, следует помнить о дороговизне препаратов и не назначать их неограниченно. Особенно важно благоразумно распределять препараты в условиях ограниченных ресурсов. Кроме того, иногда рецепты на столь дорогие препараты используют в преступных целях: недавно появились сообщения о сделках больных с аптеками — в обмен на рецепт больные получали в аптеках (в каждом стаде найдется паршивая овца!) другие препараты (метадон и прочие). Все рецепты следует регистрировать в истории болезни. Сомнения в дисциплинированности или честности больного позволят разрешить исследование сывороточной концентрации препарата.

Двенадцать способов повысить соблюдаемость режима лечения

1. Напишите (разборчиво!) план лечения и выдайте его больному, в конце визита еще раз пересмотрите его. В нем должны быть указаны номера телефонов, по которым больной сможет позвонить, если у него возникнут проблемы или вопросы.
2. План лечения должен устраивать и врача, и больного. Сомнения и острые вопросы обсудите сразу.
3. У больного должно остаться ощущение, что план лечения выбран не случайно и составлен с учетом его индивидуальных потребностей.
4. Любые изменения в плане лечения обсуждайте с больным обстоятельно, не спешите, обязательно ответьте на все вопросы.
5. Объясните больному, почему так важно соблюдать режим лечения. Подобные беседы имеет смысл проводить неоднократно — не только при смене схемы лечения, но и в ходе плановых визитов.
6. Расскажите больному о возможных побочных эффектах и о том, как их можно облегчить.
7. Привлекайте на помощь группы поддержки и прочие вспомогательные службы, рассказывайте о них больному.
8. Обязательно предложите больному обращаться к вам с любыми вопросами по ВААРТ. Скажите, что любую проблему лучше решить вместе с врачом, а не в одиночку дома.
9. Больной должен знать, что режим терапии следует соблюдать в отношении всех назначенных препаратов (иначе вы услышите: «В прошлом месяце я перестал принимать большие таблетки!»).
10. Чтобы составить точное представление о дисциплинированности больного, регистрируйте все выдаваемые рецепты. Любые нарушения следует открыто обсуждать.
11. Рассказывайте больному об успехах лечения (сокращении вирусной нагрузки или повышении числа лимфоцитов CD4), это особенно важно в начале лечения.
12. Лечите депрессию!

Дуесбергианцы

Особую группу составляют больные, которые отказываются принимать любые антиретровирусные препараты из принципа. Нередко они лечатся у врачей, называющих себя дуесбергианцами в честь американского вирусолога Питера Дуесберга (Peter Duesberg), который отрицает связь ВИЧ и СПИДа. Смотреть, как такие больные сами роют себе могилу, и ничего не делать очень трудно. Убеждать их лечиться следует обстоятельно, подтверждая, по возможности, свои доводы печатным словом. Ниже приведен пример из повседневной практики, описанный в 2001 году.

Больной около 40 лет давно страдает ВИЧ-инфекцией, но лечения никогда не получал. Поступил с числом лимфоцитов CD4 30 мкл⁻¹ и токсоплазменным

*энцефалитом, который через 4 недели терапии почти полностью разрешился (на последней МРТ обнаруживались единичные очаги поражения головного мозга). В день выписки состояние больного относительно нормальное, сознание полностью сохранено. Больной наотрез отказался от настоятельно рекомендуемой антиретровирусной терапии. Он сослался на своего лечащего врача, который не советует принимать антиретровирусные препараты («От зидовудина умирают, да и другие препараты не лучше»), а также является противником антибиотиков. В связи с этим больной отказался продолжать профилактику токсоплазмоза. Кроме того, с момента поступления у больного отмечались диарея (криптоспоридиоз?), проблемы с кожей (себорейный дерматит, кандидоз), быстрая потеря веса (инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare*?). В настоящее время больной заявляет, что ему необходимо только восстановить силы.*

Мы в таких случаях просим пациента подписать информированный отказ от лечения. Каждый пациент имеет право и должен принимать собственное решение (если он в сознании), но ему необходимо рассказать, какие последствия повлечет такой шаг. Очень важно, чтобы он полностью представлял, на что себя обрекает, ведь он рано или поздно вновь попадет в больницу и, вполне вероятно, со спутанностью сознания (рецидивом токсоплазмоза!). В то же время, по нашему опыту, споры с врачами-дуэсбергианцами бесполезны и приводят только к потере времени и сил.

К счастью, подобные случаи в последнее время встречаются реже. Благодаря бесспорным успехам ВААРТ отношение к ней значительно улучшилось. Наконец, сегодня не так часто услышишь про Питера Дуэсберга (и то благо!), во всяком случае, в контексте ВИЧ-инфекции. Сектантов осталось немного.

Литература

1. Blower SM, Aschenbach AN, Gershengorn HB, Kahn JO. Predicting the unpredictable: transmission of drug-resistant HIV. *Nat Med* 2001, 7:1016-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=11533704>
2. Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of HAART on cervico-vaginal HIV-1 RNA. *AIDS* 2000, 14: 415-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770544>
3. Desquilbet L, Deveau C, Goujard C, et al. Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-infected patients followed in the French PRIMO cohort. *AIDS* 2002, 16:2329-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12441806>
4. Dornadula G, Zhang H, Van Uitert B, et al. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive HAART. *JAMA* 1999, 282:1627-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10553788>
5. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999, 5: 512-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10229227>
6. Fischl M, Castro J, Monroig R, et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. Abstract 528, 8th CROI 2001, Chicago, USA. <http://hiv.net/link.php?id=203>
7. Frank I. Once-daily HAART: toward a new treatment paradigm. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Sep 1,31 Suppl 1:S10-5, discussion S24-5. Review.
8. Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. *AIDS* 1999, 13 Suppl 1: S61-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546786>

9. Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340:1614-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=10341273>
10. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Imm Defic Syndr* 2002, 30:105-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=12048370>
11. Hogg R, Yip B, Chan K. Non-adherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV-positive men and women. Abstract TuOrB419, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
12. Hosseinipour M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba AD. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2002, 34:1391-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11981736>
13. Kulkosky J, Nunnari G, Otero M, et al. Intensification and stimulation therapy for HIV type 1 reservoirs in infected persons receiving virally suppressive HAART. *J Infect Dis* 2002, 186:1403-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=12404155>
14. Lafeuillade A, Khiri H, Chadapaud S, Hittinger G, Halfon P. Persistence of HIV-1 resistance in lymph node mononuclear cell RNA despite effective HAART. *AIDS* 2001, 15:1965-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11600824>
15. Law MG, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatment on HIV incidence. *AIDS* 2001, 15:1287-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426074>
16. Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Ann Intern Med* 1998, 129:573-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9758579>
17. Maher K, Klimas N, Fletcher MA. Disease progression, adherence, and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22:358-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=10634197>
18. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for HIV-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1115-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915001>
19. Murri R, Ammassari A, De Luca A, et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. *HIV Clin Trials* 2001, 2:323-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590535>
20. Nunnari G, Otero M, Dornadula G, et al. Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without ongoing cellular infections. *AIDS* 2002, 16:39-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741161>
21. Paterson DL, Swindells S, Mohr J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000, 133:21-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=10877736>
22. Pomerantz RJ. Reservoirs of HIV type 1: the main obstacles to viral eradication. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 91-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11731950>
23. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of HIV type 1. *N Engl J Med* 2000, 342:9219. <http://amedeo.com/lit.php?id=10738050>
24. Schwarze S. Getretener Quark wird breit, nicht stark: Was man von den «AIDS-Skeptikern» wirklich lernen kann. <http://hiv.net/2010/news2001/n1219.htm>
25. Sharkey ME, Teo I, Greenough T, et al. Persistence of episomal HIV-1 infection intermediates in patients on HAART. *Nat Med* 2000, 6: 76-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=10613828>
26. Siliciano R. Prospects for the eradication or long-term control of HIV infection. Abstract MoOr103, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

27. Stoll M, Claes C, Schulte E, et al. Direct costs for the treatment of HIV-infection in a German cohort after the introduction of HAART. *Eur J Med Res* 2002, 7:463-271
28. Stolte IG, Coutinho RA. Risk behaviour and sexually transmitted diseases are on the rise in gay men, but what is happening with HIV? *Curr Opin Infect Dis* 2002, 15:37-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964904>
29. Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002. 29:275-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873077>
30. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. *AIDS* 2000, 14:117-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10708281>
31. Walsh JC, Horne R, Dalton M. Reasons for non-adherence to ART: patients' perspectives provide evidence of multiple causes. *AIDS Care* 2001, 13:709-720. <http://amedeo.com/lit.php?id=11720641>
32. Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340:1605-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=10341272>

4. Когда начинать ВААРТ?

К. Хоффман

«Это самый важный вопрос лечения ВИЧ-инфекции» А. Фаучи

Показания к антиретровирусной терапии определяют по данным клинического исследования, числу лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузке. Именно на основании этих трех важнейших показателей врач решает, следует ли начать антиретровирусную терапию, или можно ее отложить. На первый взгляд, все предельно просто: чем меньше лимфоцитов CD4 и чем больше вирусная нагрузка, тем выше риск СПИДа [Mellors et al., 1997; Lyles et al., 2000] и тем безотлагательнее лечение.

Тем не менее, оптимальный момент для начала антиретровирусной терапии остается предметом споров. Необходимо сопоставлять риск СПИДа с риском отдаленных последствий — побочного действия препаратов и развития лекарственной устойчивости. После нескольких лет работы под лозунгом 1996 года «Бить ВИЧ раньше и сильнее!», в соответствии с которым лечение рекомендовали начинать как можно раньше, сегодня многие врачи действуют более осторожно. Современные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции, с оглядкой на возможные отдаленные последствия и невозможность излечить этот недуг в обозримом будущем, стали менее жесткими [US: Yeni et al., 2002; British guidelines: HIVA 2001, <http://www.bhiva.org/guidelines.pdf>].

В нынешних рекомендациях по лечению ВИЧ-инфекции обозначены только основные вехи, в них нет железных правил. Некоторые страховые компании пытаются этого не замечать и пользоваться официальными рекомендациями по своему усмотрению, но сегодня вопрос о начале антиретровирусной терапии каждый врач должен решать сам — в каждом случае. Так, иногда лечение можно начать раньше, чем указано в рекомендациях, а иногда его можно (и должно) отложить. В одних странах лечение рекомендуют начинать раньше [US guidelines; Yeni et al., 2002], в других — позже. В частности в Великобритании [BHIVA, 2001], лечение рекомендуют не начинать, пока число лимфоцитов CD4 не станет ниже 200 мкл⁻¹ или не упадет резко (табл. 4.1).

Таблица 4.1.**Показания к антиретровирусной терапии: краткие рекомендации**

Рекомендации Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ (BHIVA) по лечению ВИЧ-инфицированных взрослых антиретровирусными средствами*

Проявления	Дополнительные показатели	Рекомендации
Острая лихорадочная фаза		Если лечение планируется, его следует начать как можно раньше, лучше в первые 6 месяцев после заражения ВИЧ; по возможности, включить больного в клинические испытания
Бессимптомная фаза	Число лимфоцитов CD4 больше 350 мкл ⁻¹ , любая вирусная нагрузка	Отложить лечение
	Число лимфоцитов CD4 200—350 мкл ⁻¹	Для решения вопроса о начале лечения учесть скорость снижения числа лимфоцитов CD4, симптомы, пожелания пациента и вирусную нагрузку
	Число лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл ⁻¹ , любая вирусная нагрузка	Лечить
Тяжелые, рецидивирующие СПИД-индикаторные заболевания, СПИД		Лечить

*Источник: BHIVA Writing Committee on behalf of the BHIVA Executive Committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. HIV Med 2001; 2:276-313.

Практический опыт

Даже когда показания к ВААРТ очевидны, прежде чем ее начать, с больным следует побеседовать, чтобы понять, действительно ли он готов к лечению. Начать ВААРТ легко, а вот соблюдать ее режим изо дня в день, месяц за месяцем очень непросто. Часто решение о начале ВААРТ бывает преждевременным. Иногда больные относятся к себе неоправданно жестко либо позволяют другим помыкать ими. Нельзя считать показанием к ВААРТ ни однократное сокращение числа лимфоцитов CD4, ни продолжительный грипп из-за которого кажется, что иммунитет ослаблен («Со мной такого никогда не случалось!»), ни весенний авитаминоз, ни новые данные исследований, ни вдохновляющие публикации в газетах («Я столько читал об энфувиртиде!»), ни начало терапии партнером больного.

Как правило, перед началом терапии надо выждать. Чем лучше осведомленность больного, тем выше соблюдаемость режима терапии! Мы советуем готовить больного к ВААРТ на протяжении нескольких встреч. Исключений, на наш взгляд, два: острая лихорадочная стадия ВИЧ-инфекции и тяжелый иммунодефицит или СПИД. Однако даже при большинстве СПИД-индикаторных заболеваний можно сначала обойтись только их экстренной терапией, а антиретровирусные препараты назначить несколькими днями позже. Если предвидится длительная вакцинация, а лабораторные показатели не так уж плохи, лучше отложить ВААРТ до тех пор, пока не появится возможность отслеживать результат лечения и побочные эффекты. С другой стороны, иногда сам пациент ищет один повод за другим (трудности на работе, экзамены, смена работы и так далее), чтобы отложить лечение. Возможно, им движет безотчетный страх перед ВААРТ, либо просто неверное представление о ней и ее последствиях. В подобных случаях важно объяснить, что ВААРТ не лишает человека возможности работать!

Начало терапии при наличии симптомов ВИЧ-инфекции

Сегодня все согласны, что при наличии клинических проявлений ВИЧ-инфекции антиретровирусная терапия необходима. Соответственно, любая оппортунистическая инфекция, свидетельствующая о тяжелом иммунодефиците (цитомегаловирусная инфекция, инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare*, токсоплазмоз или пневмококковая пневмония), либо злокачественная опухоль служит показанием к антиретровирусной терапии, особенно в отсутствие специфического лечения (как в случае прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии). Однако само понятие «наличие клинических проявлений», которое применимо к ВИЧ-инфекции как на стадии С по классификации ВОЗ (СПИД), так и на стадии В (клинические проявления, но не СПИД), не так однозначно. Опясывающий лишай (характерный для стадии В) появляется и без тяжелого иммунодефицита. Другие причины могут быть и у тромбоцитопении, и у общих симптомов. Еще более яркий пример — туберкулез, который, хотя и отнесен к СПИД-индикаторным заболеваниям, не всегда бывает оппортунистической инфекцией и нередко наблюдается при умеренном иммунодефиците. По нашему опыту, при нормальном уровне лимфоцитов CD4 в этом случае ВААРТ целесообразно отложить. Возможность отложить антиретровирусную терапию при туберкулезе легких оговаривается, в частности, в рекомендациях для Великобритании (<http://www.bhiva.org/guidelines.pdf>). Об оправданности такой тактики свидетельствует клинический случай, представленный в табл. 4.2.

Таблица 4.2. Случай из практики: как лечение в соответствии с рекомендациями могло обернуться семью годами ненужной терапии (и лекарственной резистентностью)

		Уровень лимфоцитов CD4, мкл⁻¹ (доля)	Вирусная нагрузка, мл⁻¹
Май 1995 г.	Туберкулез легких (= СПИД)	330 (27%)	Нет данных
Февраль 1996 г.	Лечение туберкулеза завершено. Больной отказался от ВААРТ (настоятельно рекомендуемой)	437 (29%)	Нет данных
Октябрь 1997 г.	Больной отказался от ВААРТ (настоятельно рекомендуемой)	402 (33%)	29 500
Октябрь 1998 г.	Больной отказался от ВААРТ (настоятельно рекомендуемой)	440 (30%)	13 000
Октябрь 1999 г.	Больной отказался от ВААРТ (настоятельно рекомендуемой)	393 (29%)	13 500
Октябрь 2000 г.	Больной отказался от ВААРТ (рекомендуемой)	520 (30%)	12 500
Июнь 2002 г.	Врач не видит необходимости ВААРТ	521 (29%)	7 440

С другой стороны, мы считаем, что лимфогранулематоз, о котором не упоминают ни одни рекомендации, служит безусловным показанием к ВААРТ, каким бы ни было число лимфоцитов CD4 [Hoffmann et al., 2002].

Начало терапии в отсутствие симптомов ВИЧ-инфекции

Во многих рекомендациях критическим считается число лимфоцитов CD4 350 мкл⁻¹. Если оно больше, тактика проста — ждать. Серьезные осложнения в таких случаях возникают редко. Данных о результатах ВААРТ у больных с числом лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹ мало, и только одно сравнительное когортное исследование (в Швейцарии) показало, что начало ВААРТ на этом этапе имеет небольшое, но важное клиническое значение [Oravil et al., 2002] (см. ниже).

Многие врачи сегодня предпочитают не спешить с назначением ВААРТ. На этот счет специалисты постоянно спорят. Находятся как приверженцы строго обязательного лечения, так и сторонники чрезвычайно вольного подхода к нему. Чаще они опираются на собственное мнение и — иногда — свой опыт, а нередко спорят просто ради спора.

Влияют ли исходно низкий уровень лимфоцитов CD4 и высокая вирусная нагрузка на стойкость вирусологического эффекта лечения?

На первый взгляд, уже неоднократно подтверждено, что вирусологический эффект лечения ниже, если исходный уровень лимфоцитов CD4 был низким, а вирусная нагрузка — высокой [Casado et al., 1998; Mocroft et al., 1998; Mocroft et al., 2000;

Miller et al., 1999; Wit et al., 1999; Deeks et al., 1999; Chaisson et al., 2000; Grabar et al., 2000; Le Moing et al., 2000; Yamashita et al., 2001; Skowron et al., 2001]. Казалось бы, все предельно ясно: чем выше вирусная нагрузка и меньше число лимфоцитов CD4, тем меньших успехов добьется ВААПТ. Именно на эти данные опираются сторонники раннего начала ВААПТ. Однако они забывают о трех очень важных моментах.

Во-первых, упомянутые выводы не подтвердились в двух крупных когортных исследованиях среди ВИЧ-инфицированных, не получавших ранее антиретровирусных препаратов [Cozzi Lepri et al., 2001; Phillips et al., 2001]. О том же свидетельствуют наши наблюдения: при исходно низком числе лимфоцитов CD4 и высокой вирусной нагрузке вероятность хорошего и стойкого вирусологического успеха лечения остается высокой даже у не леченных больных. Таким образом, исходные лабораторные показатели не столь важны, если больной строго соблюдает режим лечения! Французское когортное исследование APROCO, в котором различие между больными с анамнезом антиретровирусной терапии и не леченными было самым заметным [Le Moing et al., 2002], показало, что вирусологический успех первой схемы ВААПТ у больных с исходно высокой вирусной нагрузкой не намного хуже. Конечно, все когортные исследования показали, что вирусная нагрузка и число лимфоцитов CD4 позволяют предсказать результат лечения. Однако большинство участников (до 91%) этих исследований ранее получали НИОТ. И все это означает лишь одно: у больных, длительно получавших одно- или двухкомпонентную схему антиретровирусной терапии, вирусологический результат ВААПТ может быть хуже. То, что лечение НИОТ в анамнезе служит фактором риска вирусологической неудачи лечения, продемонстрировано многими когортными исследованиями [Casado et al., 1998; Deeks et al., 1999; Chaisson et al., 2000; Grabar et al., 2000; Le Moing et al., 2002]. Сегодня, к счастью, очень редко встречаются больные, получающие одно- или двухкомпонентную терапию, так что вполне оправдано сосредоточиться на особенностях ВААПТ у не леченных больных.

Во-вторых, относительный риск вирусологической неудачи лечения часто повышен только при очень тяжелом иммунодефиците (числе лимфоцитов CD4 меньше 50–100 мкл⁻¹) или очень высокой вирусной нагрузке (более 100 000 мл⁻¹). У больных с числом лимфоцитов CD4 больше 200 мкл⁻¹ или вирусной нагрузкой меньше 100 000 мл⁻¹ вирусологическая эффективность лечения обычно одинакова (см. ниже).

В третьих, вряд ли упомянутые когортные исследования учитывали соблюдение режима лечения. Больной, который начал ВААПТ в экстренном порядке при числе лимфоцитов CD4 30 мкл⁻¹ (и у которого СПИД либо не за горами, либо уже начался), часто относится к болезни, здоровью и соблюдению режима лечения иначе, чем тот, кто хорошо все обдумал перед ВААПТ, поскольку пришел к врачу на ранней стадии ВИЧ-инфекции, когда число лимфоцитов CD4 было нормальным. Соблюдимость режима лечения имела большую предсказательную ценность в тех немногих исследованиях, которые ее учитывали [Le Moing et al., 2002].

Влияют ли исходно низкий уровень лимфоцитов CD4 и высокая вирусная нагрузка на иммунологический успех лечения?

На восстановление популяции лимфоцитов CD4 влияют многие факторы: длительность иммуносупрессии, возраст, размер тимуса и степень его дегенерации. Надо ли их учитывать, решая вопрос о начале ВААПТ? Как ни странно, когортные исследования показали, что эти факторы на рост числа лимфоцитов CD4 не влияют [Yamashita, 2001; Pezzotto et al., 2001; Cozzi-Lepri et al., 2001]. В то же время,

одинаковый прирост показателя не позволяет поднять исходно меньшее число лимфоцитов CD4 до того же уровня, что исходно большее. О том же свидетельствует и наш опыт: иммунная система редко полностью восстанавливается, если исходные показатели ее состояния были низкими, то есть чем сильнее она повреждена, тем меньше у нее шансов вернуться к нормальному состоянию. По данным швейцарского когортного исследования, повышенный риск неполного иммунологического эффекта терапии (число лимфоцитов CD4 не достигло 500 мкл^{-1}) у больных с исходно низким числом лимфоцитов CD4 через 4 года лечения сохранялся [Kaufmann et al., 2002]. Кроме того, у более 10–15% таких больных наблюдается противоречивый результат ВААРТ: несмотря на вирусологический успех, число лимфоцитов CD4 остается низким [Piketty et al., 1998; Renaud et al., 1999].

Результаты позднего начала лечения позволяют предположить, что восстановление специфического иммунитета (как против ВИЧ, так и против возбудителей оппортунистических и прочих инфекций) происходит в любом случае полностью. Многочисленные исследования показали, что качественное и количественное восстановление иммунной системы происходит с разной скоростью [Gochorov et al., 1998; Tortatjada et al., 2000; Lederman et al., 2001; Lange et al., 2002] — будто в пустыне, где трава прорастает быстрее цветов. Так каково же клиническое значение этих научных фактов? Почему СПИД чудесным образом отстывает перед повышением числа лимфоцитов CD4? Почему даже при тяжелом иммунодефиците можно спокойно отказаться от профилактики оппортунистических инфекций, если число лимфоцитов превысит 200 мкл^{-1} ? По крайней мере, в ближайшее время, эти клинические наблюдения будут по-прежнему противоречить лабораторным данным о неполном восстановлении иммунитета.

В каких случаях риск прогрессирования ВИЧ-инфекции остается высоким, несмотря на ВААРТ?

Почти все исследования указывают, что между числом лимфоцитов CD4 перед началом ВААРТ и частотой СПИДа и смерти существует четкая связь [Hogg et al., 2000; Grabar et al., 2000; Cozzi-Lepri et al., 2001; Kaplan et al., 2001; Phillips et al., 2001; Sterling et al., 2001; Egger et al., 2002]. Высокий риск СПИДа, несмотря на ВААРТ, сохраняется в первую очередь у больных с крайне низким уровнем лимфоцитов CD4 (меньше 50 мкл^{-1}) [Hogg et al., 2000]. Некоторыми когортными исследованиями показано, что риск СПИДа повышен даже у тех, кто начал ВААРТ при числе лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл^{-1} [Phillips et al., 2001; Sterling et al., 2001]. По данным итальянского когортного исследования, риск клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции повышен, если число лимфоцитов CD4 не растет и остается ниже 50 мкл^{-1} [Cozzi Lepri et al. 2001].

В 2002 году были опубликованы данные самого крупного на сегодня исследования, посвященного этой теме, — объединенного когортного исследования антиретровирусной терапии. В общей сложности в нем были изучены сведения о 13 000 пациентах, получающих ВААРТ. Результаты его вполне однозначны [Egger et al. 2002]: исходное число лимфоцитов CD4 серьезно влияет на риск СПИДа и смерти. У больных с разным исходным уровнем лимфоцитов CD4 этот риск всегда был существенно ниже, чем у больных, которые начали ВААРТ при числе лимфоцитов CD4 меньше 50 мкл^{-1} (см. табл. 4.3).

Таблица 4.3. Риск прогрессирования ВИЧ-инфекции по данным объединенного когортного исследования антиретровирусной терапии (Egger et al., 2002)

Исходное число лимфоцитов CD4, мкл⁻¹	Относительный риск (95% доверительный интервал)
50—99 по сравнению с <50	0,74 (0,62—0,89)
100—199 по сравнению с <50	0,52 (0,44—0,63)
200—349 по сравнению с <50	0,24 (0,20—0,30)
>350 по сравнению с <50	0,18 (0,14—0,22)

Следует отметить незначительные различия между риском СПИДа и смерти в группах с числом лимфоцитов CD4 больше 200 мкл⁻¹. Вирусная нагрузка влияла на него, только будучи очень высокой — свыше 100 000 мл⁻¹. Во всех группах заболеваемость и смертность были очень низкими. Однако следует учесть, что период наблюдения во всех группах был непродолжительным — обычно меньше 3 лет. Возможно, в отдаленном будущем различия окажутся существеннее.

Число лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл⁻¹

Когортные исследования достаточно ясно продемонстрировали, что число лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл⁻¹ — порог, за которым откладывать ВААРТ уже нельзя. Теоретически, чем сильнее повреждена иммунная система, тем дольше ей придется восстанавливаться на фоне ВААРТ и тем дольше больному угрожает СПИД. Разоренная иммунная система не сможет поправиться быстро.

На деле, однако, даже в таких случаях риск СПИДа после начала ВААРТ повышен не столь значительно. Анализ данных трех крупных когортных исследований (швейцарского, Франкфуртской больницы и EuroSIDA) показал, что среди больных, которые раньше не получали антиретровирусной терапии, после начала ВААРТ при числе лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл⁻¹ частота СПИДа составила 8,3%, а при числе лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹ — 1,8%. Смертность в тех же группах составила соответственно 2,9% и 0,7%.

Когда число лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл⁻¹, риск тяжелых инфекций начинает расти, и вопрос о начале ВААРТ становится безотлагательным. Однако даже в таком случае счет идет не на дни, а на недели. Сегодня пациентам, у которых при первом обращении число лимфоцитов меньше 200 мкл⁻¹, мы в первую очередь начинаем профилактику пневмоцистной пневмонии. Кроме того, в течение первых двух-трех недель мы занимаемся диагностикой (проводим офтальмоскопию, рентгеноскопию грудной клетки, УЗИ) и просвещением больного. Наконец, мы проверяем, нельзя ли включить его в клиническое испытание, а также пытаемся получить представление о его психическом состоянии, вникнуть в его социальное положение (см. раздел «Как начать ВААРТ?»). Только после изучения всех этих вопросов мы начинаем ВААРТ.

Таблица 4.4. Оправданно ли начинать ВААРТ раньше? Сравнительный анализ результатов ВААРТ, начатой при исходном числе лимфоцитов CD4 200–350 мкл⁻¹ и больше 350 мкл⁻¹

	Риск смерти от СПИДа сократился?	Прирост числа лимфоцитов CD4 больше?	Вирусологический результат лучше?
Канада, когортное исследование, N=553 (Chaisson, 2000)	Нет данных	Нет данных	Нет (тенденция)
Италия, когортное исследование II, N=1421 (Cozzi Lepri, 2001)	Нет	Нет	Нет
База данных Центров контроля и профилактики заболеваний США, N=10 885 (Kaplan, 2001)	Нет	Нет данных	Нет данных
Балтимор, когортное исследование, N=530 (Sterling, 2001)	Нет	Нет данных	Нет данных
Три когортных исследования: швейцарское, Франкфуртской больницы и EuroSIDA, N=3226 (Phillips, 2001)	Нет	Нет данных	Нет
Швейцария, сравнительное когортное исследование двух групп, N=283 каждая (Opravil, 2002)	Да , относительный риск 2,10	Нет данных	Нет данных

Число лимфоцитов CD4 больше 200 мкл⁻¹

Если число лимфоцитов CD4 превышает 200 мкл⁻¹, вопрос о начале ВААРТ становится сложнее. Большинству исследований (табл. 4.4) не удалось показать преимуществ раннего начала ВААРТ (при числе лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹).

Метаанализ данных трех вышеупомянутых европейских когортных исследований показал, что различия минимальны. Так, частота СПИДа среди больных с числом лимфоцитов CD4 200–350 мкл⁻¹ и больше 350 мкл⁻¹ составила 2,3% и 1,8% соответственно, а смертность — 1,0% и 0,7%. Это означает, что разница в заболеваемости СПИДом составляет всего 1 случай на 200 человек в год! Возможно, широкомасштабные рандомизированные клинические испытания найдут более четкие различия между этими категориями больных?

Удивительно, но так и произошло. Существенную разницу обнаружило швейцарское исследование «случай—контроль» [Opravil et al., 2002]. В ходе него было составлено

две группы по 283 человека. В основную группу вошли больные с числом лимфоцитов CD4 больше 350 мкл^{-1} , которые начали ВААРТ. Контрольную группу сформировали с учетом возраста, пола, числа лимфоцитов CD4, вирусной нагрузки и групп риска ВИЧ-инфекции. Кроме того, участники контрольной группы не должны были получать лечения по крайней мере 12 месяцев до исследования. Примерно через 3 года риск СПИДа в контрольной группе оказался выше в два с лишним раза. В этих данных сторонники раннего начала ВААРТ найдут достаточно доказательств своей правоты. Не будем говорить о некоторых методических недочетах исследования, а только посмотрим внимательнее на новые случаи заболеваний в контрольной группе: 42 случая заболеваний, указывающих на ВИЧ-инфекцию стадии В (по классификации Центров по контролю и профилактике заболеваний), и 10 случаев СПИДа. Неужели волосатая лейкоплакия рта (8 случаев), кандидозный стоматит (10 случаев), опоясывающий лишай (9 случаев), тромбоцитопения (9 случаев) и несколько случаев туберкулеза, пневмонии и кандидозного эзофагита действительно тяжелее побочных эффектов антиретровирусных препаратов? В основной группе за тот же срок ВААРТ прекратили более трети (35%) больных: 51 человек — из-за желудочно-кишечных нарушений, еще 25 человек — из-за нарушений деятельности ЦНС, почек или липодистрофии. Разве это можно назвать клиническим успехом раннего начала ВААРТ? Если учесть побочные эффекты препаратов и связанное с ними ухудшение качества жизни, польза раннего начала ВААРТ дается слишком высокой ценой.

Итак, с учетом всех оговорок, данные исследований подтверждают целесообразность распространенного сегодня подхода — не начинать ВААРТ, пока число лимфоцитов CD4 превышает 200 мкл^{-1} . В соответствии с американскими рекомендациями, решать вопрос о начале ВААРТ у больных с числом лимфоцитов CD4 $200\text{—}350 \text{ мкл}^{-1}$ и высокой вирусной нагрузкой (выше $50\,000 \text{ мл}^{-1}$) следует с учетом следующих показателей: скорость сокращения числа лимфоцитов CD4 (больше 100 мкл^{-1} в год), предполагаемая соблюдаемость режима терапии, индивидуальный риск побочных эффектов [Yeni et al., 2002].

Риск, связанный с ВААРТ надо будет переоценить, когда появятся схемы с лучшей отдаленной переносимостью. Соответственно, и показания к началу ВААРТ следует регулярно пересматривать в свете новых достижений.

Практические советы по началу лечения в бессимптомной фазе ВИЧ-инфекции

- Если число лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл^{-1} , лечение следует начать как можно скорее. Однако даже в этом случае прежде следует хорошо познакомиться с пациентом и предоставить ему исчерпывающие консультации, а также начать профилактику оппортунистических инфекций и провести диагностические исследования (в частности, офтальмоскопию). В ближайшие дни начинать лечение обычно не требуется!
- Если число лимфоцитов CD4 больше 200 мкл^{-1} , у вас больше времени — подробно изучите и учтите анамнез больного.
- Если число лимфоцитов CD4 сокращается быстро — на $80\text{—}100 \text{ мкл}^{-1}$ в год, это тревожный признак. Не медлите с началом лечения!
- Лабораторные показатели подвержены значительным колебаниям. Не следует начинать лечение, если зарегистрировано однократное снижение числа лимфоцитов CD4 (особенно в диапазоне $200\text{—}350 \text{ мкл}$) — исследование надо обязательно повторить.
- Если число лимфоцитов CD4 больше 350 мкл^{-1} , подождите. Регулярно — хотя бы раз в три месяца — повторяйте исследование.
- Чем выше вирусная нагрузка, тем чаще надо определять число лимфоцитов CD4. Если вирусная нагрузка превосходит $50\,000 \text{ мл}^{-1}$, контрольные исследования необходимо повторять раз в два месяца или чаще.
- Начинать ВААРТ при числе лимфоцитов CD4 больше 350 мкл^{-1} оправдано, если вирусная нагрузка чрезвычайно высока, число лимфоцитов CD4 падает очень быстро или пациент настаивает на лечении (после подробного консультирования).
- Думайте о будущем! Всегда проверяйте, есть ли возможность включить пациента в клинические испытания.

РАННЕЕ начало ВААРТ (число лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹) — доводы за и против

- **ЗА:** Чем меньше число лимфоцитов CD4, тем дольше пациенту будет угрожать повышенный риск неблагоприятного исхода.

ПРОТИВ: Это утверждение в основном касается больных с тяжелым иммунодефицитом, при котором необходимость ВААРТ не оспаривается. Более раннее начало ВААРТ чревато более выраженными отдаленными последствиями!

- **ЗА:** При низком числе лимфоцитов CD4 мкл⁻¹ часто удается добиться только скромных иммунологических и вирусологических успехов. С определенного момента поражение иммунной системы необратимо.

ПРОТИВ: Это справедливо для случаев тяжелого иммунодефицита. Однако у больных, которые раньше не получали антиретровирусных препаратов, вирусологический успех лечения, судя по всему, не страдает.

- **ЗА:** Чем дольше мы ждем, тем более приспособленным становится ВИЧ, благодаря появлению псевдовидов и устойчивых штаммов, и тем труднее с ним бороться.

ПРОТИВ: Любопытная научная гипотеза. Однако где же ее клиническое подтверждение?

- **ЗА:** Чем хуже состояние больного, тем хуже он переносит ВААРТ.

ПРОТИВ: Старая добрая медицинская мудрость. Однако какое отношение она имеет к больным на бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции?

- **ЗА:** ВИЧ-инфекцию, подобно остальным инфекциям, следует лечить как можно раньше.

ПРОТИВ: ВИЧ-инфекция не похожа ни на одну бактериальную инфекцию. В отличие от бактериальных инфекций, ВИЧ-инфекция неизлечима. Герпетические инфекции, которые тоже неизлечимы, лечат только при необходимости.

- **ЗА:** Доказано, что на фоне лечения ВИЧ-инфицированные менее заразны.

ПРОТИВ: Да, но, возможно, и более склонны к опасным формам поведения. Кроме того, на фоне лечения повышается риск передачи штаммов с лекарственной устойчивостью.

ПОЗДНЕЕ начало ВААРТ (число лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл⁻¹) — доводы за и против

- **ЗА:** Чем раньше начинается лечение, тем быстрее проявляются его стойкие побочные эффекты.

ПРОТИВ: *Возможно, это так. Вопрос вот в чем: неужели лучше прожить год без лечения, но при этом испытывать нарастающий страх перед СПИДом?*

- **ЗА:** Чем раньше начинается лечение, тем выше риск лекарственной устойчивости в будущем.

ПРОТИВ: *Верно, но...При строгом соблюдении режима лечения, которое позволяет надежно подавлять вирусную нагрузку, есть все шансы избежать лекарственной устойчивости даже через много лет.*

- **ЗА:** Даже сильно пострадавшая иммунная система способна восстановиться. Кроме того, после повышения числа лимфоцитов CD4 можно без вреда для больного прекратить профилактику оппортунистических инфекций.

ПРОТИВ: *Это справедливо, но не всегда. Судя по некоторым данным, качественное восстановление иммунной системы проходит хуже.*

- **ЗА:** При числе лимфоцитов CD4 200—350 мкл⁻¹ начать ВААРТ никогда не поздно.

ПРОТИВ: *Разве можно быть в этом уверенным? Некоторые СПИД-индикаторные заболевания возникают даже в этом случае — никогда нельзя сказать наверняка, что прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия или лимфома не разовьются. В этом случае трудно найти хороший совет.*

Литература

1. BHIVA Writing Committee, BHIVA Executive Committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2001, 2:276-313.
2. Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A, et al. Predictors of long-term responses to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS*. 1998, 12:F131-F135. <http://amedeo.com/lit.php?id=9708403>
3. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to HAART. *JAMA* 2000, 284:3128-29. Originalarbeit: <http://jama.ama-assn.org/issues/v284n24/ffull/jlt1227-6.html#rc1r5>
4. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001, 15:983-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399980>
5. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999, 13:F35-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397555>
6. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting HAART: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002, 360:119-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=12126821>

7. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, Parizot C, Li T, Katlama C et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. *Nat Med* 1998, 4: 215-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=9461196>
8. Grabar S, Pradier C, Le Corfec E, et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. *AIDS* 2000, 14:141-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10708284>
9. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al. HIV-associated Hodgkin's Disease in the era of HAART – is there an improvement in survival? Abstract 504, DGHO Мьнchen 2002.
10. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001, 286:2568-77. Originalarbeit: <http://jama.ama-assn.org/issues/v286n20/full/joc10361.html>
11. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDS* 2001, 15:1831-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579245>.
12. Kaufmann G, Perrin L, Pantaleo G. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: The Swiss HIV Cohort Study. Abstract LB4, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org//2002/Abstract/14064.htm>
13. Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of highly active antiretroviral therapy on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. *Clin Immunol* 2002, 102:154-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11846457>
14. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002, 16:21-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741159>
15. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999, 353:863-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10093977>
16. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS* 2001, Suppl 2:S11-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11424971>
17. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000, 181:872-880. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720507>.
18. Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997, 126:946-954. <http://amedeo.com/lit.php?id=9182471>.
19. Miller V, Staszewski S, Sabin C, et al. CD4 lymphocyte count as a predictor of the duration of HAART-induced suppression of HIV load. *J Infect Dis* 1999, 180:530-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395876>
20. Mocroft A, Devereux H, Kinloch-de-Loes S, et al. Immunological, virological and clinical response to highly active antiretroviral therapy treatment regimens in a complete clinic population. *AIDS* 2000, 14:1545-1552.
21. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Predictors of a viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitor. *AIDS* 1998, 12:2161-2167.
22. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 x 10(6)/l. *AIDS* 2002, 16:1371-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131214>
23. Pezzotti P, Pappagallo M, Phillips AN, et al. Response to HAART according to duration of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 26:473-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11391168>

24. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001, 286:2560-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11722270>
25. Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS* 1998, 12:745-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=9619806>
26. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999,13:1873-1880.
27. Powderly WG. Long-term exposure to lifelong therapies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29 Suppl 1: S28-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11832699>
28. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999, 13:669-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397561>
29. Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4+ cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 28: 313-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11707666>
30. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-1873.
31. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. *AIDS* 2001, 15:2251-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11698698>
32. Tortajada C, Garcia F, Plana M, Gallart T, Maleno MJ, Miro JM et al. Comparison of T-cell subsets' reconstitution after 12 months of highly active antiretroviral therapy initiated during early versus advanced states of HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25: 296-305. <http://amedeo.com/lit.php?id=11114829>
33. Wit FW, van Leeuwen R, Weverling GJ. et al. Outcome and predictors of failure of HAART: One-year follow-up of a cohort of HIV type 1-infected persons. *J Inf Dis* 1999, 179: 790-798. <http://amedeo.com/lit.php?id=10068573>
34. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al. Immunologic and virologic response to HAART in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2001, 15:735-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371688>
35. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002, 288: 222-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095387>.

5. Как начать ВААРТ?

К. Хоффман

Основные правила подбора первой схемы ВААРТ

Чаще всего первая схема ВААРТ включает два НИОТ в сочетании либо с ИП (желательно, усиленным), либо с ННИОТ, либо с еще одним НИОТ. Пока преимуществ одной из этих схем над прочими не доказано. Как показывает метаанализ (и подробный обзор) 23 клинических исследований среди 3257 больных, у большинства схем иммунологический и вирусологический эффекты сравнимы. Важным отличием служит только суточное количество таблеток — чем оно меньше, тем лучше. Таким образом, этот фактор необходимо учитывать при выборе схемы ВААРТ [Bartlett et al., 2001].

Часто схему лечения можно приспособить к индивидуальным потребностям больного: учесть его дисциплинированность, сопутствующие заболевания, другие препараты, которые он принимает. В то же время, упрощенные схемы не всегда оптимальны.

Десять правил подбора первой схемы ВААРТ:

1. Первый удар должен быть мощным, то есть первая схема ВААРТ должна снизить вирусную нагрузку, чтобы самое позднее через 3—6 месяцев она стала неопределимой.
2. Крайне желательно, чтобы препараты первой схемы можно было принимать только два раза в сутки.
3. Если дисциплинированность больного сомнительна, следует по возможности выбрать препараты для приема раз в сутки (даже несмотря на ограниченные сведения о них).
4. В первую схему ВААРТ не следует включать препараты трех разных групп — необходимо создать резерв на будущее.
5. Необходимо избегать наложения одинаковых побочных эффектов □ нельзя одновременно назначать несколько препаратов, вызывающих аллергию.
6. Надо назначать такие препараты, которые больной сможет принять!
7. Не настаивайте на теоретически более мощной схеме, если действительность подсказывает другое решение.
8. Прием всех препаратов должен начинаться в один день — ни в коем случае не допускайте одно- или двухкомпонентной схемы!
9. Всех пациентов, особенно не получавших ранее антиретровирусных препаратов, следует поощрять к участию в клинических испытаниях!
10. Достоинства и недостатки разных схем лечения следует обсудить с больным — времени на это должно хватить в любом случае.

Что следует прояснить в первую очередь?

Режим

Сможет ли пациент принимать препараты два, три или даже четыре раза в сутки? Позволит ли ему это его профессиональная или общественная жизнь? Если есть сомнения, следует выбрать пусть не самую эффективную, но более простую схему лечения. В большинстве случаев не стоит рассчитывать, что потребитель инъекционных наркотиков станет принимать 10 или 12 таблеток в сутки годами, выполняя жесткий режим лечения. Однако лечение ему тоже необходимо, и клинические испытания схем с однократным приемом препаратов уже проходят. Описаны успехи лечения потребителей инъекционных наркотиков по схеме с приемом препаратов раз в сутки под медицинским контролем [Haberl et al., 1998; Proenca et al., 2000; Conway et al.].

Во многих случаях решающее значение имеет и число таблеток, и связь приема препаратов с приемом пищи. Среди одобренных и рекомендуемых схем лечения есть и такие, при которых требуется принимать и по 2, и по 16 таблеток в сутки. Многих больных не устраивает, что препараты надо принимать несколько раз в сутки, либо натощак, либо с жирной пищей. Сегодня пациенты требовательнее, чем 3—4 года назад, — это действительно так! Для некоторых проблемой становится размер таблеток. Все эти вопросы следует обсудить до начала лечения.

Сопутствующие заболевания

Прежде чем начать лечение, у каждого больного следует подробно выяснить, страдает ли он сопутствующими заболеваниями, либо провести тщательное обследование. В частности, на выбор схемы лечения влияет наличие хронического гепатита. При нем риск тяжелых печеночных побочных эффектов невирапина и ритонавира наиболее высок [Den Brinker et al., 2000; Martinez et al., 2001; Saves et al., 1999; Sulkowski et al., 2000; Sulkowski et al., 2002]. Следует помнить и о ряде других заболеваний, влияющих на выбор препаратов (табл. 5.1).

Таблица 5.1. Сопутствующие заболевания, при которых ряд препаратов следует использовать осторожно. Нерекомендуемые препараты не являются абсолютно противопоказанными.

Заболевание	Применять осторожно
Активный гепатит С	Невирапин, усиленные ИП
Активный гепатит В	Невирапин, усиленные ИП (ламивудин и тенофовир, напротив, оказывают благоприятное действие)
Анемия	Зидовудин и, возможно, ламивудин
Полинейропатия	Ставудин, зальцитабин, диданозин
Заболевание почек	Индинавир и, возможно, тенофовир
Сахарный диабет	ИП (особенно при высоком риске перехода инсулинонезависимого сахарного диабета в инсулинозависимый)
Артериальная гипертензия	Индинавир
Инфаркт миокарда	ИП (невирапин, возможно, оказывает благоприятное действие)
Психоз, другие расстройства ЦНС	Ифавиренц
Хроническая диарея	Нелфинавир, другие ИП
Активное потребление наркотиков, заместительная терапия	Вероятно, не следует применять ни ННИОТ, ни ритонавир

Лекарственные взаимодействия

При подборе комбинаций препаратов учитывать лекарственные взаимодействия необходимо. Тогда как взаимодействия антиретровирусных средств друг с другом изучены хорошо, об их взаимодействиях с другими препаратами часто известно меньше. На потребность в срочных дополнительных исследованиях указали данные недавнего клинического испытания, в котором изучалась возможность сочетать ВААРТ с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Было обнаружено, что у здоровых добровольцев ритонавир или саквинавир приводит к повышению сывороточной концентрации симвастатина на 3059% [Fichtenbaum et al., 2002]. Из-за непредсказуемых лекарственных взаимодействий с антиретровирусными средствами нельзя сочетать многие препараты. В частности, это относится к пероральным контрацептивам. Если невозможно обойтись без препаратов, угнетающих кроветворение (к ним относится ганцикловир!), использовать зидовудин следует осторожно. На фоне приема ацикловира усиливается побочное действие индинавира на почки [Herman et al., 2001]. Ритонавир существенно снижает сывороточную концентрацию варфарина [Libre et al., 2002]. Сложности часто возникают при

сочетании ВААРТ со средствами для лечения мигрени, препаратами, усиливающими моторику, спотворными. В этом разделе невозможно обсудить все препараты. Многие из них упомянуты в соответствующих главах. В каждом случае следует внимательно читать инструкцию к препарату. Если пациент уже принимает какие-либо лекарственные средства, начало ВААРТ служит хорошим поводом оценить их необходимость.

Во взаимодействия с ВААРТ вступают также наркотики и алкоголь. Так, некоторые антиретровирусные препараты повышают потребность в метадоне при заместительной терапии. В первую очередь такое влияние оказывают невирапин и ифавиренц, чуть в меньшей степени — ритонавир и нелфинавир. В других случаях сочетание ВААРТ с наркотиками гораздо опаснее. Так, известно о нескольких смертельных случаях в результате сочетания ритонавира с амфетаминами («экстази») или популярным наркотиком гамма-гидроксимасляной кислотой (Самсонит, «жидкий экстази») [Hales et al., 2000; Harrington et al., 1999]. Резко замедляет метаболизм различных наркотиков — амфетаминов, кетамина, ЛСД — ритонавир [подробнее см.: Antoniou et Tseng, 2002]. Таким образом, открыто обсудить с больным прием наркотиков до начала ВААРТ очень важно. Судя по всему, при употреблении марихуаны и гашиша серьезных взаимодействий с ВААРТ не наблюдается [Kosel et al., 2002].

Какие группы препаратов использовать?

Сегодня в качестве первых схем ВААРТ всегда используют комбинации из двух НИОТ и либо ИП, либо ННИОТ, либо еще одного НИОТ. Все прочие схемы недостаточно изучены и не должны использоваться вне клинических испытаний. Преимущества и недостатки трех применяемых сегодня комбинаций приведены в табл. 5.2.

Два НИОТ и ИП

Это единственная схема ВААРТ, эффективность которой подтверждена рандомизированными исследованиями с оценкой клинических исходов [Hammer et al., 1997; Cameron et al., 1998; Stellbrink, 2000]. Кроме того, столь отдаленные результаты применения не известны ни для одной другой схемы ВААРТ. В то же время при использовании двух НИОТ и ИП часто страдает соблюдение режима лечения из-за большого количества таблеток и относительно частых побочных эффектов. Данная схема обладает высокой иммунологической эффективностью [Kaufmann et al. 2000], тогда как схеме из двух НИОТ и одного ННИОТ ее еще предстоит доказать.

Два НИОТ и ННИОТ

Сочетание двух НИОТ с ННИОТ, судя по косвенным показателям, не уступает в эффективности схеме из двух НИОТ и ИП, а может быть и превосходит ее. По данным рандомизированного двойного слепого исследования 006, ифавиренц эффективнее индинавира. Однако этот результат может быть обусловлен тем, что исследование покинуло значительное число участников [Staszewski et al., 1999]. Когортное исследование показало, что ифавиренц обладает более высокой вирусологической эффективностью, но не превосходит ИП по иммунологической и клинической эффективности [Friedl et al., 2001]. В исследовании ACTG 384 (см. ниже) обнаружено преимущество ифавиренца перед нелфинавиром. По данным испанского открытого рандомизированного исследования, невирапин несколько, хотя и незначительно, эффективнее нелфинавира [Podzamczar et al., 2002]. Исследование Atlantic разницы в эффективности невирапина и индинавира не обнаружило. К преимуществам схемы

ВААРТ из двух НИОТ и одного ННИОТ относятся к небольшому количеству таблеток и хорошей переносимости. В то же время, в отличие от схемы с ИП, исследований с оценкой клинических исходов не проводилось. Нет данных и об отдаленных результатах применения этой схемы, равно как и сведений о ее эффективности при тяжелом иммунодефиците. Недостатком схемы с ННИОТ служит быстрое развитие лекарственной устойчивости.

Таблица 5.2. Схемы ВААРТ: преимущества и недостатки

2 НИОТ и ИП	2 НИОТ и ННИОТ	3 НИОТ
↑ много данных: изучены клинические исходы, применение при тяжелом иммунодефиците	↑ не хуже или лучше комбинации с ИП снижает вирусную нагрузку	↑ очень малое количество таблеток, легкий режим
↑ изучены отдаленные последствия	↑ количество таблеток небольшое! возможен прием раз в сутки	↑ в резерве богатый выбор препаратов
↑ высокий генетический барьер для лекарственной устойчивости (необходимо несколько мутаций)	↑ оставляет в резерве ИП	↑ редкие лекарственные взаимодействия
↓ большое количество таблеток, жесткие требования к режиму	↓ клинический эффект не доказан (определен лишь по косвенным показателям)	↓ вероятно недостаточная активность, особенно при высокой вирусной нагрузке
↓ частые лекарственные взаимодействия	↓ не изучена эффективность при тяжелом иммунодефиците	↓ нет данных о клинических исходах и отдаленных последствиях
↓ при развитии перекрестной устойчивости к некоторым ИП выбор препаратов сужается	↓ ВИЧ быстро приобретает перекрестную лекарственную устойчивость	
↓ отдаленные неблагоприятные последствия, липодистрофия, дислипидемия	↓ в начале требуется строгое наблюдение (особенно если используется невирапин), часто возникает аллергия	

Три НИОТ

Комбинация зидовудина, ламивудина и абакавира, которая сегодня выпускается в виде комбинированного препарата (Тризивир, см. ниже), изучена лучше всех схем из трех НИОТ. По крайней мере в двух исследованиях было показано, что при высокой вирусной нагрузке (более $100\,000\text{ мл}^{-1}$) эта комбинация уступает в эффективности схемам с ИП [Staszewski et al., 2001; Vibhagool et al., 2001]. Таким образом, схема из трех НИОТ, по-видимому, несколько менее активна, чем другие схемы ВААРТ. Исследования прочих комбинаций трех НИОТ тоже проводились, данные их опубликованы. Так, в тщательно контролируемом исследовании Atlantic

изучено сочетание ставудина, диданозина и ламивудина. Кроме того, имеются, например, сведения об испытании комбинации зидовудина с диданозином и ламивудином [Lafeuillade et al., 1997]. Мы с успехом сочетали ставудин с диданозином и абакавиром [Hoffmann et al., 2000]. Судя по данным рандомизированного клинического испытания CLASS, достаточно эффективна и схема из ставудина, ламивудина и абакавира [Bartlett et al., 2002]. К преимуществам схем из трех НИОТ, помимо редких лекарственных взаимодействий, относятся небольшое количество таблеток и возможность держать в резерве ИП и ННИОТ.

Сравнительные исследования трех первых схем ВААРТ (двух НИОТ и ИП, двух НИОТ и ННИОТ, трех НИОТ) проводятся редко. Фармацевтические компании не очень в них заинтересованы, и это вполне понятно: их препарат может уступить в эффективности препаратам конкурентов. В связи с этим подобные исследования обычно бывают независимыми, но проводят их медленно, и организованы они хуже.

Исследование Atlantic. С помощью рандомизации 298 пациентов были распределены в три группы для открытого сравнения эффективности трех схем ВААРТ, включающих ставудин с диданозином и в первой группе — ламивудин, во второй — невирапин, в третьей — индинавир [Squires et al., 2000]. Через 48 недель вирусная нагрузка составляла меньше 50 мл^{-1} у 49%, 49% и 40% всех включенных в исследование участников соответственно. Когда из расчетов были исключены участники, прекратившие лечение, стали очевидны явное преимущество индинавира над ламивудином, некоторое преимущество невирапина над ламивудином и отсутствие явных различий между индинавиром и невирапином. Исходно высокая вирусная нагрузка (на уровне верхнего квартиля) сократилась до неопределимой в первой группе в 48%, во второй — в 28%, в третьей — в 26% случаев. Статистической значимости выявленные различия не имели, поскольку этого не позволила методика исследования.

Исследование ACTG 384. Это исследование еще не завершено. Оно должно ответить на ряд важных вопросов. Есть ли у четырехкомпонентной схемы ВААРТ преимущества перед трехкомпонентной? Есть ли различие между схемами, включающими ИП и ННИОТ? Отличаются ли базовые сочетания НИОТ ставудин + диданозин и зидовудин + ламивудин? В исследование включено 980 человек, из которых путем рандомизации составлено шесть групп [Robbins et al., 2002; Shafer et al., 2002]. Участники получают базовую комбинацию зидовудин + ламивудин или ставудин + диданозин в сочетании либо с ифавиренцем, либо с нелфинавиром, либо с ифавиренцем и нелфинавиром. Базовые комбинации НИОТ изучают слепым методом, а прочие компоненты схем — открытым. Предварительные результаты, полученные в среднем через 28 месяцев лечения, любопытны, но приводят в замешательство. Базовая комбинация зидовудин + ламивудин эффективнее, чем ставудин + диданозин, но только в сочетании с ифавиренцем. В свою очередь, ифавиренц эффективнее нелфинавира, но опять же только в сочетании с базовой комбинацией зидовудин + ламивудин. Наконец, четырехкомпонентные схемы активнее всех трехкомпонентных, кроме одной, самой мощной — зидовудин + ламивудин + ифавиренц. В то же время, относительно большое число больных преждевременно прекратили принимать эту схему лечения. Базовая комбинация ставудин + диданозин переносится хуже, чем зидовудин + ламивудин.

Клиническое испытание CLASS. Это исследование тоже еще не завершено. В качестве базовой комбинации двух НИОТ используют абакавир + ламивудин. В сочетании с ними сравнивают эффективность усиленного ИП (ритонавир/ампренавир), ННИОТ (ифавиренц) и третьего НИОТ (ставудин). Результаты лечения через

48 недель получены у 297 пациентов [Bartlett et al., 2002]. Исследование вирусной нагрузки с порогом чувствительности 400 мл^{-1} мл значимых различий между тремя схемами лечения не выявило. В то же время высокочувствительное исследование вирусной нагрузки показало явные преимущества схемы с ННИОТ. Даже в подгруппе больных с исходной вирусной нагрузкой свыше $100\,000 \text{ мл}^{-1}$ схема с ННИОТ дала наилучшие результаты. Интересно, что между двумя другими схемами (с усиленным ИП и третьим НИОТ) различий не обнаружено, хотя частота вирусологической неудачи лечения в группе получавших три НИОТ относительно высока.

Исследование INITIO. Это международное открытое рандомизированное клиническое испытание, включающее почти 1000 участников, изучает различные схемы ВААРТ. В основных группах изучают базовую комбинацию ставудин + диданозин в сочетании либо с ифавиренцем, либо с нелфинавиром, либо с ифавиренцем и нелфинавиром. Первые результаты этого исследования, которое планируется проводить несколько лет, должны стать известны в 2003 году. Основной недостаток исследования в том, что изучаемые схемы ВААРТ уже несколько устарели, поэтому, вероятно, частота выхода участников из него будет высокой [подробнее об исследовании см.: <http://hiv.net/link.php?id=165>].

Рекомендуемые первые схемы ВААРТ

Сочетания препаратов, рекомендуемые для первых схем ВААРТ, приведены в табл. 5.3.

Таблица 5.3.

Антиретровирусные препараты, рекомендуемые для первых схем ВААРТ*

Рекомендации	Третий препарат	Базовая комбинация НИОТ
Настоятельно рекомендуются	Ифавиренц	Зидовудин + ламивудин
	Невирапин	Ставудин + ламивудин
	Нелфинавир	Зидовудин + диданозин
	Ритонавир + индинавир	
	Ритонавир + лопинавир	
Рекомендуются	Ритонавир + саквинавир	
	Абакавир**	Диданозин + ламивудин
	Индинавир	(Ставудин + диданозин)

* Краткое изложение американских, английских и немецких рекомендаций. Рекомендации для США см. подробнее в: «Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents», MMWR 51(RR07), <http://hiv.net/link.php?id=214>. Рекомендации для Великобритании: <http://hiv.net/link.php?id=217>.

**Данных о применении абакавира вне комбинированного препарата Тризивир недостаточно.

Следует отметить, что допустимы и многие другие комбинации антиретровирусных препаратов. Иногда они предпочтительнее для конкретного больного или используются в исследованиях, но рекомендовать их для всеобщего применения нельзя. В настоящее время в первую схему ВААРТ не рекомендуется включать ритонавир в качестве самостоятельного ИП (из-за тяжелых побочных эффектов), а также не усиленные ампренавир и саквинавир (из-за большого количества таблеток). Кроме того, о применении не усиленного ампренавира в первых схемах ВААРТ мало данных. Не одобрены к применению в первых схемах ВААРТ делавирдин

и тенофовир. Кроме того, пока недостаточно данных о применении абакавира вне комбинированного препарата Тризивир.

Успешные первые схемы ВААРТ

Зидовудин + ламивудин + невирапин или ифавиренц

Это хорошие, простые схемы, которые, по сравнению со схемами с ИП, хорошо переносятся (исследования 006, COMBINE и ACTG 384). В начале лечения часто возникает тошнота и, кроме того, следует помнить, что ННИОТ часто вызывают аллергические реакции. Если назначен невирапин, важную роль играет симптоматическая терапия, если ифавиренц — контроль за побочным действием на ЦНС. Если первая неделя лечения прошла благополучно, терапию удастся продолжать годами без особенных трудностей. Хотя в предварительном клиническом испытании Комбивира повышенной токсичности обнаружено не было [Eron et al., 2000], мы встречали больных, для которых доза зидовудина 300 мг была слишком высока и вызывала анемию. В таких случаях можно вместо комбинированного препарата использовать зидовудин и ламивудин по отдельности, снизив дозу зидовудина до 250 мг. Далеко не всегда зидовудин следует сразу заменять другим препаратом!

Зидовудин + ламивудин + абакавир

Эта схема наиболее проста, благодаря малому количеству таблеток. Принимать по две таблетки Тризивира в сутки совсем не сложно! Назначать данную схему предпочтительно не только недисциплинированным больным, но и тем, кто принимает другие препараты (противотуберкулезные, средства против инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*, варфарин), при повышенном риске лекарственных взаимодействий. Обычно схема переносится хорошо, однако больному важно подробно рассказать о проявлениях аллергической реакции. Совсем недавно был описан случай синдрома Стивенса-Джонсона на фоне приема этой схемы [Bossi et al., 2002]. Что касается дозы зидовудина в составе Тризивира, она, как и в случае Комбивира, бывает слишком высока.

У этой схемы есть важный недостаток. По-видимому, она уступает в вирусологической эффективности другим схемам ВААРТ. Исследование CNAAB3005 двойным слепым методом сравнивала схемы зидовудин + ламивудин + абакавир и зидовудин + ламивудин + индинавир. Через год вирусная нагрузка не превышала 400 мл^{-1} у одинакового числа больных в обеих группах, однако при более пристальном анализе было выявлено существенное различие. Среди больных с вирусной нагрузкой свыше $100\,000 \text{ мл}^{-1}$ только у 31% получавших абакавир она стала меньше 50 мл^{-1} , тогда как в группе получавших индинавир — у 46%. В то же время следует учесть, что исследование было двойным слепым, и всем больным приходилось принимать по 16 таблеток в сутки в 3 приема, так что положительное влияние Тризивира на соблюдение здесь не проявлялось [Staszewski et al., 2001]. В открытом рандомизированном исследовании CN3014 схема с абакавиром уступала в вирусологической эффективности схеме с индинавиром гораздо меньше [Vibhagoor et al. 2001]. Тем не менее, мы используем эту комбинацию в качестве первой схемы ВААРТ у больных с высокой вирусной нагрузкой и значительным иммунодефицитом только в исключительных случаях — при наличии упомянутых выше факторов. Некоторые врачи вообще против применения этой схемы. Их отношение к ней основано на новых данных, полученных в исследовании ACTG A5095, которое сравнивало сочетания базовой схемы зидовудин + ламивудин с абакавиром,

ифавиренцем, а также с комбинацией абакавир + ифавиренц. Оно показало, что вероятность вирусологической неудачи лечения гораздо выше у схемы зидовудин + ламивудин + абакавир.

Зидовудин + диданозин + невирапин или ифавиренц

О комбинации зидовудина и диданозина с невирапином известно больше, чем с ифавиренцем. Возможно, зидовудин + диданозин + невирапин — самая старая схема ВААРТ. Уже в 1993—1996 годах ее изучало исследование ACTG 193A. Тогда было доказано, что у больных с тяжелым иммунодефицитом (числом лимфоцитов CD4 меньше 50 мкл^{-1}) она гораздо заметнее одно- и двухкомпонентной терапии улучшает выживаемость и немного чаще тормозит прогрессирование ВИЧ-инфекции [Henry et al., 1998]. Кроме того, схему зидовудин + диданозин + невирапин изучали исследования INCAS и ACTG 241 [Raboud et al., 1999, D'Aquila et al., 1996]. Исследование INCAS показало, что через год лечения вирусная нагрузка не достигала 20 мл^{-1} у 51% больных, получавших зидовудин + диданозин + невирапин, у 12% получавших зидовудин + диданозин и у 0% получавших зидовудин + невирапин. Частота клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции составила соответственно 12%, 25% и 23% (статистическая значимость отсутствует, $p = 0,08$). Исследование ACTG 241 сравнивало эффективность схем зидовудин + диданозин + невирапин и зидовудин + диданозин у больных, ранее получавших антиретровирусные препараты. Преимуществ трехкомпонентной схемы выявлено не было, однако сама методика исследования не позволяла обнаружить значимых различий.

Ставудин + ламивудин + невирапин или ифавиренц

Базовая комбинация двух НИОТ ставудин + ламивудин предпочтительна при наличии или высоком риске нарушений кроветворения (анемии, лейкопении, тромбоцитопении). Речь идет о больных, получающих химиотерапию или ганцикловир. Следует помнить, что ставудин способен вызвать полинейропатию. Вирусологическая эффективность этой схемы, судя по всему, высока. Как показало австралийское исследование OzCombo2, в сочетании с невирапином базовая комбинация ставудин + ламивудин не уступает в эффективности комбинациям ставудин + диданозин и зидовудин + ламивудин [French et al., 2002].

Ставудин + диданозин + невирапин или ифавиренц

Вероятно, когда будут одобрены ставудин длительного действия и невирапин для однократного применения, эта схема займет видное место среди схем для однократного применения. По данным испанского исследования Scan, схема ставудин + диданозин + невирапин сохраняет эффективность, если диданозин и невирапин использовать раз в сутки [Garcia et al., 2000]. Австралийское исследование OzCombo2 показало, что в сочетании с невирапином базовая комбинация ставудин + диданозин не уступает в эффективности комбинациям ставудин + ламивудин и зидовудин + ламивудин [French et al., 2002].

Два НИОТ + саквинавир/ритонавир

Схема зидовудин + зальцитабин + саквинавир-ТЖК стала первой комбинацией с ИП, чье положительное влияние на выживаемость было доказано рандомизированным исследованием (самым крупным на сегодня исследованием, посвященным ВИЧ-инфекции) [Stellbrink et al., 2002]. В настоящее время, однако, саквинавир обычно применяют только в усиленном виде и с другими ННИОТ. Если саквинавир не усилен

ритонавиром, больным приходится принимать слишком много таблеток и биодоступность препарата слишком мала. Саквинавир-МЖК более эффективен [Mitsuusu, 1998], но тоже требует приема большого количества таблеток. Недавно одобрена комбинация саквинавира и ритонавира (1000 мг саквинавира + 100 мг ритонавира 2 раза в сутки).

Два НИОТ + лопинавир/ритонавир

Это очень популярная сегодня комбинация, хотя ее преимущества в качестве первой схемы ВААРТ до сих пор убедительно не доказаны. В первом крупном исследовании через год лечения по схеме ставудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир вирусная нагрузка стала меньше 50 мл^{-1} у 80% больных [Murphy et al., 2001]. По-видимому, такой результат достижим и при сочетании лопинавира/ритонавира с другими базовыми комбинациями НИОТ. Что касается комбинации ставудин + ламивудин, то в сочетании с ней лопинавир/ритонавир эффективнее нелфинавира. Об этом свидетельствуют результаты рандомизированного двойного слепого исследования: на 48-й неделе лечения вирусная нагрузка была ниже 50 мл^{-1} у 67 % больных, получавших лопинавир/ритонавир, и только у 52 % получавших нелфинавир [Walmsley et al., 2002]. Действительно ли усиленный ритонавиром лопинавир эффективнее прочих усиленных ИП, пока не ясно. На этот вопрос, возможно, ответит клиническое испытание MaxCmin2.

Два НИОТ + индинавир/ритонавир

Схемы ВААРТ, включающие индинавир, относятся к наиболее тщательно изученным. Их эффективность доказана многократно. По крайней мере в одном исследовании учитывали клинические исходы [Hammer et al., 1997]. По данным двойного слепого рандомизированного исследования AVANTI2, через 52 недели вирусная нагрузка оказалась ниже 20 мл^{-1} у 46% пациентов, принимавших зидовудин + ламивудин + индинавир, и только у 4% получавших зидовудин + ламивудин [AVANTI2, 2000]. Хотя эффективность индинавира в первых схемах ВААРТ (а также у больных со скудным анамнезом лечения) изучена весьма подробно (исследованиями AVANTI2, STARTI+II, OzCombo1, Merck 035, 006, ACTG 320, CNA3005), его не следует больше назначать без усиления. Усиленный ритонавиром индинавир хорошо изучен в двух дозах (индинавир/ритонавир: 800/100 мг и 400/400 мг). В неконтролируемом исследовании вирусная нагрузка меньше 500 мл^{-1} через 72 недели лечения наблюдалась у 73% всех включенных в исследование больных [Lichterfeld et al., 2002]. Хуже ситуация с переносимостью индинавира/ритонавира. По данным исследований BEST и NICE, замена индинавира на индинавир/ритонавир сопровождается некоторым учащением побочных эффектов и отказов от лечения [Gatell et al., 2000; Harley et al., 2001; Shulman et al., 2002]. По-видимому, индинавир/ритонавир переносится хуже, чем саквинавир/ритонавир.

С какими НИОТ использовать индинавир/ритонавир? Возможно, все равно. Исследование Start II показало, что использовать ставудин + диданозин в таких случаях несколько лучше, чем зидовудин + ламивудин [Eron et al., 2000]. В то же время, по данным исследования STARTI, результаты их применения примерно одинаковы [Squires et al., 2000]. В австралийском исследовании между применением индинавира/ритонавира в сочетании с комбинациями ставудин + ламивудин, зидовудин + ламивудин и ставудин + диданозин различий обнаружено не было [Carr et al., 2000].

Два НИОТ + нелфинавир

Вирусологическая эффективность схем, включающих нелфинавир, надежно доказана. Особенно хорошие результаты дает применение нелфинавира в сочетании с комбинацией зидовудин + ламивудин. В предварительном двойном слепом клиническом испытании Agouron 511 вирусная нагрузка меньше 50 мл^{-1} через 24 недели была зарегистрирована у 55% получавших нелфинавир и у 4% в группе плацебо [Saag et al., 2001]. В двойном слепом рандомизированном исследовании AVANTI-3 вирусологический эффект нелфинавира был выше, чем плацебо, примерно на порядок (1 log) [Gartland, 2001]. По данным исследования COMBINE, нелфинавир, несмотря на некоторые преимущества невирапина, был не менее эффективен [Podczamzer et al., 2002]. В то же время, нелфинавир уступает в эффективности усиленным ИП. Непосредственное сравнение с лопинавиром/ритонавиром (на базе комбинации ставудин + ламивудин) показывает, что нелфинавир слабее [Walmsley et al., 2002]. Кроме того, схемы с нелфинавиром отличаются большим количеством таблеток и приводят к диарее, поэтому сегодня их используют реже.

Схемы терапии будущего

Новые схемы ВААРТ должны быть эффективнее, проще, давать меньше побочных эффектов. Однако ждать новых препаратов некогда! Поэтому сегодня имеющиеся препараты пробуют использовать в схемах трех новых типов: для однократного приема, без НИОТ и с увеличенным числом компонентов. Вероятно, уже в ближайшие два года лечение ВИЧ-инфекции существенно изменится.

Без НИОТ

Когда стало известно о токсическом действии антиретровирусных препаратов на митохондрии, постепенно стали меняться взгляды на антиретровирусную терапию. До недавнего времени НИОТ считали обязательным компонентом ВААРТ, но сегодня отношение к ним уже не столь однозначно. Для этого есть основания. В частности, длительное исследование, в котором лопинавир/ритонавир применяли как в сочетании с двумя НИОТ, так и отдельно, показало, что эффективность терапии повышается в любом случае [Cohen et al., 2002]. Результаты пятилетних наблюдений однозначны: частота липоатрофии у больных, получающих только усиленный ИП, значительно ниже. Да, эта схема антиретровирусной терапии необычна, однако ее применение оправдано, поскольку сегодня главной причиной липоатрофии считают сочетание НИОТ и ИП. Вероятно, в ближайшие годы будут проведены исследования схем из одних ИП (например, саквинавир + лопинавир/ритонавир). Пока же результаты изучения комбинаций ИП с НИОТ абакавиром, который, по-видимому, обладает минимальным токсическим действием на митохондрии, не впечатляют [McMahon et al., 2001].

Многоцентровое исследование EASIER пытается определить, нужны ли НИОТ вообще. Путем рандомизации были созданы две группы, в которых больные получают индинавир/ритонавир + ифавиренц либо со ставудином, либо без него. Первые данные о 47 больных показали, что результаты лечения по косвенным показателям сопоставимы, и ставудин дополнительного эффекта не дает [Stek et al., 2002]. В исследовании VIKS больным (некоторые ранее получали антиретровирусную терапию) изучают другую схему без НИОТ — лопинавир/ритонавир + ифавиренц [Allavena et al., 2002]. Судя по предварительным данным, ее успех будет доказан.

Как бы то ни было, пока схемы без НИОТ рекомендовать нельзя — по крайней мере, в качестве первых. Однако в будущем они, вероятно, найдут свое место [Joly et al., 2002].

Один раз в сутки

Пока одобрены только четыре препарата для однократного приема: диданозин, ифавиренц, ламивудин и тенофовир. Вскоре, возможно, к ним присоединятся НИОТ ставудин, который планируется выпускать в капсулах длительного действия, и абакавир.

Подходящими для однократного применения фармакокинетическими свойствами обладает также невирапин [Van Heeswijk et al., 2000], и в нескольких исследованиях — SCAN, VIRGO и Atlantic — его уже с успехом применяли в дозе 400 мг раз в сутки [Raffi et al., 2000, Felipe et al., 2000]. Если эти данные не будут опровергнуты ожидаемыми в середине 2003 года результатами исследования 2NN, невирапин для однократного применения, видимо, будет одобрен.

Что можно сказать об однократном применении ИП? В исследованиях раз в сутки использовались в основном усиленные ИП (в сочетании с НИОТ, которые назначали 2 раза в сутки). Саквинавир (1600 мг), усиленный ритонавиром (100 мг) оказался эффективен [Kilby et al., 2000; Cardiello et al., 2002]. То же можно сказать и об индинавире (1200 мг), усиленном ритонавиром (400 мг) [Hugen et al., 2000]. Перспективными также представляются ампренавир и лопинавир/ритонавир. В рандомизированном исследовании M99-056 не леченым больным на базе комбинации ставудин + ламивудин назначали лопинавир/ритонавир либо 1 раз в сутки (по 6 таблеток), либо 2 раза в сутки (по 3 таблетки). Через 48 недель не было различий ни в успехе лечения, ни в частоте побочных эффектов [Eron et al., 2002]. При однократном применении усиленные ИП приобретают важный недостаток — большое количество (6—9) таблеток. В связи с этим их вряд ли будут широко использовать в таком качестве, тем более что скоро должен появиться ИП для однократного применения — атазанавир. Итак, через год-два препаратов для однократного приема станет много. Первые их исследования среди не леченных больных дают многообещающие результаты (табл. 5.4).

Схемы для однократного приема нужны не только не леченым больным, поэтому многие исследования изучают возможность перехода на них. Судя по первым результатам, это целесообразно. В Испании провели исследование среди больных со стабильным результатом ВААРТ (вирусная нагрузка меньше 200 мл^{-1} дольше 6 месяцев). С помощью рандомизации были составлены две группы: в одной продолжали прежнюю схему ВААРТ (с двукратным приемом), а в другой была введена новая схема для однократного приема диданозин + тенофовир + невирапин. Из 56 больных, которые остались в исследовании через 24 недели, вирусная нагрузка возросла только у одного больного в каждой группе [Negredo et al., 2002].

Таблица 5.4. Результаты изучения эффективности схем ВААРТ для однократного приема среди не леченных больных

	N	Схема ВААРТ	Доля больных с вирусной нагрузкой менее 50 мл⁻¹
Molina, 2000	40	Диданозин + ифавиренц + эмтрицитабин	93% через 24 недели
Mole, 2001	10	Диданозин + ламивудин + индинавир/ритонавир (1200/400 мг)	80% через 12 недель
Maggiolo, 2001	75	Диданозин + ламивудин + ифавиренц	77% через 48 недель
Skowron, 2002	11	Диданозин + ламивудин + ифавиренц + адефовир	91% через 48 недель
Rosenbach, 2002	25	Абакавир + ламивудин + ампренавир/ритонавир (1200/300 мг)	Исследование не завершено

По нашему опыту, соблюдаемость при переходе с трехкратного приема к двукратному улучшается в гораздо большей степени, чем при переходе с двукратного приема на однократный. По недавно опубликованным данным, соблюдаемость режима лечения при однократном приеме лучше, чем при трехкратном и четырехкратном, но почти не отличается от таковой при двукратном [Claxton et al., 2001]. Больных эти данные не интересуют, поскольку многие, а может и большинство, предпочитают принимать препараты раз в сутки. Так что на практике антиретровирусная терапия обязательно изменится.

Повышение интенсивности: 4—5 препаратов

Общее мнение о необходимости использовать в первых схемах ВААРТ три препарата недавно было подтверждено результатами метаанализа 58 рандомизированных клинических испытаний [Jordan et al., 2002]. Было показано, что при использовании трехкомпонентной терапии относительный риск прогрессирования ВИЧ-инфекции составляет 0,6 риска при двухкомпонентной. Тем не менее, некоторые врачи задаются вопросом: а не оправдано ли в некоторых случаях еще более активное лечение? Все большую тревогу вызывает быстрое развитие лекарственной устойчивости, риск которой особенно велик при высокой вирусной нагрузке. Уже сегодня многие врачи начинают лечение сразу четырьмя или пятью препаратами, а через несколько месяцев, когда вирусная нагрузка становится неопределимой, упрощают схему лечения, оставляя в ней три препарата.

Такая тактика основана на теории, а вот надежного практического оправдания пока не получила. Уже есть первые указания на то, что определенные четырехкомпонентные схемы не активнее трехкомпонентных. В частности, об этом свидетельствуют исследования ACTG 384 и CLASS [Shafer et al., 2002; Bartlett et al., 2002]. Рандомизированное исследование ACTG 388, напротив, разницу обнаружило. В нем 517 пациентов с относительно выраженной ВИЧ-инфекцией (число лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл⁻¹ или высокая вирусная нагрузка) путем рандомизации были разделены на три группы. В них сравнивали эффективность трех схем, в каждую из которых входила базовая комбинация двух НИОТ, а также либо

индинавир, либо индинавир + ифавиренц, либо два ИП индинавир + нелфинавир. Sensацией стала прекрасная эффективность схемы, включающей индинавир + ифавиренц. Это исследование первым показало превосходство четырехкомпонентной схемы над трехкомпонентной. Правда, схеме с двумя ИП добиться таких же высоких результатов не удалось, причем не столько из-за развития лекарственной устойчивости, сколько из-за побочных эффектов [Fischl et al., 2002].

Серьезные опасения вызывают побочные эффекты четырехкомпонентных схем у не леченных больных. К тому же и побочные эффекты, и необходимость принимать большое число таблеток способны оттолкнуть пациентов. Оправдано ли активизировать лечение, в каких случаях и с помощью каких препаратов — все это пока не ясно.

Тем не менее, с хорошо информированными и дисциплинированными больными обсуждать возможность активизации лечения стоит. Прежде всего, она может пригодиться больному с тяжелым иммунодефицитом, только что оправившемуся от СПИД-индикаторного заболевания, когда необходимо как можно быстрее и эффективнее снизить вирусную нагрузку. По нашему опыту, даже очень сложная схема лечения становится приемлемой, если врач и больной знают, что через несколько недель ее можно будет существенно упростить. Мы с успехом применяли комбинацию зидовудин + ламивудин + абакавир + усиленный ИП (например, лопинавир/ритонавир).

Ошибки в начале лечения

Недостаточно эффективными считаются все одно- и двухкомпонентные схемы и — прежде всего — схемы из двух НИОТ. По данным клинического испытания INCAS сочетание одного НИОТ с одним ННИОТ тоже крайне нежелательно [Montaner et al., 1998]. Ниже речь пойдет о других ошибках, которых необходимо избегать.

Ошибка: недопустимое сочетание

В одной схеме нельзя сочетать два аналога тимидина — зидовудин и ставудин. Они являются антагонистами, что недавно было подтверждено в экспериментах *in vivo* [Havliř et al., 2000, Pollard et al., 2002]. По тем же причинам нельзя сочетать друг с другом аналоги цитидина — ламивудин и зальцитабин. Нежелательными в связи с высоким риском побочных эффектов (полинейропатии) считаются сочетания диданозин + зальцитабин и ставудин + зальцитабин. Правда, по крайней мере однажды — во французском клиническом испытании MIKADO — было показано, что комбинация ставудин + зальцитабин вызывает полинейропатию не столь часто, как считалось ранее [Katlama et al., 1998]. С учетом сведений о токсическом действии на митохондрии, следует пересмотреть отношение к сочетанию ставудин + диданозин, которое пока находится в числе рекомендуемых. Эту проблему следует решить в ближайшие годы. Сейчас некоторые врачи уже не используют эту комбинацию у не леченных больных. Дополнительным поводом для беспокойства стали последние сообщения о том, что эта комбинация вызывает не только липоатрофию, полинейропатию, лактацидоз и панкреатит, но и прогрессирующую мышечную слабость.

Ошибка: нежелательный препарат

Саквинавир-ТЖК (Инвиразу) без усиления применять не следует, поскольку невозможно добиться его достаточной сывороточной концентрации. По данным исследования Euro-SIDA, по сравнению с теми, кто получает индинавир, у больных, принимающих саквинавир-ТЖК, гораздо выше риск СПИДа (относительный риск 1,30) [Kirk et al., 2001]. Значительное превосходство индинавира над саквинавиром-

ТЖК продемонстрировано также рандомизированным клиническим испытанием Master-1 [Carosi et al., 2001]. В то же время, самое крупное на сегодня клиническое испытание ВААРТ с оценкой клинических исходов, SV14604, показало, что при использовании комбинации зидовудин + зальцитабин + саквинавир-ТЖК СПИД развивается примерно вдвое реже, чем у получающих только зидовудин + зальцитабин [Stellbrink et al., 2000]. Из-за очень плохой переносимости нежелательно использовать ритонавир в качестве самостоятельного препарата в терапевтической дозе. Саквинавир-МЖК тоже не следует назначать, поскольку больному придется принимать слишком много таблеток, да и надеяться, что сегодня кто-нибудь согласится пить по 6 капсул 3 раза в сутки не стоит. Наконец, не одобрены к применению в первых схемах ВААРТ и не должны в них включаться делавирдин, тенофовир и ампренавир, о котором, правда, имеются и неплохие отзывы [Goodgame et al., 2000].

Ошибка: одновременное назначение абакавира и нового ННИОТ

Если новая схема лечения содержит абакавир, в нее нельзя включать новый ННИОТ. Оба эти препарата способны вызывать аллергию, причем в обоих случаях проявления сходны, и точно установить ее причину трудно. Из-за этого прекрасный препарат абакавир может быть неоправданно потерян для больного, поскольку даже при малейшем подозрении в его причастности к реакции гиперчувствительности он попадает под запрет навсегда. Таким образом, начинать лечение абакавиром и новым ННИОТ следует с промежутком не меньше 4–6 недель.

Ошибка: комбинации ННИОТ

О сочетаниях двух ННИОТ известно слишком мало. Веских доводов в пользу их применения нет. Все ННИОТ действуют на одну мишень, не конкурируют и вызывают сыпь. В присутствии невирапина существенно падает сывороточная концентрация ифавиренца [Veldkamp et al., 2001]. По видимому, то же происходит с делавирдином [Harris, 2000]. Однако первое предварительное испытание комбинации, включающей два ННИОТ, указывает на ее эффективность. В этом несколько странно организованном исследовании участвовали как не леченные, так и леченные больные, которым назначали раз в сутки комбинацию невирапина (400 мг), ифавиренца (600 мг) и диданозина (400 мг). В большинстве случаев вирусная нагрузка снизилась до неопределимой [Maggiolo et al., 2000]. Достаточно эффективной эта же комбинация оказалась еще в одном исследовании [Jordan et al., 2000]. Данные о пользе комбинации двух ННИОТ пока обнародованы лишь на презентациях, а вот первые результаты исследования 2NN однозначно свидетельствуют, что сочетания ифавиренца и невирапина следует избегать.

Ошибка: замена успешной трехкомпонентной схемы на двухкомпонентную

Можно ли трехкомпонентную схему сократить до двух- или даже однокомпонентной? С 1998 года считается, что нет. Именно тогда были опубликованы результаты трех рандомизированных исследований, которые опровергли теорию о возможности лечить ВИЧ-инфекцию по схеме, применяемой при лейкозах: то есть вначале использовать мощную индукционную терапию, а затем — менее токсичную поддерживающую. Во французском исследовании Trilège 279 больных, получающих эффективную ВААРТ, разделили путем рандомизации на три группы, в которых проводилось лечение разной интенсивности [Pialoux et al., 1998, Flander et al., 2002]. Через 18 месяцев вирусная нагрузка превысила 500 мл^{-1} у 83 больных: 10 из них получали зидовудин + ламивудин + индинавир, 46 — зидовудин + ламивудин и

27 — зидовудин + индинавир. Случаев явной лекарственной устойчивости на фоне двухкомпонентной терапии не наблюдалось [Deschamps et al., 2000]. В следующие 18 месяцев картина не изменилась. Часть больных снова перешли на трехкомпонентную терапию.

А нельзя ли начать с четырехкомпонентной терапии, а затем перейти на двухкомпонентную? Тоже нет. В клиническом испытании ADAM [Reijers et al., 1998] больным, которые несколько месяцев получали ставудин + ламивудин + саквинавир + нелфинавир либо отменяли два НИОТ, либо оставляли прежнюю схему терапии. Промежуточный анализ заставил прекратить испытание: через 12 недель вирусная нагрузка стала вновь определяемой у 9 из 14 (64%) больных, перешедших на упрощенную схему терапии, тогда как на фоне старой схемы это произошло лишь у 1 из 11 (9%) больных!

Третье исследование, окончательно разрушившее надежды на возможность поддерживающей терапии, — ACTG 343. В него было включено 316 больных, у которых вирусная нагрузка дольше двух лет составляла меньше 200 мл^{-1} . В одной группе больным назначили полную схему зидовудин + ламивудин + индинавир, а в двух других — поддерживающую: либо зидовудин + ламивудин, либо зидовудин + индинавир. Вирусологическая неудача (вирусная нагрузка больше 200 мл^{-1}) на фоне поддерживающей терапии наблюдалась в 23% случаев в обеих группах, а на фоне трехкомпонентной терапии — только в 4 % случаев [Havlir et al., 1998].

Упростить со временем схему лечения было бы очень хорошо. К сожалению, это, видимо, невозможно — по крайней мере, при лечении больных с исходно высокой вирусной нагрузкой. Однако в отношении схем из двух ИП вопрос пока не закрыт. Их успехи в резервной терапии (см. раздел «Резервная терапия») показывают, что они могут быть эффективны. В рандомизированном исследовании Prometheus среди больных, не получавших ранее ИП и ставудин (или никаких антиретровирусных препаратов), изучали эффективность схем саквинавир + ритонавир + ставудин и саквинавир + ритонавир. Через 48 недель вирусная нагрузка меньше 400 мл^{-1} определялась у 88% и 91% больных соответственно. Тем не менее, доказано, что больным с высокой вирусной нагрузкой назначать схему из двух ИП не оправдано [Gisolf et al., 2000].

Ошибка: постепенное начало

Прием всех препаратов необходимо начинать одновременно. Тактику постепенного увеличения числа препаратов изучали неоднократно. Она устарела, по крайней мере, в 1996 году (конец эпохи одно- и двухкомпонентной терапии). Чрезвычайно резкое отличие в эффективности лечения, начатого сразу с трех препаратов, от начатого постепенно показало исследование Merck 035 [Gulick et al., 1998]. Новые доказательства представило рандомизированное двойное слепое исследование SNA3003 [Ait-Khaled, 2002]. В нем 173 не леченным больным назначали либо зидовудин + ламивудин + абакавир, либо зидовудин + ламивудин. На 16-й неделе лечения больным с вирусной нагрузкой больше 400 мл^{-1} планировалось открытым методом добавить абакавир либо другой препарат. На этом этапе вирусная нагрузка превышала 400 мл^{-1} у 10% получавших трехкомпонентную терапию и у 62% принимавших два препарата. Мало того, у 37 больных на фоне двухкомпонентной терапии (и у 3 на фоне трехкомпонентной) были выявлены штаммы ВИЧ с мутацией M184V. Правда, в большинстве случаев абакавир в итоге оказался эффективен, и мутации устойчивости к аналогам тимидина (мутации TAM) были редкостью, но этот случай явно показывает, насколько быстро развивается лекарственная устойчивость.

Таким образом, подход, при котором трехкомпонентную терапию из опасений перед обилием побочных эффектов начинают постепенно, следует считать неверным и опасным.

Литература

1. Ait-Khaled M, Rakik A, Griffin P, et al. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase during therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in HIV-1- infected adults with no prior antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002, 7:43-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=12008787>
2. Allavena C, Lafeuillade A, Bentana M, et al. Lopinavir/ritonavir-efavirenz: preliminary assessment of a potent nucleoside-sparing dual antiretroviral regimen. Abstract 5798, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
3. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002, 36:1598-613. <http://amedeo.com/lit.php?id=12243611>
4. AVANTI 2. Randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of zidovudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine plus indinavir in HIV-1 infected antiretroviral-naïve patients. *AIDS* 2000, 14:367-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770538>
5. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001, 15: 1369-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504958>
6. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48 week results. Abstract TuOrB1189, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
7. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez AE, Shaefer MS. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48 week results. Abstract TuOrB1189, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
8. Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, Caumes E. Stevens-Johnson syndrome associated with abacavir therapy. *Clin Infect Dis* 2002,35:902.
9. Cardiello PG, van Heeswijk RP, Hassink EA, et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT study. *J AIDS* 2002, 29:464-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=11981362>
10. Carosi G, Castelli F, Suter F, et al. Antiviral potency of HAART regimens and clinical success are not strictly coupled in real life conditions: evidence from the MASTER-1 study. *HIV Clin Trials* 2001, 2:399-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11673814>
11. Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three HAART regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. *AIDS* 2000, 14:1171-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894281>.
12. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001, 23:1296-310. <http://amedeo.com/lit.php?id=11558866>
13. Cohen C, Shen Y, Rode R, et al. Effect of Nucleoside (NRTI) intensification on prevalence of morphologic abnormalities (moas) at year 5 of ritonavir plus saquinavir therapy in an HIV-1 infected cohort. Abstract 683, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
14. Conway B, Prasad J, Reynolds R, et al. Nevirapine and protease inhibitor- based regimens in a directly observed therapy program for intravenous drug users. Abstract 545, 9th CROI Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13231.htm>

15. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996, 124:1019-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=8633815>
16. Den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of HAART in HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 14: 2895-902. <http://amedeo.com/lit.php?id=11153671>
17. Descamps D, Flandre P, Calvez V, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *Trilege. JAMA* 2000, 283: 205-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=10634336>
18. Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000, 14: 1601-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983647>
19. Eron JJ, Bernstein B, King M. Once-daily vs twice-daily kaletra (lopinavir/ ritonavir) in antiretroviral-naive HIV+ patients: 48-week follow-up. Abstract 409, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
20. Eron JJ, Yetzer ES, Ruane PJ, et al. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. *AIDS* 2000, 14: 671-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=10807190>
21. Felipe G, Hernando K, Antonia SM, et al. An open randomized study comparing D4T + DDI and nevirapine (qD) vs. D4T+DDI and nevirapine BID in antiretroviral-naive, chronic HIV-1-infected patients in very early stages: Spanish scan study. Final Results. Abstract 1156, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
22. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002, 16:569-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873000>
23. Fischl M, Ribaldo H, Collier C, et al. A randomized trial comparing 2 4-drug antiretroviral regimens with a 3-drug regimen in advanced hiv disease. Abstract 41, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/12847.htm>
24. Flander P, Raffi F, Descamps D, et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. *AIDS* 2002, 16:561-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872999>
25. Frank I. Once-daily HAART: toward a new treatment paradigm. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, Suppl 1:10-5. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13596.htm>
26. French M, Amin J, Roth N, et al. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: the OzCombo 2 study. *HIV Clin Trials* 2002, 3:177-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12032876>
27. Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, et al. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2001, 15: 1793-800. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579241>
28. Garcia F, Knobel H, Sarnbeat MA, et al. Comparison of twice-daily stavudine plus once- or twice-daily didanosine and nevirapine in early stages of HIV infection: the scan study. *AIDS* 2000, 14:2485-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=11101059>
29. Gartland M. AVANTI 3: a randomized, double-blind trial to compare the efficacy and safety of lamivudine plus zidovudine versus lamivudine plus zidovudine plus nelfinavir in HIV-1-infected antiretroviral-naive patients. *Antivir Ther* 2001, 6:127-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491417>

30. Gisolf EH, Jurriaans S, Pelgrom J, et al. The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/ saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. Prometheus Study Group. *AIDS* 2000, 14:405-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770543>
31. Goodgame JC, Pottage JC Jr, Jablonowski H, et al. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-1-infected antiretroviral-naïve adults. Amprenavir PROAB3001 International Study Team. *Antivir Ther* 2000, 5: 215-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=11075942>
32. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up. *JAMA* 1998, 280:35-41.
33. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, 337: 734-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287228>
34. Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, et al. Comparative studies of two-times- daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. *AIDS* 2000, 14: 1973-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997402>
35. Haberl A, Gute P, Carlebach A, et al. Once-daily therapy (NVP/DDI/3TC) for the IVDU HIV-1 infected population of the Frankfurt HIV cohort. Abstract 22398, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva, Switzerland.
36. Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther* 2000, 5:19.
37. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997, 337: 725-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
38. Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med* 1999, 159:2221-4.
39. Harris M. Evaluation of the pharmacokinetics of the concurrent administration of two NNRTIs, nevirapine/delavirdine and nevirapine/efavirenz, in patients receiving multi-drug rescue therapy. Abstract 14, 3rd International Workshop on Salvage Therapy for HIV Infection 2000, Chicago, USA.
40. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. ACTG 343 Team. *N Engl J Med* 1998, 339:1261- 8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9791141>
41. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 182:321- 5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10882616>
42. Henry K, Erice A, Tierney C, et al. A randomized, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. ACTG 193A Study Team. *J AIDS Hum Retrovirol* 1998,19:339-49. <http://amedeo.com/lit.php?id=9833742>
43. Herman JS, Ives NJ, Nelson M, et al. Incidence and risk factors for the development of indinavir-associated renal complications. *J Antimicrob Chemother* 2001, 48:355-360.
44. Hoffmann C, Jaegel-Guedes E, Wolf E, et al. PI-sparing in ART-naïve HIV+ patients: Efficacy and Tolerability of D4T/DDI plus Efavirenz (EFV) vs D4T/DDI plus Abacavir (ABC). Abstract WePeB4181, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa

45. Hugen PW, Burger DM, ter Hofstede HJ, et al. Dose-finding study of a once-daily indinavir/ritonavir regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25: 236-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=11115954>
46. Joly V, Descamps D, Yeni P. NNRTI plus PI combinations in the perspective of nucleoside-sparing or nucleoside-failing antiretroviral regimens. *AIDS Rev* 2002, 4:128-39. <http://amedeo.com/lit.php?id=12416447>
47. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ* 2002, 324:757. <http://amedeo.com/lit.php?id=11923157>
48. Jordan W, Jefferson R, Yemofio F, et al. Nevirapine (NVP) + efavirenz (EFV) + didanosine (DDI): a very simple, safe, and effective once-daily regimen. Abstract TuPeB3207, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
49. Katlama C, Calves V, Pellegrin JL, et al: MIKADO: Saquinavir soft-gel capsule in combination with D4T/DDC. Abstract 12244, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva, Switzerland.
50. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1- infected individuals remaining viraemic with HAART. *Lancet* 1998, 351:723-4.
51. Kilby JM, Sfakianos G, Gizzi N, et al. Safety and pharmacokinetics of once-daily regimens of soft-gel capsule saquinavir plus minidose ritonavir in HIV-negative adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:2672-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10991842>
52. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 999-1008. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399982>
53. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS* 2002, 16:543- 50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872997>
54. Lichtenfeld M, Nischalke HD, Bergmann F, et al. Long-term efficacy and safety of ritonavir/indinavir at 400/400 mg twice a day in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as first line antiretroviral therapy. *HIV Med* 2002, 3:37-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=12059949>
55. Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. *Ann Pharmacother* 2002, 36:621-3. 11918509
56. Maggiolo F, Migliorino M, Caprioli S, et al. Once-a-day therapy for HIV infection. Abstract 1167, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
57. Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, et al. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther* 2001, 6: 249-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11878406>
58. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15:1261-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426070>
59. McMahon D, Lederman M, Haas DW, et al. Antiretroviral activity and safety of abacavir in combination with selected HIV-1 protease inhibitors in therapy-naive HIV-1-infected adults. *Antivir Ther* 2001, 6: 105-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491415>
60. Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. *AIDS* 1998,12:F103-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9708399>
61. Mole L, Schmidgall D, Holodniy M. A pilot trial of indinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once-daily four-drug regimen for HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27: 260-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464145>.
62. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2000, 182: 599-602. <http://amedeo.com/lit.php?id=10915095>

63. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. *JAMA* 1998, 279: 930-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9544767>
64. Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 23: 128-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=10737427>
65. Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS* 2001, 15: F1-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192874>
66. Negro E, Ribera E, Viciano P, et al. QD multicenter study: simplification therapy with once daily NVP+DDI+TDF. Abstract LbPeB9017, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
67. No authors listed. An open-label randomized trial to evaluate different therapeutic strategies of combination therapy in HIV-1 infection: design, rationale, and methods of the INITIO. *Control Clin Trials* 2001, 22:160-75.
68. Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1- infected patients. *Trilege. N Engl J Med* 1998, 339: 1269-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=9791142>
69. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002, 7:81-90.
70. Pollard RB, Tierney C, Havlir D, et al. A phase II randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavudine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 CD4 cells who were antiretroviral naive (ACTG 298). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:699-704. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167276>
71. Proenca P, Sa S, Xavier A, et al. Once daily therapy with nevirapine/ didanosine/ lamivudine in a non adherent population Abstract Tu3231, 13th World AIDS Conference 2000, Durban, South Africa. <http://www.iac2000.org/abdetail.asp?ID=TuPeB3231>
72. Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. INCAS study team. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22: 260-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770346>
73. Raffi F, Reliquet V, Ferre V, et al. The VIRGO study: nevirapine, didanosine and stavudine combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1- infected adults. *Antivir Ther* 2000, 5: 267-72.
74. Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: ADAM study. *Lancet* 1998, 352: 185-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=9683207>
75. Robbins G, Shafer R, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparisons of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20A, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
76. Rosenbach KA, Allison R, Nadler JP. Daily dosing of HAART. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 686-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=11823957>
77. Ruane P, Parenti D, Hesselthaler S, et al. The PI-sparing compact quad regimen of Combivir/abacavir/efavirenz is potent and well-tolerated in antiretroviral therapy (ART) naive subjects with high viral loads: 24-week data. Abstract 221, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.

78. Saag MS, Tebas P, Sension M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). *AIDS* 2001,15:1971
79. Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the AIDS or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996, 335:1099-106. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813040>
80. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, et al. Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. *AIDS* 1999, 13: F115-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10597772>
81. Shafer R, Robbins G, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparison of 4-drug versus sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
82. Shafer R, Robbins G, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparison of 4-drug versus sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
83. Skowron G, Kuritzkes DR, Thompson MA, et al. Once-daily quadruple-drug therapy with adefovir dipivoxil, lamivudine, didanosine, and efavirenz in treatment-naive HIV type 1-infected patients. *J Infect Dis* 2002, 186:1028-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12232846>
84. Squires K, Johnson V, Katlama C, et al. The Atlantic Study: a randomized, open-labeled trial comparing two protease inhibitor (PI)-sparing antiretroviral strategies versus a standard PI-containing regimen, final 48 week data. Abstract LbPeB7046, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
85. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000, 14: 1591-600. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983646>.
86. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 1155- 63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>
87. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 1155- 63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>
88. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
89. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
90. Stek M, Hirschel B, Benetucci J, et al. European and South American study of indinavir, efavirenz and ritonavir (EASIER). Abstract Lb2208, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
91. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. randomised, multicentre phase iii study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.
92. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000, 283: 74-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10632283>

93. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002, 35:182-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11786975>
94. van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2000, 14:F77-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853971>
95. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JS, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in HIV type 1-infected persons. *J Infect Dis* 2001, 184: 37-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11398107>
96. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Abacavir/Combivir is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1-infected antiretroviral therapy naive adults: preliminary results of a 48-week open label study (CNA3014). Abstract 63, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.
97. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002, 346:2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>.

6. Когда менять схему ВААРТ?

К. Хоффман

Существует три причины для изменения схемы ВААРТ:

- 1) вирусологическая неудача лечения,
- 2) острые побочные эффекты,
- 3) отдаленные побочные эффекты (или их высокая вероятность)

Менять схему ВААРТ приходится очень часто, особенно в первые два года лечения. В течение первого года в коррекции схемы нуждается примерно каждый второй больной. По данным английского когортного исследования, в течение первых 14 месяцев лечения его схема поменялась у 44% больных [Mocroft et al., 2001]. Аналогичное исследование в Германии показало, что всего за год препараты заменили 53% больных, в основном из-за побочных эффектов [Fätkenheuer et al., 2001].

Вирусологическая неудача лечения

Замена препаратов в виду вирусологической неудачи лечения всегда требует от врача опыта и некой тонкости. Объяснять больному, почему в его лечении необходимо что-то изменить следует очень осторожно, поскольку часто приходится сталкиваться с недоверием («Разве не следует оставить другие препараты в резерве?»). Если вирусная нагрузка снижается недостаточно или растет, схему ВААРТ следует менять быстро — неполное подавление вируса всегда сопряжено с риском новых мутаций, которые способны привести к перекрестной устойчивости и еще больше сузить круг выбора препаратов. Если сомнений в вирусологической неудаче лечения нет, действовать важно безотлагательно: чем дольше ждешь, тем тяжелее становится ситуация! О недостаточном подавлении вируса свидетельствует вирусная нагрузка больше 50 мл⁻¹. Некоторые врачи, однако, не беспокоятся, пока она не достигнет 500 мл⁻¹ или даже 1000 мл⁻¹. На наш взгляд, в случаях, когда возможностей выбора достаточно и соблюдаемость на высоте (за редким исключением, о котором будет рассказано ниже), это неблагоприятно. Многие больные возражают: «Но я же прекрасно себя чувствую!». На это не следует обращать внимания.

Оправдано ли менять схему лечения, на фоне которого вирусная нагрузка стала меньше 50 мл⁻¹, но которое потерпело клиническую неудачу (заболевание прогрессирует), либо иммунологическую неудачу (содержание лимфоцитов CD4 не меняется или падает), не понятно. Сама по себе ВААРТ вряд ли сможет существенно улучшить ситуацию, поскольку она лишь подавляет репродукцию ВИЧ.

Чтобы понять индивидуальные потребности больного, следует ответить на ряд вопросов.

а) Почему вирусная нагрузка до сих пор (или опять) повышена?

Вирусная нагрузка больше 50 мл^{-1} не всегда говорит о репродукции устойчивых мутантных штаммов ВИЧ. Вполне вероятно, что сывороточная концентрация препаратов недостаточна (по возможности, за ней надо следить). Кроме того, важную роль играет низкая соблюдаемость режима лечения. Возможные причины надо открыто обсудить с больным. Слишком много таблеток? Трудно соблюдать требования к питанию? Удобнее ли будет принимать препараты раз в день? Есть ли другие причины, например, депрессия? Больному необходимо напомнить, что нарушение режима лечения чревато развитием лекарственной устойчивости. Если больной дисциплинирован, но вирусная нагрузка остается определяемой, либо вновь стала таковой (необходимо вскоре провести контрольное исследование — возможен скачок!), схему лечения необходимо изменить как можно быстрее.

б) Насколько опасно оставлять текущую комбинацию и как быстро необходимо действовать?

В особенно уязвимом положении находятся комбинации, включающие ННИОТ. Из-за высокого риска перекрестной лекарственной устойчивости менять схему лечения надо срочно — это жизненно важно. Быстро лекарственная устойчивость развивается также на фоне приема ламивудина. Схемы с ИП и без ННИОТ оставляют больше времени. Чем выше вирусная нагрузка в момент перехода на новую схему, тем меньше шансов на успех. Долго медлить с заменой схемы нельзя.

в) Какие возможности для смены препаратов имеются сейчас и какими они станут после назначения новой схемы?

Чем больше выбор препаратов, тем скорее им следует воспользоваться. Проще всего бывает увеличить мощность терапии (например, добавить абакавир и ННИОТ).

С другой стороны, схему из трех НИОТ иногда оправдано сохранить. Возможно, в результате разовьется устойчивость к НИОТ, зато в резерве останутся и ННИОТ, и ИП. Достаточно часто мощность терапии повысить невозможно. Если текущая схема включает препараты всех трех групп, а больной уже неоднократно менял схемы терапии, выбор препаратов скуден. В таких случаях следует перестать стремиться сократить вирусную нагрузку до неопределимой (см. также раздел «Резервная терапия»).

Побочные эффекты

Не каждый побочный эффект требует немедленно менять схему лечения. Никогда не следует забывать, что препаратов не так уж много. Желудочно-кишечные нарушения, которые часто возникают в первые недели терапии, не опасны и нередко проходят самостоятельно или требуют простой симптоматической терапии. То же относится и ко многим другим побочным эффектам (см. гл. «Побочные эффекты»). В то же время есть ряд побочных эффектов, которые требуют немедленной отмены препаратов, они перечислены ниже.

- Тяжелая диарея, не прекращающаяся через несколько недель приема лоперамида (основные причины: нелфинавир, саквинавир и ритонавир).

- Мучительная тошнота, не купируемая метоклопрамидом, требующая постоянной симптоматической терапии или сопровождающаяся потерей веса (основные причины: зидовудин и диданозин).
- Выраженная анемия (причина: зидовудин).
- Панкреатит (причины: обычно диданозин, иногда лопинавир/ритонавир).
- Лактацидоз (причины: чаще всего ставудин + диданозин, иногда другие НИОТ).
- Тяжелые аллергические реакции, сопровождающиеся поражением слизистых, лихорадкой (причины: абакавир, ННИОТ, ампренавир).
- Почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, рецидивирующая почечная колика (причина: индинавир).
- Поражение печени, сопровождающееся повышением активности aminотрансфераз более 100 МЕ/л (причины: невирапин, ритонавир).

Риск липодистрофии при вирусологически эффективном лечении

Последние несколько лет многие врачи стали исключать из схем лечения ИП, заменяя их на ННИОТ или третий НИОТ [подробнее см. Murphy and Smith, 2002]. Таким образом они либо пытаются предотвратить метаболические нарушения, риск которых чаще всего возрастает на фоне приема ИП, либо стремятся упростить режим лечения и повысить его соблюдаемость. В последние два года почти ни одно совещание не обходится без обсуждения результатов неконтролируемых исследований по замене ИП препаратами других групп. В табл. 6.1 приведен краткий обзор результатов нескольких рандомизированных исследований.

Создается впечатление, что замена ИП на ННИОТ не ухудшает ни иммунологический, ни вирусологический результаты лечения. Качество жизни при этом обычно возрастает. В то же время, не обходится без побочных эффектов. Так, невирапин у 5–10% больных вызывает сыпь и нарушение функции печени, а ифавиренц — нарушения со стороны ЦНС. Липидный профиль при замене ИП на невирапин улучшается существенно, а на ифавиренц — менее выражено. В то же время влияние такой замены на липодистрофию до сих пор не понятно. При переходе на схему из трех НИОТ возрастает риск вирусологической неудачи, особенно у больных с антиретровирусной терапией в анамнезе и при наличии устойчивости к НИОТ.

Таблица 6.1. Результаты рандомизированных испытаний, посвященных замене ИП препаратами других групп*

Источник	N	Вместо ИП	Срок, недели	Вирусологическая эффективность	Побочные эффекты
Barreiro, 2000	135	Невирапин	24	Повысилась	ЛП не изменился, ЛД уменьшилась
Martinez, 2001	93	Ифавиренц		Несколько снизилась	ЛП отчасти улучшился, ЛД уменьшилась, ЛА усугубилась
Becker, 2001	346	Ифавиренц	48	Повысилась	ЛП не изменился, ЛД уменьшилась
Carr, 2001	81	Абакавир + невирапин + адефовир + гидроксимочевина	24	Не изменилась	ЛП улучшился, ЛД уменьшилась, ЛА усугубилась
Clumeck, 2001	211	Абакавир	24	Повысилась	ЛП улучшился
Ruiz 2001	106	Невирапин	48	Не изменилась	ЛП улучшился, ЛД не изменилась
Negredo, 2002	77	Невирапин или ифавиренц	48	Не изменилась	ЛП улучшился только с переходом на невирапин, ЛД не изменилась
Opravil, 2002	163	Абакавир	84	Несколько снизилась	ЛП улучшился
Fisac, 2002	92	Невирапин или ифавиренц или абакавир	48	Невирапин и ифавиренц — не изменилась; абакавир — несколько снизилась	ЛП улучшился, особенно с переходом на невирапин, ЛД не изменилась

ЛП — липидный профиль; ЛД — липодистрофия; ЛА — липоатрофия

*В каждом исследовании путем рандомизации создавали контрольную группу, в которой продолжали лечение ИП. К моменту замены схемы терапии все больные получали ИП в течение нескольких месяцев и имели неопределимую вирусную нагрузку. Качество жизни после замены препаратов во всех случаях (оцененных) улучшилось.

7. Как изменить схему ВААРТ?

К. Хоффман

Менять эффективный, но давший тяжелые побочные эффекты препарат обычно просто: достаточно взять препарат той же группы. Сложности возникают, когда это сделать невозможно из-за вновь тяжелого побочного действия или высокой вероятности лекарственной устойчивости. Иногда тяжелые побочные эффекты становятся поводом не для замены препарата, а для упрощения схемы лечения или сокращения количества таблеток.

При замене схемы лечения из-за вирусологической неудачи необходимо руководствоваться теми же принципами, что и при подборе схемы ВААРТ. То есть следует учесть: дисциплинированность больного, режим лечения, наличие сопутствующих заболеваний, прием других препаратов, лекарственные взаимодействия. Кроме того, следует принять во внимание анамнез антиретровирусной терапии, а также вероятность лекарственной устойчивости. Наконец, для смены ВААРТ при вирусологической неудаче следует соблюдать два правила: 1) чем раньше, тем лучше; 2) чем больше в новой схеме новых препаратов, тем вероятнее ее успех. Проводить исследования на лекарственную устойчивость желательно, но не всегда возможно.

Таблица 7.1. Варианты замены отдельных препаратов в присутствии некоторых мутаций устойчивости

Неэффективный препарат	Мутация	Новый препарат
Нелфинавир	D30N	Любой другой ИП
Нелфинавир	L90M	Усиленный ИП (кроме саквинавира), предпочтительно лопинавир/ритонавир
Невирапин	Y181C	Ифавиренц
Невирапин	K103N	Нельзя ННИОТ
Ставудин	нет	Зидовудин
Ставудин	в кодонах 215, 41	Диданозин или ламивудин
Ставудин	множественная лекарственная устойчивость	Диданозин

Источник: Soriano, 2000

В отдельных случаях, в частности, при неэффективности нелфинавира, невирапина и ставудина, перейти на другой препарат той же группы удастся. В табл. 7.1 приведены варианты замены этих препаратов при наличии некоторых мутаций. Если вирусная нагрузка возросла умеренно, добиться успеха часто не сложно, только действовать следует быстро. Например, если схема состоит из двух НИОТ и одного ННИОТ, ее эффективность можно повысить, просто добавив абакавир или

тенофовир. Так, в контролируемом (плацебо) исследовании среди получавших ВААРТ больных с вирусной нагрузкой 400–5000 мл⁻¹ через 48 недель после добавления абакавира вирусная нагрузка стала меньше 400 мл⁻¹ в 41% случаев [Katlama et al., 2001]. Возможно, эта мера была бы еще эффективнее, если бы ее применили раньше (скажем, при вирусной нагрузке не до 5000 мл⁻¹, а до 500 мл⁻¹). Добавление к прежней схеме ВААРТ тенофовира позволяет сократить вирусную нагрузку в 4 раза (на 0,62 log) [Schooley et al., 2002]. Мы с успехом использовали данный подход при незначительном повышении вирусной нагрузки (до 500 мл⁻¹) в отсутствие мутаций устойчивости к аналогам тимидина (мутаций TAM). Правда, данных контролируемых испытаний этого метода пока нет.

Больным, которые получали (прежде всего длительно) только НИОТ, такие меры обычно не помогают. У них, как правило, имеется широкий спектр лекарственной устойчивости, и ВААРТ необходимо менять полностью. По крайней мере двумя рандомизированными (отчасти слепыми) клиническими испытаниями показано, что в подобных случаях наиболее успешен переход на схему, включающую ННИОТ, ИП и хотя бы один новый НИОТ. Использовались нелфинавир + ифавиренц и индинавир + ифавиренц [Albrecht et al., 2001; Naas et al., 2001]. Если больной получал НИОТ или ННИОТ, необходимо использовать ИП. Если же неэффективна схема с ИП, единственный выход — резервная терапия (см. гл. «Резервная терапия»).

Таблица 7.2. Изменение схемы ВААРТ в отсутствие сведений о лекарственной устойчивости*

Неэффективная схема	Вирусная нагрузка, мл ⁻¹	Возможная новая схема
3 НИОТ	50–500	2 других НИОТ + тенофовир + ННИОТ
	> 500	2 других НИОТ + ННИОТ (возможно, + ИП)
2 НИОТ + 1 ННИОТ	50–500	3 НИОТ + тенофовир + прежний ННИОТ
	> 500	2 других НИОТ + ИП (ННИОТ в зависимости от риска устойчивости)
2 НИОТ + 1 ИП	50–500	Возможно, другой, но усиленный ИП, либо усилить прежний ИП
	> 500	2 других НИОТ + ННИОТ (возможно, + тенофовир, возможно, + другой, но усиленный ИП, либо усилить прежний ИП)
2 НИОТ + 1 усиленный ИП	< 50	2 других НИОТ + ННИОТ (возможно, + тенофовир)

*Внимание! Предлагаемые изменения подкреплены недостаточным числом данных. Допустимо вносить другие изменения, иногда достаточно просто выждать.

Литература

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001, 345:398-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
2. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000, 14: 807-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839588>
3. Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz in patients with undetectable viral loads - A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 20, 8th CROI 2001, Chicago. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/20.htm>
4. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000, 356: 1423-30
5. Carr A, Hudson J, Chuah J, et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. *AIDS* 2001, 15: 1811-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579243>
6. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based HAART in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001, 15: 1517-26. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504984>
7. Fätkenheuer G, Rümmer K, Cramer P, Franzen C, Salzberger B. High rate of changes of first antiretroviral combination regimen in an unselected cohort of HIV-1 infected patients. Abstract 50, 8th ECCAT 2001, Athens, Greece.
8. Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metabolic and body composition changes in patients switching from a PI-containing regimen to Abacavir, Efavirenz or Nevirapine. 12 month results of a randomized study (Lipnefa). Abstract ThPE7354, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
9. Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA, et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2001, 183:392-400. <http://amedeo.com/lit.php?id=11133370>
10. Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, et al. Intensification of stable background therapy with abacavir in antiretroviral therapy experienced patients: 48-week data from a randomized, double-blind trial. *HIV Med* 2001, 2:27-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=11737373>
11. Martinez E, Romeu J, Garcia-Viejo A, et al. An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1-infected patients with lipodystrophy. Abstract 668, 8th CROI 2001, Chicago, USA. <http://www.retroconference.org//2001/abstracts/abstracts/abstracts/668.htm>
12. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2001, 15:201-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216928>
13. Mocroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS* 2001, 15:185-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216926>
14. Murphy RL, Smith WJ. Switch studies: a review. *HIV Med* 2002, 3:146-55. Review. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010362>
15. Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis*. 2002, 34:504-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797178>

16. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. *J Infect Dis* 2002, 185: 1251-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>
17. Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27: 229-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464141>
18. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002, 16:1257-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045491>
19. Soriano V. Sequencing antiretroviral drugs. *AIDS* 2001, 15: 547-551.
20. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. Once-daily dosing of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-1-infected individuals: a pharmacokinetic pilot study. *AIDS* 2000, 14: F103-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894270>.

8. Резервная терапия

К. Хоффман

Общие сведения

Для термина «резервная терапия» нет четкого определения. Его используют в ВИЧ-медицине и онкологии, придавая ему разный смысл. Одни специалисты по лечению ВИЧ-инфекции заговаривают о резервной терапии после неудачи лечения препаратами все трех групп, другие — при переходе к препаратам второго ряда. Так что пока единого мнения о том, что же такое резервная терапия, нет. В нашем понимании, резервная терапия — это лечение ВИЧ-инфекции после хотя бы одной неудачи ВААРТ, включающей ИП.

Изучать схемы резервной терапии сложно, поскольку слишком трудно создать однородную и достаточно многочисленную выборку. Конечно, найти сегодня больных с множественной лекарственной устойчивостью не трудно, но у каждого из них окажутся свой анамнез лечения, свои мутантные штаммы и, следовательно, свои требования к резервной терапии. В каждом крупном центре ВИЧ-медицины используют более 30—40 подобных схем. В связи с этим рандомизированных исследований резервной терапии очень мало. Совсем недавно началось крупное клиническое испытание OPTIMA. В нем участвует 1700 больных и изучаются разные методы резервной терапии, в частности, сверх-ВААРТ и плановый трехмесячный перерыв перед новой схемой лечения. Пока результаты не будут получены, придется полагаться на данные неконтролируемых исследований, в которых обычно участвовали 20—100 больных.

Все эти исследования пришли к одному важному выводу: чем выше вирусная нагрузка при неудаче схемы с ИП, тем меньше вероятность успеха новых схем ВААРТ [Chavanet et al., 2001; Deeks et al., 1999; Hall et al., 1999; Paredes et al., 1999; Mocroft et al., 2001]. Иными словами, чем больше времени было у ВИЧ, чтобы приобрести лекарственную устойчивость, тем труднее его обуздать! Более того, разными исследованиями показано, что обычно после неудачи схем с ИП добиться снижения вирусной нагрузки до неопределимой с помощью усиленных ИП (например, ритонавира/саквинавира) удастся только в 30—50% случаев [Deeks et al., 1998; Fätkenheuer et al., 1999; Hall et al., 1999; Paredes et al., 1999]. Чуть эффективнее ритонавир/саквинавир после схем, включавших нелфинавир [Tebas et al., 1999]. Вероятно, это связано с тем, что устойчивость к нелфинавиру обусловлена специфической мутацией — D30N.

Сведения о немногих рандомизированных испытаниях схем резервной терапии приведены в табл. 8.1.

Таблица 8.1. Рандомизированные испытания схем резервной терапии

	N	Исходная схема	Резервная схема	Вирусологический успех*	Частота успеха
Hammer, 2002	481	1–3 ИП	Абакавир + ифавиренц + ампренавир + адефовир	< 200 мл ⁻¹ через 24 недели	23%
			+ второй ИП		35%
Gulick, 2000	222	Индинавир, без ННИОТ	Ритонавир/саквинавир + делавирдин	< 500 мл ⁻¹ через 16 недель	33%
			Ритонавир/саквинавир + адефовир		20%
			Ритонавир/саквинавир + делавирдин + адефовир		31%
			Нелфинавир + саквинавир + делавирдин		47%
			Нелфинавир + саквинавир + адефовир		16%
			Нелфинавир + саквинавир + делавирдин + адефовир		36%
Jensen-Fangel, 2001	56	1 ИП, без ННИОТ	Нелфинавир + 2 НИОТ	<200 мл ⁻¹ через 36 недель	22%
			Нелфинавир + невирапин + 2 НИОТ		52%
Raguin, 2002	37	ИП, ННИОТ	Лопинавир/ритонавир + ампренавир	< 50 мл ⁻¹ через 26 недель	32%
			Лопинавир/ритонавир + ампренавир + ритонавир		61%

*Вирусологический успех — снижение вирусной нагрузки до неопределимой (ниже порога чувствительности используемого лабораторного метода) в определенный момент времени. Все больные ранее получали НИОТ.

Самым крупным на сегодня рандомизированным исследованием резервной терапии является ACTG 398, данные которого опубликованы недавно [Hammer et al., 2002]. В нем участвовал 481 больной с вирусной нагрузкой больше 1000 мл⁻¹ и богатым анамнезом лечения. Путем рандомизации было создано две группы, в одной из

которых назначали второй ИП (выбор препарата зависел от состава предыдущей схемы). Результат подтвердил прежние наблюдения: через 24 недели резервной терапии вирусная нагрузка стала меньше 200 мл^{-1} только у 31% участников обеих групп, но в группе получавших два ИП частота успеха была гораздо выше и составила 35% (в другой группе — 23%). Пока в резервную терапию не вошел лопинавир/ритонавир, ее результаты были в целом весьма скромными [подробнее см. *Battegay et al., 1999*].

Лопинавир/ритонавир в резервной терапии

С появлением лопинавира/ритонавира (Калетра) резервная терапия стала гораздо эффективнее. Несмотря на спорную ценность этого препарата для не леченных больных и его неприятную способность вызывать дислипидемию, в ряду одобренных средств для резервной терапии он остается непревзойденным. ВИЧ с трудом приобретает устойчивость к лопинавиру/ритонавиру [*Kempf et al., 2001*], и даже у больных с богатым анамнезом терапии этот препарат добивается успеха. В связи с этим после первой неудачи ИП в новую схему лечения следует включать лопинавир/ритонавир. Результат нередко удивительный и тем лучше, чем выше сывороточная концентрация препарата [*Boffito et al., 2002*]. Чтобы лопинавир/ритонавир потерпел неудачу, ВИЧ требуется накопить 5–7, а может быть и 8 мутаций устойчивости к ИП [*Kempf et al., 2001; Masquelier et al., 2002*]. Потрясающие результаты были получены у 70 больных, которым неэффективный ИП просто заменили лопинавиром/ритонавиром: через 2 недели вирусная нагрузка упала в 25 раз (на 1,4 log) [*Benson et al., 2002*]. В табл. 8.2 удивительная эффективность лопинавира/ритонавира продемонстрирована случаем из практики.

На этом примере можно проследить несколько ситуаций: недостаточная эффективность новых схем после неудачи первого ИП, слабый вирусологический эффект в течение двух лет на фоне удивительно высокого числа лимфоцитов CD4, и, наконец, стойкий успех лопинавира/ритонавира через 4 года не вполне успешного применения ИП! Возможно, здесь имела место и реакция гиперчувствительности на ННИОТ (см. ниже). Наконец, к моменту перехода на лопинавир/ритонавир развилась генотипическая и фенотипическая устойчивость к различным НИОТ (и ИП).

Таблица 8.2. Пример успеха резервной терапии лопинавиром/ритонавиром

Дата	Схема терапии	Число лимфоцитов CD4, мкл⁻¹	Вирусная нагрузка, мл⁻¹
Март 1993 г.	Зидовудин	320	нет данных
Январь 1995 г.	Зидовудин + зальцитабин	190	нет данных
Май 1996 г.	Зидовудин + ламивудин + саквинавир	97	нет данных
Февраль 1997 г.	Ставудин + ламивудин + индинавир	198	126 500
Август 1997 г.	Ставудин + ламивудин + нелфинавир	165	39 500
Март 1998 г.	Ставудин + диданозин + саквинавир/ритонавир + гидроксимочевина	262	166 000
Сентябрь 1998 г.	Та же	238	44 000
Июль 2000 г.	Зидовудин + ламивудин + невирапин + лопинавир/ритонавир	210	186 000
Октябрь 2000 г.	Та же	385	< 50
Октябрь 2002 г.	Та же	685	< 50

Двойное усиление в резервной терапии

Еще один современный метод резервной терапии — применение ритонавира в низкой дозе (как в составе Калетры) для усиления других ИП: не только лопинавира, но и саквинавира, ампренавира или индинавира. Судя по экспериментам *in vitro*, особенно благоприятно сочетание ритонавира и саквинавира, поскольку эти препараты обладают синергизмом [Molla et al., 2002]. Фармакокинетические исследования показывают, что малой дозы ритонавира, в которой он присутствует в Калетре (стандартной дозы), достаточно для усиления саквинавира в дозе 1000 мг 2 раза в сутки [Stephan et al., 2002]. Неблагоприятные изменения фармакокинетики, наблюдаемые, в частности, при сочетании лопинавира/ритонавира с ампренавиром [Back et al., 2002], отсутствуют, если вместо ампренавира используется саквинавир. Однако в первом случае результат улучшается, если добавить дополнительную дозу ритонавира (200 мг) [Raguin et al., 2002].

С другой стороны, небольшие обсервационные исследования свидетельствуют, что эффективность сочетания лопинавир/ритонавир + саквинавир выше, чем сочетания лопинавир/ритонавир + ампренавир [Zala et al., 2002]. По данным немецкого исследования среди больных с очень насыщенным анамнезом лечения (в среднем 9 различных схем!), через 24 недели после перехода по различным причинам (лекарственная устойчивость, побочные эффекты) на схему лопинавир/ритонавир + саквинавир вирусная нагрузка стала меньше 50 мл⁻¹ в 19 из 33 случаев [Staszewski

et al., 2002]. Некоторые больные до начала резервной терапии прерывали антиретровирусную терапию.

Сверх-ВААРТ

Судя по результатам нескольких исследований, различные многокомпонентные схемы терапии (известные также как сверх-ВААРТ, мега-ВААРТ или гига-ВААРТ) действуют в соответствии с принципом «чем больше, тем лучше», то есть действительно бывают эффективны. В частности, схемам из пяти или шести препаратов удавалось с разной частотой (в 22—52% случаев) в достаточной мере снизить вирусную нагрузку [Grossman et al., 1999; Miller et al., 2000; Montaner et al., 2001; Piketty et al., 2002; Youle et al., 2002].

Способны ли плановые перерывы в лечении еще больше повысить эффективность сверх-ВААРТ? Возможно, но точно не известно. В исследовании GIGNAART [Katlama et al., 2002] больным с обширным анамнезом лечения и тяжелой ВИЧ-инфекцией (число лимфоцитов CD4 меньше 100 мкл^{-1} , вирусная нагрузка больше $50\,000 \text{ мл}^{-1}$) сверх-ВААРТ начинали после перерыва (до 8 недель). Схема сверх-ВААРТ включала 7—8 препаратов: 3—4 НИОТ, гидроксимочевину и 3 ИП. Лечение после перерыва оказалось гораздо эффективнее: через 24 недели вирусная нагрузка сократилась в 12 раз (на 1,08 log), тогда как в группе получавших непрерывную терапию только в 2 раза (0,29 log). Однако этот многообещающий результат требует подтверждения.

Противники исследований резервной терапии полагают, что любое изучение схем сверх-ВААРТ — не что иное, как испытание ядовитых коктейлей, не способных дать стойкий результат. Тем не менее, эти исследования необходимы и должны ответить на многие вопросы. Как правило, схемы сверх-ВААРТ не подбирают индивидуально. Более того, на их успех влияют три условия: лекарственная устойчивость, сывороточная концентрация препаратов, соблюдение режима терапии. Последнее представляется особенно сложным, учитывая столь большое число препаратов. В связи с этим сверх-ВААРТ может подойти только хорошо информированному и крайне дисциплинированному больному. Наконец, в подобных сочетаниях крайне трудно предвидеть лекарственные взаимодействия, так что по возможности сверх-ВААРТ следует проводить под контролем сывороточных концентраций препаратов. Хорошо сочетаются разные ИП; они не вступают в выраженные лекарственные взаимодействия и не дают тяжелых побочных эффектов [van Heeswijk et al., 2001; Eron et al., 2001].

Невзирая на споры о возможностях сверх-ВААРТ, иногда попытки достичь главной цели лечения — снизить вирусную нагрузку до неопределимой — следует оставить и ждать, пока появятся новые препараты, такие как типранавир или ингибиторы проникновения. В таких случаях больных следует переводить под наблюдение крупных центров ВИЧ-медицины, в которых новые препараты появляются в первую очередь, а врачи знакомы с более мощными схемами лечения. Пополнять схему единственным новым препаратом нельзя: по возможности новая схема должна содержать не менее двух эффективных препаратов!

Гиперчувствительность ВИЧ к НИОТ

Штамм вируса считается гиперчувствительным к препарату, если в тесте на фенотипическую устойчивость 50% подавляющая концентрация данного препарата для этого штамма ниже, чем для дикого штамма. Гиперчувствительность ВИЧ, которая не имеет четкого биохимического объяснения и остается предметом споров,

очень редко наблюдается к НИОТ, но достаточно часто — к ННИОТ и в основном на фоне устойчивости к НИОТ.

Впервые гиперчувствительность ВИЧ к ННИОТ была описана в январе 2000 года, когда появилось сообщение о чрезвычайно хороших результатах резервной терапии у больных, которые раньше не получали ННИОТ [Whitcomb, 2000]. Позже этот феномен был подробно описан несколькими проспективными исследованиями [Albrecht et al., 2001; Haubrich et al., 2002; Katzenstein et al., 2002; Mellors et al., 2002]. Недавно были опубликованы результаты исследования 17 000 проб крови. У не получавших НИОТ пациентов гиперчувствительность к делавирдину, ифавиренцу и невирапину встречалась в 5%, 9% и 11% случаев соответственно, а у получавших ранее НИОТ — в 29%, 26% и 21% случаев соответственно [Whitcomb et al., 2002]. По некоторым данным, при гиперчувствительности ВИЧ к ННИОТ улучшается вирусологический эффект терапии. Так, среди 177 больных с богатым анамнезом антиретровирусной терапии (но не получавших ННИОТ) более низкая 50% подавляющая концентрация одного или нескольких ННИОТ требовалась в 29% случаев [Haubrich et al., 2002]. Новая схема лечения с ННИОТ была назначена 109 больным, и ее эффективность оказалась выше при наличии гиперчувствительности ВИЧ к ННИОТ. В таких случаях даже через 12 месяцев вирусная нагрузка оставалась сниженной в гораздо большей степени — почти в 16 раз (на 1,2 log) при наличии гиперчувствительности ВИЧ к ННИОТ и в 6 раз (на 0,8 log) без нее. Число лимфоцитов CD4 мкл⁻¹ тоже было выше в первом случае.

Хотя истинное значение и четкое объяснение гиперчувствительности ВИЧ к ННИОТ остаются не ясными, ее следствие вполне очевидно: при наличии устойчивости к НИОТ и отсутствии устойчивости к ННИОТ необходимо назначать ННИОТ.

Практические советы по резервной терапии

1. Первый вопрос: какие препараты и как долго получал больной? Если ответ не ясен, проведите исследования на лекарственную устойчивость (на фоне перерыва в лечении исследование проводить не надо!).
2. Ответив на первый вопрос, приступайте к подбору препаратов. Используйте как можно больше новых препаратов, но будьте бдительны: следите за побочными эффектами!
3. Не медлите с заменой схемы лечения, иначе вы позволите вирусу приобрести новые мутации лекарственной устойчивости! Помните: чем выше вирусная нагрузка при переходе на новую схему лечения, тем ниже вероятность успеха.
4. Назначайте лопинавир/ритонавир! Не забывайте о двойном усилении, в котором лучше использовать саквинавир.
5. Принимал ли больной ННИОТ? Если нет — пора! Если да, и к ним уже имеется устойчивость, — отмените ННИОТ!
6. Позволяют ли число лимфоцитов CD4 и анамнез сделать плановый перерыв в лечении перед началом резервной терапии?
7. Не предъявляйте к больным слишком высокие требования! Не каждому следует назначать сверх-ВААРТ.
8. Приободрите больного! Ингибиторы проникновения, типранавир и ТМС125 уже начали использовать, а понятия «не подлежит лечению» не существует. Иногда допустимо «лечь на дно» и дождаться появления новых препаратов.
9. Если состояние больного и число лимфоцитов CD4 позволяют, не спешите назначить единственный новый препарат — дождитесь хотя бы еще одного.

Литература

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. N Engl J Med 2001, 345:398-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
2. Back D, Khoo S, Gibbons S. The role of therapeutic drug level monitoring in clinical practice. Abstract S20, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
3. Battgay M, Harr T, Sponagel L. Salvage treatment against HIV. Ann Med 1999, 31: 253-260. <http://amedeo.com/lit.php?id=10480756>
4. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. J Infect Dis 2002, 185:599-607. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865416>
5. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. AIDS 2002, 16:2081-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370509>
6. Chavanet P, Piroth L, Grappin M, et al. Randomized salvage therapy with saquinavir-ritonavir versus saquinavir-nelfinavir for highly protease inhibitor-experienced HIV-infected patients. HIV Clin Trials 2001, 2:408-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=11673815>
7. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>

8. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999, 13: F35-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397555>
9. Eron JJ, Haubrich R, Lang W, et al. A phase II trial of dual protease inhibitor therapy: amprenavir in combination with indinavir, nelfinavir, or saquinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 26: 458-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11391165>
10. Fätkenheuer G, Hoetelmans RM, Hunn N, et al. Salvage therapy with regimens containing ritonavir and saquinavir in extensively pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 1999, 13: 1485-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10465071>
11. Grossman H, Frechette G, Reyes F. Mega-HAART: complex protective regimens for HAART failure. *Antiviral Therapy* 1999, 4 (Supplement 1): Abstract 23, 2nd International Workshop on Salvage Therapy for HIV Infection 1999, Toronto, Canada.
12. Hall CS, Raines CP, Barnett SH, Moore RD, Gallant JE. Efficacy of salvage therapy containing ritonavir and saquinavir after failure of single protease inhibitor-containing regimens. *AIDS* 1999, 13: 1207-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=10416524>
13. Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. *JAMA* 2002, 288: 169-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095381>
14. Haubrich RH, Kemper CA, Hellmann NS, et al. The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor hypersusceptibility: a prospective cohort analysis. *AIDS* 2002, 16:F33-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370520>
15. Jensen-Fangel S, Thomsen HF, Larsen L, Black FT, Obel N. The effect of nevirapine in combination with nelfinavir in heavily pretreated HIV-1- infected patients: a prospective, open-label, controlled, randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27:124-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11404533>
16. Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, et al. Benefits of treatment interruption in patients with multiple therapy failures, CD4 cells <200 /mm³ and HIV RNA >50 000 cp/ml (GIGHAART ANRS 097). Abstract 5887, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
17. Katzenstein D, Bosch RJ, Wang N for the ACTG 364 Study Team. Baseline phenotypic susceptibility and virologic failure over 144 weeks among nucleoside RT inhibitor experienced subjects in ACTG 364. Abstract 591, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
18. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol* 2001, 75:7462-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462018>
19. Masquelier B, Breilh D, Neau D, et al. HIV-1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:2926-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=12183249>
20. Mellors J, Bennett FVK, Hellmann NS for the ACTG 398 Study Team. Efavirenz hypersusceptibility improves virologic response to multidrug salvage regimens in ACTG 398. Abstract 45, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/12985.htm>
21. Miller V, Cozzi-Lepri A, Hertogs K, et al. HIV drug susceptibility and treatment response to mega-HAART regimen in patients from the Frankfurt HIV cohort. *Antivir Ther* 2000, 5:49-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=10846593>
22. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2001, 15:201-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216928>

23. Molla A, Mo H, Vasavanonda S, Han L, et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:2249-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=12069982>
24. Montaner JS, Harrigan PR, Jahnke N, et al. Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *AIDS* 2001, 15:61-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192869>
25. Paredes R, Puig T, Arno A, et al. High-dose saquinavir plus ritonavir: long-term efficacy in HIV-positive protease inhibitor-experienced patients and predictors of virologic response. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22:132-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10843526>
26. Piketty C, Race E, Castiel P, et al. Phenotypic resistance to protease inhibitors in patients who fail on HAART predicts the outcome at 48 weeks of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz. *AIDS* 2002, 14: 626-8.
27. Raguin G, Chene G, Morand-Joubert L, et al. Salvage therapy with lopinavir/ritonavir, amprenavir +/- an additional boost with ritonavir in HIV infected patients with multiple treatment failure: Final 26-week results of Puzzle 1 - ANRS104 study. Abstract H-1078, 42th ICAAC 2002, San Diego, USA.
28. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of HIV protease inhibitors used in combination with amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:3663-8.
29. Staszewski S, Dauer B, Stephan C, et al. Switch to a simple boosted double protease inhibitor regimen of lopinavir/r and saquinavir without reverse transcriptase inhibitors after multiple therapy failures. Abstract 4427, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
30. Stephan C, Lutz T, Kurowski M, et al. Lopinavir/Ritonavir versus Ritonavir 100 mg boosted Saquinavir plasma levels. Abstract 4561, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
31. Tebas P, Patick AK, Kane EM, et al. Virologic responses to a ritonavir- saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *AIDS* 1999, 13: F23-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202820>
32. van Heeswijk RP, Veldkamp A, Mulder JW, et al. Combination of protease inhibitors for the treatment of HIV-1-infected patients: a review of pharmacokinetics and clinical experience. *Antivir Ther* 2001, 6:201-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782591&dopt=11878403>
33. Whitcomb JM, Deeks S, Huang W. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000, San Francisco, USA. <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/234.htm>
34. Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. *AIDS* 2002, 16:F41-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370521>
35. Youle M, Tyrer M, Fisher M, et al. Brief report: two-year outcome of a multidrug regimen in patients who did not respond to a protease inhibitor regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002, 29:58-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782591&dopt=Abstract>
36. Zala C, Patterson P, Coll P, et al. Virological response and safety at 48 weeks of double boosted protease inhibitors with lopinavir/r plus either saquinavir or amprenavir in heavily pretreated HIV infected patients. Abstract 4492, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

9. Когда прерывать ВААРТ?

Обзор вариантов прерывистой ВААРТ

К. Хоффман

Пожалуй, ни одна другая тема не породила столь бурных споров, как перерывы в лечении ВИЧ-инфицированных. Однако при обсуждении их рисков и преимуществ очень часто оказываются смешаны совершенно разные понятия:

- плановый перерыв в лечении;
- плановая прерывистая терапия;
- передышка от лечения;
- нерегулярный прием препаратов;
- прекращение лечения.

Причины и цели перерывов в лечении могут чрезвычайно различаться. Приводя доводы в пользу или против перерывов, следует прежде всего четко себе представлять их причины:

- желание пациента;
- стремление врача улучшить соблюдаемость и поддержать больного (объявить «помилование»);
- стойкие побочные эффекты;
- иммунологические соображения;
- резервная терапия.

Очень важно понимать, что в большинстве случаев перерывы в лечении происходят без ведома врача. Уже поэтому изучать их значение необходимо, как бы мы к ним не относились. Врач, категорически отрицающий возможность перерывов в лечении, просто оторван от реальности. В данном разделе будут изложены основные и самые современные сведения о перерывах в лечении. Вся информация касается только хронической ВИЧ-инфекции (рекомендации по перерывам в других случаях см. в гл. «Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции»).

Как перерывы в лечении влияют на вирусную нагрузку и число лимфоцитов CD4?

Через несколько недель после перерыва в лечении вирусная нагрузка почти всегда возрастает, даже если несколько лет до этого она была неопределимой [Davey et al., 1999; Chun et al., 2000]. Обычно она становится определимой уже через 10–20 дней [Davey et al., 1999; Harrigan et al., 1999; Garcia et al., 1999]. В плазме концентрация вирусной РНК возрастает вдвое примерно за 1,6–2,0 дня. В других органах и тканях (например, в ЦНС) вирусная нагрузка растет так же быстро [Garcia et al., 1999; Neumann et al., 1999; Smith et al., 2001]. По-видимому, это справедливо и для спермы, и для влагалищной слизи, и поэтому больных следует предупреждать о повышении риска передачи ВИЧ. Иногда вирус репродуцируется особенно бурно сразу после перерыва в лечении [De Jong et al., 1997; Birk et al., 2001]. Всего через несколько недель вирусная нагрузка возвращается к исходному уровню, наблюдавшемуся до лечения [Hatanp et al. 2000]. Очевидно, что ВИЧ из резервуаров, в которых он пребывает в латентном

состоянии, столь стремительно размножаться не может, так что в организме должны быть другие его популяции — активные [Chun et al., 2000; Ho, 2000; Imamichi et al., 2001].

Иммунологические последствия перерывов в лечении тоже неблагоприятны. Вскоре число лимфоцитов CD4 становится таким же, каким было до лечения. По данным исследования среди 68 больных, это произошло уже через 25 недель после прекращения приема препаратов [Phillips et al., 2001]. Таким образом, с трудом отвоеванные у ВИЧ позиции сдаются довольно быстро. У разных больных число лимфоцитов CD4 сокращается с разной скоростью, иногда на 200—300 мкл⁻¹ за несколько недель. Чем быстрее этот показатель возростал на фоне ВААРТ и чем выше он стал, тем быстрее он падает при перерыве [Sabin et al., 2001; Tebas et al., 2002]. Имеет значение и возраст пациента: у пожилых вероятность тяжелых последствий для иммунной системы выше. Восполнить потерю в числе лимфоцитов CD4 быстро обычно не удастся. В проспективном контролируемом исследовании были продемонстрированы явные неблагоприятные последствия перерыва в лечении. Через 18 месяцев у больных, прерывавших лечение, число лимфоцитов CD4 было меньше, чем у тех, кто лечился непрерывно, в среднем на 120 мкл⁻¹ [Jaeger et al., 2002].

Неблагоприятные последствия: лекарственная устойчивость, ухудшение состояния

Развития лекарственной устойчивости следует ожидать во всех случаях, когда сывороточная концентрация препаратов не достаточно высока, чтобы препятствовать репликации вируса, и когда у мутантных штаммов появляются преимущества перед дикими. Следовательно, риск лекарственной устойчивости особенно велик в период выведения препаратов из организма (сывороточная концентрация препаратов падает, позволяя нарастать вирусной репликации) и при возобновлении лечения (репликация вируса продолжается, несмотря на терапевтическую сывороточную концентрацию препаратов).

В то же время единичный перерыв в лечении в некоторых случаях несет не столь высокий риск лекарственной устойчивости. Об этом свидетельствуют данные французского исследования COMET, полученные в 1999 году: во время перерыва в лечении у 10 больных лекарственная устойчивость не развилась, и после возобновления терапии вирусную нагрузку удалось без труда снизить [Neumann et al., 1999]. Тем не менее, пока нельзя с уверенностью сказать, приводят ли подобные перерывы к появлению устойчивых мутантных штаммов. Вполне вероятно, что такие штаммы в действительности появляются, но им просто требуется время, чтобы получить численное преимущество перед диким штаммом. Математические модели показывают, что, по крайней мере теоретически, этот риск достаточно велик, особенно если вирусная нагрузка за время перерыва успеет существенно возрасти [Dorman et al., 2000; Bonhoeffer et al., 2000]. Судя по результатам последних исследований, наиболее опасны повторные перерывы в лечении, после которых чаще всего наблюдается устойчивость к ННИОТ и ламивудину [Martinez-Picado et al., 2002; Metzner et al., 2002; Schweighardt et al., 2002]. Однако эти исследования не могли в полной мере оценить риск лекарственной устойчивости после перерывов в лечении, поскольку контрольная группа в них отсутствовала.

В табл. 9.1. представлен случай из практики: пациент в хорошем состоянии попросил на несколько недель прервать лечение. По-видимому, именно повторные перерывы в лечении стали причиной лекарственной устойчивости.

Таблица 9.1. Пример развития лекарственной устойчивости в результате повторных перерывов в лечении*

Дата	ВААРТ, примечания	Число лимфоцитов CD4, мкл⁻¹	Вирусная нагрузка, мл⁻¹
Июнь 1997 г.	Зидовудин + ламивудин + саквинавир	288	67 000
Октябрь 1999 г.	ВААРТ прервана, самочувствие хорошее	540	<50
Декабрь 1999 г.	Выявлен аутоиммунный тиреотоксикоз (диффузный токсический зоб)	400	63 000
Январь 2000 г.	Зидовудин + ламивудин + невирапин (+ карбимазол)	260	74 000
Февраль 2000 г.	Анемия (уровень гемоглобина 7,3 г%) ВААРТ вновь прервана	347	1500
Март 2000 г.	Ставудин + ламивудин + невирапин (+ карбимазол)		
Апрель 2000 г.	Лекарственная устойчивость: мутации K103N и M184V	360	2400

*После первого перерыва ВААРТ у больного развилось аутоиммунное заболевание щитовидной железы — диффузный токсический зоб. Было назначено лечение, в результате которого при возобновлении ВААРТ развилась тяжелая анемия, и ВААРТ вновь пришлось прервать. В итоге развилась устойчивость к ННИОТ и ламивудину.

Продemonстрированное данным примером аутоиммунное заболевание на фоне перерыва в ВААРТ ранее не было описано. Подъем вирусной нагрузки иногда сопровождается картиной ретровирусного синдрома. Его проявления напоминают острую лихорадочную фазу ВИЧ-инфекции: увеличение лимфоузлов, лихорадка, слабость и общее недомогание [Colven et al., 2000; Kilby et al., 2000; Zeller et al., 2001].

Риск СПИДа на фоне перерывов в лечении, по-видимому, остается низким. Об этом свидетельствуют данные швейцарского когортного исследования [Taffe et al., 2002]. Мы наблюдали 127 больных, прервавших лечение: через 18 месяцев риск СПИДа у них был таким же, как в контрольной группе из 252 человек [Jaeger et al., 2002]. Следует, однако, отметить, что у большинства наблюдаемых больных число лимфоцитов CD4 было достаточно высоким. Судя по всему, риск СПИДа возрастает по мере сокращения числа лимфоцитов CD4. В небольшом исследовании среди

больных с выраженным иммунодефицитом после перерыва в лечении было отмечено несколько случаев СПИД-индикаторных заболеваний [Deeks et al., 2001].

Планный перерыв в лечении по просьбе пациента, либо из-за побочных эффектов

Перерыв в лечении иногда благоприятно отражается на психологическом состоянии больного [Tuldra et al., 2001]. Многим передышка от постоянного, пожизненного лечения позволяет прийти в себя. Пожелание больного на время остановить терапию следует воспринимать всерьез. Скорее всего, большинство из тех, кто хочет перестать принимать препараты рано или поздно сделают это, и гораздо лучше перерыв в лечении запланировать!

Что можно сказать о побочных эффектах? Гиперлипидемия (повышенный уровень холестерина, триглицеридов) после перерыва достаточно быстро исчезает [Hatano et al., 2000; Jaeger et al., 2002]. Риск сердечно-сосудистых нарушений временная отмена препаратов вряд ли способна снизить.

Лактацидоз и повышение активности печеночных ферментов исчезают тоже достаточно быстро после отмены препаратов [Jaeger et al., 2002]. У многих больных вскоре нормализуется общее состояние — проходят утомляемость и слабость. Недавно одно исследование, на которое сегодня часто ссылаются, показало, что перерывы в лечении позволяют восстановиться даже ДНК митохондрий [Cote et al., 2002]. Влияют они на липодистрофию, пока не ясно. Известно, что короткие перерывы не устраняют морфологических изменений [Hatano et al., 2000]. Нельзя быть уверенным, что это произойдет и при длительном перерыве. Мы наблюдали больного, которому лечение было начато во время сероконверсии. Через полтора года у него появился бычий горб (отложение жира в области плечевого пояса), который остался и после двухлетнего перерыва в лечении.

Планный перерыв в лечении по иммунологическим соображениям

Пожалуй, нет больного, который был бы столь же знаменит, как пациент одной частной клиники Берлина. Его история стала известна несколько лет назад. Он обратился в клинику вскоре после заражения ВИЧ, когда вирусная нагрузка у него была около $80\,000\text{ мл}^{-1}$. Ему была назначена ВААРТ: диданозин, индинавир и гидроксимочевина. Очень скоро вирусная нагрузка стала неопределимой. По ряду причин после нескольких перерывов в лечении ВААРТ была прекращена. Поразительно, но даже без антиретровирусных препаратов у этого больного вирусная нагрузка оставалась неопределимой дольше четырех лет.

Вирус по-прежнему обнаруживался в лимфатических узлах, так что о полном излечении речи нет, однако иммунная система этого больного (известного как «берлинский пациент») [Liszewicz et al., 1999] оказалась способна сдерживать ВИЧ-инфекцию. Что же этому способствовало? Раннее начало лечения? Применение гидроксимочевины? Перерывы в лечении?

Все эти методы представляются перспективными, когда речь идет об острой лихорадочной фазе ВИЧ-инфекции (см. также гл. «Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции»). Однако случай берлинского пациента повлек за собой ряд попыток улучшить ВИЧ-специфический иммунный ответ с помощью перерывов в лечении даже при хронической ВИЧ-инфекции. Появилась теория «иммунизации изнутри», по которой кратковременные скачки вирусной нагрузки должны закреплять специфический иммунный ответ, ослабленный на фоне ВААРТ, подавляющей ВИЧ.

Многие иммунологи сочли данную теорию бессмысленной (ведь при других инфекциях достаточно малейшего толчка, чтобы сформировать мощный иммунный ответ), однако в 2000—2001 годах появились интригующие сообщения. Широко обсуждались результаты многочисленных мелких исследований (обычно среди 2—6 больных): после каждого следующего перерыва в лечении вирусная нагрузка возрастала все дольше (с меньшей скоростью), а показатели специфического иммунного ответа, опосредованного лимфоцитами CD4 и CD8, улучшались [Carcelain et al., 2000; Haslett et al., 2000; Garcia et al., 2001; Lori et al., 2000; Ortiz et al., 1999; Papasavvas et al., 2000; Ruiz et al., 2001].

Плановые перерывы в лечении было решено испытать в полной мере. В испанско-швейцарском исследовании SSITT [Hirschel et al., 2002; Oxenius et al., 2002] наблюдали 133 пациента, которым лечение проводили 10-недельными циклами: 8 недель — ВААРТ, 2 недели — перерыв. Через 40 недель ВААРТ отменяли окончательно. Критерием успеха лечения считали вирусную нагрузку меньше $5\,000\text{ мл}^{-1}$ через 52 недели. Этот результат был зарегистрирован у 21 из 99 больных. В то же время у 5 пациентов из 21 вирусная нагрузка стала еще выше, чем до лечения. Наконец, главное: ни у одного из 32 больных с исходной вирусной нагрузкой больше $60\,000\text{ мл}^{-1}$ она не стала меньше $5\,000\text{ мл}^{-1}$. Это первое крупное исследование среди больных с хронической ВИЧ-инфекцией ясно показало: снизить вирусологическую контрольную точку с помощью плановых перерывов в лечении удастся только у немногих больных, причем с исходно невысокой вирусной нагрузкой. Таким образом, несмотря на отдельные сообщения, улучшить ВИЧ-специфический иммунный ответ при хронической ВИЧ-инфекции вряд ли возможно. Прерывать лечение с единственной целью — повысить иммунитет — не оправдано и опасно.

Плановый перерыв в лечении при множественной лекарственной устойчивости

В большинстве случаев перерыв в лечении при множественной лекарственной устойчивости приводит к постепенному восстановлению популяции дикого штамма ВИЧ и исчезновению устойчивости. В связи с этим исследовать ее во время перерыва в лечении не стоит, поскольку уже через 2 недели мутантные штаммы не определяются [Devereux et al., 1999]. Изменение популяции вируса особенно быстро происходит при умеренном иммунодефиците. В более запущенных случаях, а также после длительного лечения оно замедлено [Miller et al., 2000; Izopet et al., 2000]. Первыми исчезают устойчивые к ИП штаммы, тогда как штаммы с устойчивостью к ННИОТ сохраняются особенно долго. По-видимому, это связано с тем, что мутация устойчивости к ННИОТ наименее вредна для самого ВИЧ [Deeks et al., 2001; Birk et al., 2001]. Во время перерыва в лечении у диких штаммов просто появляется возможность занять доминирующее положение в популяции. После возобновления лечения мутантные штаммы вновь вскоре определяются [Delaugerre et al., 2001].

Небольшим исследованием показано, что во время перерыва в лечении мутантные штаммы перестают выявляться не в период быстрого роста вирусной нагрузки, а незадолго до ее стабилизации, когда она растет медленно. Это свидетельствует о продолжающейся репродукции мутантных штаммов в первую фазу подъема вирусной нагрузки [Birk et al., 2001].

По крайней мере двумя исследованиями показано, что изменение состава популяции вируса способствует успеху резервной терапии. Во франкфуртском когортном исследовании было установлено, что именно этот фактор позволил улучшить результаты резервной терапии [Miller et al., 2000]. По данным исследования GIGHAART

[Katlama et al., 2002], у больных, которым резервную терапию назначали после перерыва, ее вирусологический успех был значительно лучше, чем в контрольной группе: в первом случае вирусная нагрузка сократилась в 12 раз (на 1,08 log), во втором — только в 2 раза (на 0,29 log).

В то же время пока не ясно, насколько стоек результат резервной терапии после перерыва в лечении. У больных с тяжелым иммунодефицитом следует учитывать возможные неблагоприятные последствия перерыва в лечении. Когда преимущества получает дикий штамм, вирусная нагрузка нарастает стремительно, а популяция Т-хелперов резко сокращается [Deeks et al., 2001]. Это служит подтверждением как различным исследованиям [Hawley-Foss et al., 2001], так и нашим наблюдениям, которые свидетельствуют, что больным с множественной лекарственной устойчивостью целесообразно проводить лечение непрерывно, хотя добиться достаточного снижения вирусной нагрузки при этом не всегда удастся (см. также раздел «Резервная терапия»).

Штаммы с множественной лекарственной устойчивостью менее агрессивны, чем дикие, по крайней мере, до некоторых пор. Поэтому при тяжелом иммунодефиците и высоком риске оппортунистических инфекций прерывать лечение нежелательно. Напротив, в таких случаях следует сделать все, чтобы как можно дольше сдерживать вирус.

Станет ли плановая прерывистая терапия тактикой будущего?

Сразу после перерыва в лечении вирусная нагрузка некоторое время остается очень низкой. Достичь уровня, наблюдавшегося до лечения, ей удается примерно через 4, а иногда и 6 недель. На фоне вялой репродукции вируса вероятность появления лекарственной устойчивости невелика [Vonhoeffler et al., 2000]. Означает ли это, что кратчайшие перерывы в лечении позволят сократить число применяемых препаратов, затраты на лечение и стойкие побочные эффекты? В проведенном Национальным институтом здоровья предварительном исследовании плановой прерывистой терапии участвовали 10 больных с хронической ВИЧ-инфекцией, числом лимфоцитов CD4 более 300 мкл^{-1} и вирусной нагрузкой меньше 50 мл^{-1} . Им была назначена достаточно надежная в отношении лекарственной устойчивости и сывороточной концентрации препаратов схема ВААРТ: ставудин + ламивудин + ритонавир + индинавир. Лечение проводили курсами по 7 дней с перерывами в 7 дней на протяжении 44 недель и дольше. Результат оказался поразительным: ни вирусная нагрузка, ни концентрация провирусной ДНК не возросли. При этом число лимфоцитов CD4 и показатели иммунного ответа не изменились. Таким образом, такие короткие перерывы в лечении для иммунной системы, по-видимому, безвредны. Кроме того, было отмечено существенное снижение уровней липопропротеидов [Dybul et al., 2001]. У некоторых больных, однако, отмечались скачки вирусной нагрузки — временные подъемы выше 100 мл^{-1} . Пока невозможно сказать, влияет ли данный метод лечения на отдаленный риск лекарственной устойчивости. Сейчас проходит его крупное рандомизированное исследование, в которое уже включено 90 больных, часть из которых будет получать прерывистую терапию, а часть — непрерывную. Если успех плановых перерывов в лечении будет доказан, антиретровирусная терапия в корне изменится. Благодаря ее применению среди больных с низкой вирусной нагрузкой, будет сэкономлено до 50% антиретровирусных препаратов.

Начатое в США исследование SMART [<http://hiv.net/link.php?id=167>] намерено испытать еще один подход к прерывистой терапии. В него планируется включить 6000

больных с числом лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹. Путем рандомизации участники будут распределены в две экспериментальные группы. В первой будет проводиться непрерывная терапия. Во второй лечение будут прерывать, когда число лимфоцитов CD4 будет превышать 350 мкл⁻¹, и возобновлять, когда оно станет меньше 250 мкл⁻¹. Набор участников в это весьма самонадеянное исследование начался в январе 2002 года. Учитывая объем выборки, первых результатов следует ждать не раньше, чем в 2004 году. Однако если в этом исследовании целесообразность нового подхода к лечению будет доказана, наши взгляды на пожизненную ВААРТ изменятся кардинально.

Прекращение лечения

После Всемирной конференции по СПИДу в Ванкувере ВААРТ назначали всем поголовно. В соответствии с современными рекомендациями, многим лечение начали слишком рано. Можно ли в таких случаях временно прекратить терапию? Судя по данным обсервационного исследования Университета Джонса Хопкинса среди 101 пациента, в большинстве случаев это допустимо. В этом исследовании 67% участников не получали никаких препаратов 74 недели. Срок, на который лечение можно прекратить, тем больше, чем выше было содержание лимфоцитов CD4 до начала ВААРТ [Parish et al., 2002]. Пример успеха данного подхода продемонстрирован в табл. 9.2.

Таблица 9.2. Пример успешного прекращения преждевременно начатой терапии: число лимфоцитов CD4 до сих пор в норме*

Дата	ВААРТ, примечания	Число лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Вирусная нагрузка, мл ⁻¹
Март 1996 г.	Ставудин + ламивудин (частые перерывы)	330	15 000
Март 1997 г.	Ставудин + ламивудин + саквинавир (редкие перерывы)	300	<500
Август 1999 г.	Длительный перерыв в лечении (9 недель)	380	<50
Ноябрь 1999 г.	Диданозин + ламивудин + невирапин	491	110
Сентябрь 2000 г.	Прекращение лечения	438	<50
Февраль 2001 г.	ВААРТ не проводится	390	250
Июль 2002 г.	ВААРТ не проводится	397	1 900
Октябрь 2002 г.	ВААРТ не проводится	268	800

*Удивляет снижение вирусологической контрольной точки в последние годы. Способствуют ли этому перерывы в лечении?

Примечание. Чтобы исключить ошибку, вирусную нагрузку определяли разными методами. Доля лимфоцитов CD4 все время остается в пределах 13–15%.

О преимуществах и недостатках перерывов в лечении у таких пациентов пока ничего не известно. Соответственно, решение о прекращении или продолжении терапии следует принимать строго индивидуально.

Практические советы по плановым перерывам в лечении

- Не склоняйте больных прерывать лечение — оправданность данного шага до сих пор четко не определена!
- Если с ВААРТ проблем не возникает, лечение прерывать не следует. Перерывы в лечении больных с хронической ВИЧ-инфекцией по иммунологическим соображениям не обоснованы.
- Желания пациента следует уважать. Расскажите ему о возможных последствиях перерыва в лечении — клинических (ретровирусный синдром), иммунологических (сокращение числа лимфоцитов CD4), вирусологических (развитие лекарственной устойчивости).
- Обязательно предупредите больного о повышенном риске передачи ВИЧ во время перерыва в лечении. Даже в случаях, когда вирусная нагрузка длительно оставалась неопределимой, без ВААРТ через 4—6 недель она вернется к исходному уровню.
- Во время перерыва в лечении определять число лимфоцитов CD4 и вирусную нагрузку следует хотя бы раз в месяц.
- Риск лекарственной устойчивости, возможно, выше при наличии в схеме ННИОТ (выбирайте наиболее надежные схемы терапии и помните о периоде полужизни — отменяйте ННИОТ по возможности раньше на день—два).
- Не прерывайте лечение больных с тяжелым иммунодефицитом — положительное влияние перерывов на результат резервной терапии не доказано.
- Проводить исследования на лекарственную устойчивость во время перерыва в лечении бессмысленно — определится только дикий штамм вируса!

Литература

1. Birk M, Svedhem V, Sonnerborg A. Kinetics of HIV-1 RNA and resistance-associated mutations after cessation of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 2001, 15: 1359-68. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504957>
2. Bonhoeffer S, Rembiszewski M, Ortiz GM, Nixon DF. Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 14:2313-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=11089619>
3. Chun TW, Davey RT Jr, Engel D, Lane HC, Fauci AS. Re-emergence of HIV after stopping therapy. *Nature* 1999, 401:874-5.
4. Chun TW, Davey RT Jr, Ostrowski M, et al. Relationship between preexisting viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of HAART. *Nat Med* 2000, 6:757-761. <http://amedeo.com/lit.php?id=10888923>
5. Colven R, Harrington RD, Spach DH, Cohen CJ, Hooton TM. Retroviral rebound syndrome after cessation of suppressive ART in three patients with chronic HIV infection. *Ann Intern Med* 2000, 133: 430-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975960>

6. Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002, 346:811-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=11893792>
7. Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of HAART in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, 96:15109-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=10611346>
8. De Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, et al. Transient overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment: role of target cell availability. *AIDS* 1997, 11:F79-84 <http://amedeo.com/lit.php?id=9302437>
9. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001, 344: 472-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11172188>
10. Delaugerre C, Valantin MA, Mouroux M, et al. Re-occurrence of HIV-1 drug mutations after treatment re-initiation following interruption in patients with multiple treatment failure. *AIDS* 2001, 15: 2189-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=11684940>
11. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999, 13: F123-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10630517>
12. Dorman KS, Kaplan AH, Lange K, Sinsheimer JS. Mutation takes no vacation: can structured treatment interruptions increase the risk of drug-resistant HIV-1? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25: 398-402. <http://amedeo.com/lit.php?id=11141239>
13. Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001, 98: 15161-6. Original-Artikel: <http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/26/15161>
14. Garcia F, Plana M, Ortiz GM, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001, 15: F29-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416735>
15. Garcia F, Plana M, Vidal C, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13: F79-86 <http://amedeo.com/lit.php?id=10449278>
16. Harrigan PR, Whaley M, Montaner JS. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: F59-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=10371167>
17. Haslett PA, Nixon DF, Shen Z, et al. Strong HIV-specific CD4+ T cell responses in a cohort of chronically infected patients are associated with interruptions in anti-HIV chemotherapy. *J Infect Dis* 2000, 181: 1264-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=10751137>
18. Hatano H, Miller KD, Yoder CP, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of HAART. *AIDS* 2000, 14: 1935-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997397>
19. Hatano H, Vogel S, Yoder C, et al. Pre-HAART HIV burden approximates post-HAART viral levels following interruption of therapy in patients with sustained viral suppression. *AIDS* 2000, 14: 1357-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=10930150>
20. Hawley-Foss N, Mbisa G, Lum JJ, et al. Effect of cessation of HAART during a discordant response: implications for scheduled therapeutic interruptions. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 344-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11438900>
21. Hirschel B, Fagaard C, Oxenius A, et al. SSITT: a prospective trial of treatment interruption in HIV infection. Abstract 528, 9th CROI 2002, Seattle, USA
22. Ho DD, Zhang L. HIV-1 rebound after antiretroviral therapy. *Nat Med* 2000, 6:736-737. <http://amedeo.com/lit.php?id=11919491>

23. Imamichi H, Crandall KA, Natarajan V, et al. HIV type 1 quasi species that rebound after discontinuation of HAART are similar to the viral quasi species present before initiation of therapy. *J Infect Dis* 2001, 183: 36-50.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11106537>
24. Izopet J, Massip P, Souryis C, et al. Shift in HIV resistance genotype after treatment interruption and short-term antiviral effect following a new salvage regimen. *AIDS* 2000, 14: 2247-55.
25. Jaeger H, Wolf E, Hoffmann C, et al. CD4 disadvantage and improved blood lipids in a large controlled 18-month trial of treatment interruptions (TIs). Abstract WePeB5880, XIV International AIDS conference 2002, Barcelona, Spain.
26. Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, et al. Benefits of treatment interruption in patients with multiple therapy failures, CD4 cells <200 /mm³ and HIV RNA >50 000 cp/ml (GIGHAART ANRS 097). Abstract 5887, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
27. Kilby JM, Goepfert PA, Miller AP, et al. Recurrence of the acute HIV syndrome after interruption of ART in a patient with chronic HIV infection: A case report. *Ann Intern Med* 2000, 133: 435-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975961>
28. Lisziewicz J, Rosenberg E; Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340:1683-4.
29. Lori F, Lewis MG, Xu J, et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science* 2000, 290:1591-3.
30. Lori F, Lisziewicz J. Structured treatment interruptions for the management of HIV infection. *JAMA* 2001, 286: 2981-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11743839>
31. Lori F, Maserati R, Folli A, et al. Structured treatment interruptions to control HIV-1 infection. *Lancet* 2000, 355: 287-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10675080>
32. Martinez-Picado J, Morales-Lopetegui K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS* 2002, 16:895-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11919491>
33. Metzner KJ, Bonhoeffer S, Fischer M, et al. Detection of minor populations of drug-resistant viruses in patients undergoing structured treatment interruptions. *Antiviral Therapy* 2000, 7(suppl 1): S73
34. Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000, 14: 2857-67 <http://amedeo.com/lit.php?id=11153667>
35. Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, et al. HIV-1 rebound during interruption of HAART has no deleterious effect on reinitiated treatment. *AIDS* 1999, 13: 677-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397562>
36. Ortiz GM, Nixon DF, Trkola A, et al. HIV-1-specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of HAART. *J Clin Invest* 1999, 140, R: 13-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=10491418>
37. Oxenius A, Price DA, Gunthard HF, et al. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99:13747-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370434>
38. Pappasavvas E, Ortiz GM, Gross R, et al. Enhancement of HIV type 1-specific CD4 and CD8 T cell responses in chronically infected persons after temporary treatment interruption. *J Infect Dis* 2000, 182:766-775. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950770>
39. Parish MA, Tarwater P, Lu M, Raines C, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to HAART. Abstract 1439, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
40. Phillips A, Youle M, Tyrer M, et al. CD4 count changes in people interrupting HAART therapy after a CD4 count increase. Abstract 361, 8th CROI 2001, Chicago, USA. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/361.htm>

41. Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, et al. HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 15: F19-27. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416734>
42. Sabin A, Phillips A, Fusco J, et al. The effect of treatment interruption in pts. with virologic failure: results from a multi-cohort collaborative study. Abstract 365, 8th CROI 2001, Chicago, USA.. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/365.htm>.
43. Schweighardt B, Ortiz GM, Grant RM, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 variants in patients undergoing structured treatment interruptions. *AIDS* 2002, 16:2342-2344.
44. Taffe P, Rickenbach M, Hirschel B, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. *AIDS* 2002, 16: 747-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964531>
45. Tebas P, Henry K, Mondy K, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in HIV-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. *J Infect Dis* 2002, 186:851-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12198623>
46. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Psychological impact of structured treatment interruptions in patients with prolonged undetectable HIV-1 viral loads. *AIDS* 2001, 15: 1904-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579263>
47. Zeller V, Charlois C, Duvivier C, et al. Pseudo-primary infection syndrome following discontinuation of antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2001, 6: 191-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=11808754>.

10. Наблюдение

К. Хоффман

Какие показатели следует регулярно определять при ВИЧ-инфекции? Каких результатов следует ожидать? Этот раздел посвящен исследованиям вирусной нагрузки и числа лимфоцитов CD4, регулярным осмотрам и определению сывороточной концентрации препаратов. Тесты на лекарственную устойчивость рассматриваются в отдельной главе («Исследование устойчивости ВИЧ»).

Вирусная нагрузка

Вирусная нагрузка показывает, сколько ВИЧ содержится в крови. Наряду с числом лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка стала важнейшим косвенным показателем активности ВИЧ-инфекции [Hughes et al., 1997; Mellors et al., 1997; Lyles et al., 2000; Ghani et al., 2001], который позволяет судить как о необходимости антиретровирусной терапии, так и о ее успехе. Раньше с этой целью использовали и другие косвенные показатели — р24, неоптерин или 2-микроглобулин. Сегодня эти методы устарели. Пробы на вирусную нагрузку определяют концентрацию вирусной РНК (генетического материала ВИЧ), которая в точности соответствует концентрации самого вируса. Единицей измерения служит число копий вирусной РНК в 1 мл (мл^{-1}). Изменение вирусной нагрузки (а иногда и абсолютное число копий вирусной РНК в 1 мл) обозначают как $N \log$, где N — это степень, в которую возводится 10.

Вирусная нагрузка, мл^{-1}	\log_{10}
10	1,0
50	1,7
100	2,0
500	2,7
1000	3,0
10 000	4,0
50 000	4,7
100 000	5,0
1 000 000	6,0

Интерпретация

Чем больше вирусная нагрузка, тем выше риск сокращения числа лимфоцитов CD4 и, следовательно, прогрессирования ВИЧ-инфекции и возникновения СПИД-индикаторных заболеваний [Mellors et al., 1997; Lyles et al., 2000]. Вирусная нагрузка свыше 100 000 мл^{-1} считается высокой, а ниже 10 000 мл^{-1} — низкой. Эти значения не абсолютны и представляют собой лишь ориентиры.

На состояние иммунной системы вирусная нагрузка влияет по-разному. У одних больных число лимфоцитов CD4 достаточно долго не меняется, несмотря на высокую вирусную нагрузку, тогда как у других оно быстро сокращается даже при относительно небольшой вирусной нагрузке. По-видимому, вирусная нагрузка у

женщин в целом ниже, чем у мужчин. По данным метаанализа, различие между мужчинами и женщинами составило 41% или 0,23 log (95% доверительный интервал 0,16—0,31 log) [Napravnik et al., 2002]. Причины этих различий непонятны. Должны ли они учитываться при определении показаний к лечению, до сих пор не решено.

Методы исследования

Сегодня существует три метода определения вирусной нагрузки: транскрипционная полимеразная цепная реакция (ПЦР); метод разветвленной ДНК; метод программного НК-анализа (NASBA). Они различаются как порогом чувствительности, так и ее диапазоном, в пределах которого данные надежны и воспроизводимы (табл. 10.1). Чтобы определить вирусную нагрузку любым из этих методов, имеющееся число копий вирусной РНК необходимо увеличить — амплифицировать. При ПЦР и амплификации нуклеиновых кислот вирусная РНК проходит несколько этапов ферментативного расщепления, а затем осуществляется амплификация. Метод разветвленной ДНК не требует предварительно расщеплять вирусную РНК, при нем после соединения молекулы разветвленной ДНК с участками вирусной РНК происходит амплификация биологического сигнала.

Вариабельность результатов в пределах каждого из трех методов невелика, так что их данные можно считать воспроизводимыми. В то же время при интерпретации результатов следует учитывать различия между методами. Различия менее 0,3—0,5 log считаются незначительными. Так, сокращение вирусной нагрузки с 4,3 log до 3,9 log (на 0,4 log, то есть в 2,5 раза — примерно с 20 000 до 8 000 копий вирусной РНК в 1 мл) не всегда говорит о том, что она действительно сократилась. То же самое относится и к повышению показателя. Таким образом, часто ни о чем не говорят изменения вирусной нагрузки в целых 3 раза! Это очень важно объяснить пациентам, чтобы избавить их от необоснованных огорчений или радости после знакомства с результатами анализов.

Таблица 10.1. Методы определения вирусной нагрузки*

Компания	Roche/Abbott	Bayer/Chiron	Organon
Метод	ПЦР	Метод разветвленной ДНК	Nuclisens, количественная проба на ВИЧ-1
Диапазон чувствительности	400—750 000 мл ⁻¹ сверхчувствительный: 50—75 000 мл ⁻¹	100 000—500 000 мл ⁻¹	40—10 000 000 мл ⁻¹
Сопоставимость	Результат примерно в 2 раза больше, чем результат, полученные методом разветвленной ДНК (диагностические наборы 2,0 и 3,0)	Результат примерно в 2 раза меньше, чем результат ПЦР (диагностические наборы 2,0 и 3,0)	Результат примерно соответствует результатам ПЦР
Преимущества метода	Частота ложноположительных результатов меньше, чем в методе разветвленной ДНК	Одинаково чувствителен ко всем подтипам ВИЧ (A—G), относительно прост в исполнении	Одинаково чувствителен ко всем подтипам ВИЧ (A—G), большой диапазон чувствительности

*На каждом бланке с результатом исследования должны быть указаны сведения для врача: метод исследования (и название диагностического набора), порог и диапазон чувствительности

Между тремя методами определения вирусной нагрузки существуют значительные различия [Coste et al., 1996], так что пользоваться то одним методом, то другим нежелательно. Обычно данные, полученные методом разветвленной ДНК, в 2 раза меньше, чем результаты ПЦР. Кроме того, методы отличаются чувствительностью к разным подтипам вируса [Parekh et al., 1999]. Особенно внимательным следует быть при обследовании пациентов из Африки и Азии, где часто встречается ВИЧ не подтипа В — у них часто при первом обращении вирусная нагрузка оказывается необъяснимо низкой. В таких случаях сменить метод исследования как раз необходимо. Новые диагностические наборы с усовершенствованными праймерами, вероятно, более чувствительны к редким подтипам ВИЧ. Каждый метод исследования обладает диапазоном чувствительности, результаты за пределами которого не вполне надежны. ПЦР существует в двух вариантах — обычном и сверхчувствительном. У сверхчувствительной ПЦР верхняя граница диапазона чувствительности — 75 000 мл⁻¹, так что этот метод применим только в случаях, когда ожидается выявить низкую вирусную нагрузку.

Важно следовать правилу: всегда использовать один метод в одной и той же лаборатории! Лаборатория должна иметь опыт в проведении этих исследований и постоянно проводить их в достаточном количестве. Анализ должен быть проведен как можно скорее после забора крови. Кроме того, в лаборатории должны правильно

собирать и переправлять центрифугированную плазму (все эти тонкости следует выяснить непосредственно в лаборатории прежде всего).

Факторы, влияющие на показатель

На величину вирусной нагрузки влияют не только особенности метода, но и множество других факторов. В частности, она меняется после вакцинации и на фоне сопутствующих инфекций. При острой оппортунистической инфекции вирусная нагрузка особенно высока. По данным одного исследования, активный туберкулез способен повысить вирусную нагрузку в 50—160 раз [Goletti et al., 1996]. В такое время определять ее нет смысла. После введения вакцины — против гриппа [O'Brien et al., 1995] или пневмококковой [Farber et al., 1996] — наблюдается преходящее повышение вирусной нагрузки [Kolber et al., 2002]. Наиболее высока она через 1—3 недели после вакцинации, поэтому контрольное исследование необходимо назначать не раньше, чем через 4 недели.

Динамика на фоне ВААРТ

Определение вирусной нагрузки, введенное в практику в 1996—1997 годах, полностью изменило подходы к лечению ВИЧ-инфекции. Передовые исследования группы под руководством Дэвида Хо (David Ho) показали, как развивается ВИЧ-инфекция *in vivo* [Ho et al., 1995, Perelson et al., 1996]. Изменение вирусной нагрузки на фоне антиретровирусной терапии чутко реагирует на репродукцию и элиминацию вируса в организме. Уже через две недели после начала ВААРТ концентрация ВИЧ-1 в плазме сокращается на 99% [Perelson et al., 1997]. Сокращение вирусной нагрузки происходит в два этапа: в первые 3—6 оно происходит чрезвычайно стремительно, а затем замедляется и дальше происходит очень постепенно [Wu et al., 1999].

Чем выше была вирусная нагрузка перед началом терапии, тем больше времени требуется, чтобы она стала неопределимой. По данным одного исследования, вирусная нагрузка 1000 мл^{-1} становится неопределимой через 15 дней, а $1000\ 000 \text{ мл}^{-1}$ — через 113 дней [Rizzardì et al. 2000]. График на рис. 10.1 демонстрирует типичную двухэтапную динамику сокращения исходно высокой (в данном случае почти $4\ 000\ 000 \text{ мл}^{-1}$) вирусной нагрузки.

Множество исследований пытались установить, можно ли прогнозировать успех лечения в самом его начале [Demeter et al., 2001; Kitchen et al., 2001; Lepri et al., 2001; Thiabut et al., 2000]. По данным исследования среди 124 пациентов, при снижении вирусной нагрузки менее чем на $0,72 \text{ log}$ за первую неделю терапии вероятность неудачи лечения составляет более 99% [Polis et al., 2001]. Однако клинического значения это предположение не имеет, и, по нашему опыту, определять вирусную нагрузку в первые две недели после начала лечения бессмысленно.

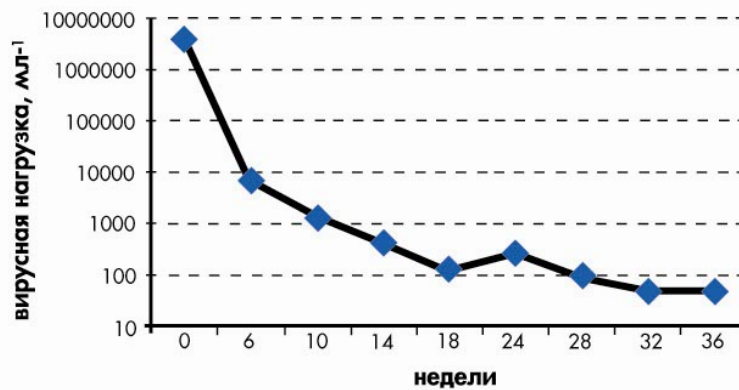


Рисунок 1. Характерная двухэтапная динамика вирусной нагрузки на фоне ВААРТ. Исходная вирусная нагрузка была чрезвычайно высокой и составила меньше 50 лг⁻¹ только через 32 недели терапии. Временный подъем вирусной нагрузки на 24 неделе, возможно, обусловлен методологически. Больной находился на одной и той же схеме ВААРТ.

Первые месяцы мы определяем вирусную нагрузку раз в 4 недели до тех пор, пока она не станет неопределимой, то есть пока не будет достигнута главная цель терапии. Затем исследование достаточно повторять раз в три месяца. При повторном повышении вирусной нагрузки исследования снова необходимо проводить чаще. Через месяц после начала ВААРТ вирусная нагрузка должна стать меньше 5 000 лг⁻¹. Если этого не произошло, высока вероятность вирусологической неудачи лечения [Maggiolo et al., 2000].

Практические советы по оценке вирусной нагрузки

- По возможности используйте всегда один и тот же метод исследования.
- Старайтесь пользоваться услугами одной и той же надежной лаборатории.
- Помните о допустимых колебаниях показателя (до 0,5 log) и расскажите о них больному!
- Назначив новую схему ВААРТ, определяйте вирусную нагрузку раз в 4 недели, пока она не сократится до неопределимой (менее 50 лг⁻¹).
- Если ВААРТ успешна, в последующем определяйте вирусную нагрузку реже — раз в 3 месяца.
- Если больной не получает ВААРТ, вирусную нагрузку достаточно определять раз в 3 месяца.
- Не проводите исследование вскоре после вакцинации или на фоне сопутствующей инфекции.
- Неправдоподобный результат исследования необходимо проверить через 2—4 недели. Помните о разной чувствительности методов к разным подтипам ВИЧ (возможно, стоит сменить метод исследования).

(см. также раздел «Цели и принципы лечения»)

Определять вирусную нагрузку не в крови и плазме, а в других биологических жидкостях (спинномозговой жидкости, влагалищном отделяемом, сперме) тоже можно — результаты вполне надежны. Тем не менее, такие исследования чаще проводят в научных целях, а на практике используют редко.

Число лимфоцитов CD4

Лимфоциты CD4 — это Т-лимфоциты, на поверхности которых экспрессируется рецептор CD4. Эту субпопуляцию Т-лимфоцитов называют также Т-хелперами. Наравне с вирусной нагрузкой число лимфоцитов CD4 служит важнейшим косвенным показателем тяжести ВИЧ-инфекции. Прежде всего, его используют для оценки степени иммунодефицита и риска СПИДа. У каждого ВИЧ-инфицированного число лимфоцитов CD4 следует определять хотя бы раз в полгода! В качестве основных ориентиров приняты следующие значения данного показателя: число лимфоцитов CD4 больше 400—500 мкл^{-1} указывает на низкую вероятность СПИД-индикаторных заболеваний, а меньше 200 мкл^{-1} — на тяжелый иммунодефицит и высокий риск СПИД-индикаторных заболеваний. Этот риск тем выше, чем дольше сохраняется выраженный иммунодефицит.

При определении числа лимфоцитов CD4 (обычно методом проточной цитофлуориметрии) важно соблюдать ряд правил. Проба крови должна быть обработана не позднее, чем через 18 часов после ее забора. В зависимости от лаборатории, нижней границей нормы считается число лимфоцитов CD4 400—500 мкл^{-1} . Исследование необходимо проводить всегда в одной и той же (надежной) лаборатории. Чем больше показатель, тем выше его вариабельность. Достаточно часто он колеблется на 50—100 мкл^{-1} . По данным одного исследования, 95% доверительный интервал для числа лимфоцитов CD4 500 мкл^{-1} составил 297—841 мкл^{-1} , а для 200 мкл^{-1} — 118—337 мкл^{-1} [Hoover, 1993].

Подтверждать результат исследования требуется, только если он резко отличается от ожидаемого. Пока вирусная нагрузка остается неопределимой, даже значительное сокращение числа лимфоцитов CD4 тревоги вызывать не должно. В таких случаях следует ориентироваться на относительные показатели: долю лимфоцитов CD4 и отношение лимфоцитов CD4/CD8. Относительные показатели обычно не подвержены резким колебаниям и более надежны. Обычно при числе лимфоцитов CD4 более 500 мкл^{-1} их доля превышает 29%, а менее 200 мкл^{-1} — менее 14%. Лаборатории могут устанавливать собственные нормы для относительных показателей.

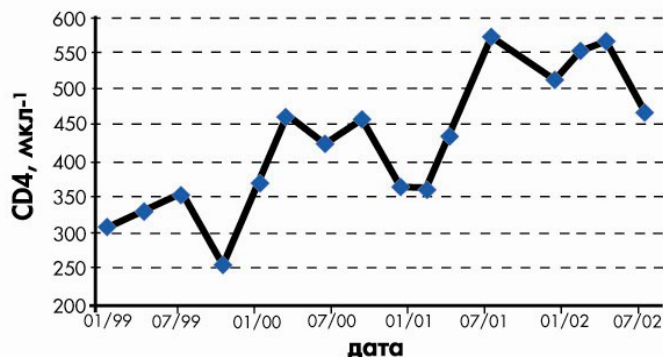


Рисунок 2. Клинический случай: динамика числа лимфоцитов CD4 в течение 4 лет на фоне постоянной вирусной нагрузки менее 50 мл^{-1} и неизменной схемы ВААРТ.

Иногда врач забывает, что для больных результаты анализов имеют колоссальное значение. Зная, что они будут обсуждаться при встрече с врачом, больные нередко волнуются больше, чем перед экзаменами. Выбрав неверный тон при сообщении отрицательных данных, можно спровоцировать реактивную депрессию. Именно поэтому всем больным с самого начала важно рассказать, что подобные изменения бывают обусловлены физиологически или методологически. Если данные оказываются неожиданно хорошими, следует приложить все усилия, чтобы не слишком обнадеживать больного. Это убережет врача от последующих ненужных объяснений и потерь времени, а пациента — от неоправданных надежд и разочарований. На наш взгляд, сообщать больным результаты исследований должен только врач и только с опытом ведения ВИЧ-инфицированных.

Мы считаем, что после нормализации числа лимфоцитов CD4 контрольные исследования достаточно проводить раз в полгода.

Факторы, влияющие на показатель

Число лимфоцитов CD4 зависит не только от метода, которым его определяют, но и от некоторых других факторов. К ним относятся сопутствующая инфекция, лейкопения любой этиологии, прием глюкокортикоидов и иммунодепрессантов. Способны сократить показатель высокие физические нагрузки, хирургические вмешательства и беременность. Наконец, число лимфоцитов CD4 подвержено суточным колебаниям: их меньше всего в полдень, а больше всего — примерно в 8 часов вечера [Malone et al., 1990]. Психологические перегрузки мало влияют на этот показатель, хотя больные часто настаивают на обратном.

Динамика на фоне ВААРТ

После начала ВААРТ рост числа лимфоцитов CD4, как и сокращение вирусной нагрузки, происходит в два этапа [Renaud et al., 1999, Le Moing et al., 2002]: быстро в первые 3—4 месяца и гораздо медленнее позже. В исследовании среди почти 1000 пациентов в первые 3 месяца терапии число лимфоцитов CD4 увеличивалось на 21 мкл⁻¹ в месяц, а в последующие 21 месяц — только на 5,5 мкл⁻¹ в месяц [Le Moing et al., 2002]. Первоначальный быстрый рост показателя, по-видимому, обусловлен перераспределением лимфоцитов, а последующий медленный — появлением новых девственных Т-лимфоцитов [Pakker et al., 1998]. Кроме того, в этот период, вероятно, подавлен апоптоз [Roger et al., 2002].

Восстановление иммунной системы на фоне ВААРТ зависит также от некоторых других факторов. Наиболее важный из них — вирусная нагрузка: чем она ниже, тем лучше восстанавливается иммунная система [Le Moing et al., 2002]. Кроме того, чем выше исходное число лимфоцитов CD4, тем заметнее его рост [Kaufmann et al., 2000]. Наконец, для выраженности отдаленного эффекта терапии большое значение имеет количество девственных Т-лимфоцитов в ее начале [Notermans et al., 1999].

Существенную роль играет возраст. Чем крупнее тимус и чем активнее в нем происходит кроветворение, тем вероятнее выраженное увеличение числа лимфоцитов CD4 [Kolte et al., 2002]. Из-за возрастной дегенерации тимуса у пожилых число лимфоцитов CD4 восстанавливается в меньшей степени, чем у молодых [Viard et al., 2001]. Тем не менее, мы наблюдали 20-летних, у которых число лимфоцитов CD4 так и не нормализовалось, и 60-летних, у которых оно восстанавливалось прекрасно.

Для изучения состояния и функциональных возможностей иммунной системы определяют не только число лимфоцитов CD4, но и другие показатели, в частности,

показатели специфического иммунного ответа [Gorochov et al., 1998, Lederman, 2001, Lange et al., 2002]. Таким показателям посвящен недавно опубликованный подробный обзор [Telenti 2002]. Использовать их в обычной практике не обязательно.

Практические советы по оценке числа лимфоцитов CD4

- Всегда полагайтесь на одну и ту же надежную лабораторию (как и при наблюдении за вирусной нагрузкой).
- Чем больше число лимфоцитов CD4, тем оно изменчивее (помните, что на него влияет множество факторов). В таких случаях ориентируйтесь на долю лимфоцитов CD4 и отношение CD4/CD8!
- Если показатель действительно сократился, не спешите расстраивать больного — при достаточно сниженной вирусной нагрузке отрицательная динамика обычно не связана с ВИЧ-инфекцией. Подтверждать следует только крайне невероятный результат исследования.
- При неопределимой вирусной нагрузке исследовать число лимфоцитов CD4 достаточно раз в 3 месяца.
- Обсуждать с больным результаты определения вирусной нагрузки и числа лимфоцитов CD4 должен только врач.

Какие еще показатели необходимо контролировать?

Ведение ВИЧ-инфицированных требует определять не только число лимфоцитов CD4 и вирусную нагрузку. Ниже будут даны рекомендации по наблюдению за больными, у которых после нескольких месяцев терапии по устоявшейся схеме или в отсутствие ВААРТ симптомы ВИЧ-инфекции отсутствуют, а упомянутые выше показатели в норме. Безусловно, вскоре после начала или изменения схемы терапии, равно как и при появлении симптомов, контроль основных показателей следует осуществлять чаще. В зависимости от имеющихся у больного нарушений, необходимо назначать дополнительные исследования. Полное физикальное исследование должно быть регулярным. Именно оно часто позволяет выявить саркому Капоши и грибковые поражения (кандидозный стоматит!). Чем меньше число лимфоцитов CD4, тем чаще требуется проводить регулярные исследования.

У больных с числом лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл^{-1} важно не пропустить цитомегаловирусный ретинит. С этой целью мы обычно назначаем офтальмоскопию раз в 3—6 месяцев. Необходимо, чтобы это исследование проводил опытный офтальмолог. Чем больше число лимфоцитов CD4, тем реже нужна офтальмоскопия. Рекомендуется также регулярно проводить гинекологическое обследование с цитологическим исследованием мазка с шейки матки (по Папаниколау). С рекомендациями по ведению ВИЧ-инфицированных для Европы можно ознакомиться на сайте: <http://hiv.net/link.php?id=185>. Правда, официальные рекомендации могут быть истолкованы по-разному.

Опираясь на собственный опыт, мы считаем, что рентгенологическое исследование, УЗИ, повторные серологические пробы и определение уровня лактата следует проводить только по показаниям. Больных с нормальным состоянием иммунной системы часто лучше просто оставить в покое!

Ежегодная ЭКГ, на наш взгляд, требуется только при повышенном риске сердечно-сосудистых расстройств. Туберкулиновую пробу (пробу Манту с 5 ед. очищенного туберкулина) следует проводить, если при первом обследовании она была отрицательной.

Таблица 10.2. Минимальный объем ежегодного обследования при бессимптомной ВИЧ-инфекции

	Больной получает ВААРТ	Больной не получает лечения
Общий анализ крови, ЛДГ, АлАТ, АсАТ, креатинин, билирубин, ЩФ, липаза, γ -ГТ, глюкоза	4–6 раз в год	2–4 раза в год
Вирусная нагрузка	4 раза в год	2–4 раза в год
Число лимфоцитов CD4	2–4 раза в год	2–4 раза в год
Липидный профиль	1–2 раза в год	1 раз в год
Физикальное исследование	2–4 раза в год	1–2 раза в год
Гинекологическое исследование	1 раз в год	1 раз в год
Офтальмоскопия при числе лимфоцитов CD4 <200 мкл ⁻¹	2–4 раза в год	4 раза в год (начать ВААРТ!)

Контроль за сывороточной концентрацией препаратов

Сывороточная концентрация любого антиретровирусного препарата может существенно меняться по разным причинам (в частности, из-за нарушения режима терапии, изменения метаболизма или всасывания) Однако только при достаточной сывороточной концентрации препаратов достигим вирусологический успех терапии [Acosta et al., 2000]. По данным исследования VIRADAPT, на успех терапии ИП больше влияла их сывороточная концентрация, а не данные о наличии мутаций устойчивости к ним [Durant et al., 2000]. Важность достижения терапевтической сывороточной концентрации доказана также для ННИОТ [Marzolini et al., 2001; Veldkamp et al., 2001].

С другой стороны, чрезмерная сывороточная концентрация препаратов приводит к увеличению частоты побочных эффектов. Установлено, что в высокой сывороточной концентрации индинавир чаще вызывает нарушения функции почек [Dielemann et al., 1999], ритонавир — желудочно-кишечные расстройства [Gatti et al. 1999], невирапин — печеночные нарушения [Gonzalez et al., 2002], а ифавиренц — расстройства ЦНС [Marzolini et al., 2001]. По нашим наблюдениям, сыпь на фоне приема невирапина тоже возникает при повышении его сывороточной концентрации.

Следовательно, контроль сывороточной концентрации препаратов является важной частью наблюдения за лечением. Наиболее полные обзоры по этой теме можно найти в следующих источниках: Back et al., 2002 и Burger et al., 2002. Учитывая усложнение схем антиретровирусной терапии, в будущем возрастет значение контроля сывороточных концентраций ИП и ННИОТ.

Широкому использованию подобных исследований мешает ряд проблем. В частности, определять сывороточную концентрацию НИОТ бессмысленно, поскольку они превращаются в активные метаболиты только внутри клеток. Таким образом, при безуспешности терапии удастся определить сывороточные концентрации не всех препаратов, включенных в схему лечения, а только ИП и ННИОТ. Эти исследования сложны не только из-за наличия штаммов ВИЧ с разной степенью лекарственной устойчивости, разных подавляющих концентраций препаратов, разной способности препаратов связываться с белками, а также зависимости концентрации препаратов от времени. Дополнительные трудности возникают из-за особенностей проб, а также отсутствия четких норм. Так что контроль за сывороточной концентрацией препаратов связан с множеством неопределенностей. Пока клиническое значение контроля за сывороточной концентрацией препаратов не будет показано рандомизированными исследованиями, его проведение и трактовку его результатов следует оставить в ведении специализированных центров.

Определять сывороточную концентрацию препаратов рекомендуется в следующих случаях:

- больной принимает сложную комбинацию антиретровирусных препаратов, а также другие лекарственные средства, способные вступить в лекарственные взаимодействия;
- неэффективность препарата или комбинации препаратов;
- подозрение на нарушенное всасывание;
- признаки токсического действия лекарственных средств;
- выраженные нарушения функции печени.

Литература

1. Acosta EP, Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Pharmacodynamics of HIV type 1 protease inhibitors. Clin Infect Dis 2000, Suppl 2:S151-9.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10860900>
2. Back D, Gatti G, Fletcher C, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. AIDS 2002, Suppl 1:S5-37. Review.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12035820>
3. Burger DM, Aarnoutse RE, Hugen PW. Pros and cons of therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. Curr Opin Infect Dis 2002, 15:17-22.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11964901>

4. Coste J, Montes B, Reynes J, et al. Comparative evaluation of three assays for the quantitation of HIV type 1 RNA in plasma. *J Med Virol* 1996, 50:293-302. <http://amedeo.com/lit.php?id=8950685>.
5. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. ACTG Protocol 320. *Ann Intern Med* 2001, 135: 954-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=11730396>
6. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999, 13:473-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10197375>
7. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000, 14:1333-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10930147>
8. Farber CM, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in HIV type 1 infection. *N Engl J Med* 1996, 335:817; discussion 818-9.
9. Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, et al. The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring. *AIDS* 1999, 13:2083-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546861>
10. Ghani AC, de Wolf F, Ferguson NM, et al. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 226-31.. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11694828>
11. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996, 157:1271-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8757635>
12. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002, 16:290-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807315>
13. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. *Nat Med* 1998, 4: 215-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=9461196>
14. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995, 373:123-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=7816094>
15. Hoover DR. Would confirmatory retesting of CD4+ cells to verify AIDS status be too expensive? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993, 6:537-9.
16. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med* 1997; 126: 929-38.. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9182469>
17. Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14: 959-69. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853977>
18. Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to HAART predicts long-term clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 466-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462181>
19. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002, 16: 537-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872996>
20. Kolte L, Dreves AM, Ersboll AK, et al. Association between larger thymic size and higher thymic output in HIV-infected patients receiving HAART. *J Infect Dis* 2002, 185:1578-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12023763>

21. Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of HAART on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. *Clin Immunol* 2002, 102:154-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11846457>
22. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor- containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002, 185: 471-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865399>
23. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS* 2001, Suppl 2:S11-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11424971>
24. Lepri AC, Miller V, Phillips AN, et al. The virological response to HAART over the first 24 weeks of therapy according to the pre-therapy viral load and the weeks 4-8 viral load. *AIDS* 2001, 15: 47-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192867>
25. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000, 181:872-880. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720507>
26. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25:36-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=11064502>
27. Malone JL, Simms TE, Gray GC, et al. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from HIV type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990, 3:144-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=1967309>
28. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1- infected patients. *AIDS* 2001, 15: 71-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192870>
29. Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997, 126:946-954. <http://amedeo.com/lit.php?id=9182471>
30. Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31:11-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352145>
31. Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent ART in previously untreated HIV type 1-infected adults. *J Infect Dis* 1999, 180: 1050-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10479130>
32. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995, 86:1082-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7620162>
33. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998, 4: 208-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=9461195>
34. Parekh B, Phillips S, Granade TC, et al. Impact of HIV type 1 subtype variation on viral RNA quantitation. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, 15:133-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=10029245>
35. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1- infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997, 387:188-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=9144290>
36. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8599114>

37. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet* 2001, 358: 1760-5 <http://amedeo.com/lit.php?id=11734232>
38. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999, 13:669-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397561>
39. Rizzardì GP, DeBoer RJ, Hoover S, et al. Predicting the duration of antiretroviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest* 2000, 105:777-782. <http://amedeo.com/lit.php?id=10727446>
40. Roger PM, Breittmayer JP, Durant J, et al. Early CD4(+) T cell recovery in HIV-infected patients receiving effective therapy is related to a down-regulation of apoptosis and not to proliferation. *J Infect Dis* 2002, 185: 463-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865398>
41. Telenti A. New developments in laboratory monitoring of HIV-1 infection. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8:137-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010168>
42. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. *AIDS* 2000, 14: 971-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853978>.
43. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001; 15: 1089-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416710>
44. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving HAART: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001, 183: 1290-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11262215>
45. Walter EA, Gilliam B, Delmar JA, et al. Clinical implications of identifying non-B subtypes of HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2000, 31:798-802.
46. Wu H, Kuritzkes DR, McClernon DR, et al. Characterization of viral dynamics in HIV type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. *J Infect Dis* 1999, 179: 799-807.

Глава 4. Побочные эффекты

К. Шиферштайн

Побочные эффекты ВААРТ представляют собой серьезную проблему. Они значительно усложняют лечение, заставляя постоянно балансировать между стабильным подавлением ВИЧ и риском токсичности препаратов. Из-за побочных эффектов уже в первые месяцы лечения приходится менять схему ВААРТ более чем у половины пациентов. Из-за боязни побочных эффектов почти 20% ВИЧ-инфицированных отказываются от ВААРТ, даже не начав ее [Higleyman, 2000].

Перед началом лечения пациенту следует подробно рассказать о возможных побочных эффектах, чтобы он мог распознать их появление и — если это требуется — вовремя обратиться к лечащему врачу. Иногда это может спасти жизнь — например, в случае реакции гиперчувствительности на абакавир, или предотвратить необратимые нарушения, как в случае полинейропатии. Будучи подготовленными к появлению тех или иных проблем и зная пути их решения, пациенты реже отказываются от лечения и лучше соблюдают назначения. Однако не следует вываливать на пациента всю информацию, которая содержится в инструкциях изготовителя — устрашающие перечисления способны напугать пациента и оттолкнуть от лечения. Порой непросто отличить побочные эффекты антиретровирусной терапии от проявлений самой ВИЧ-инфекции. Прежде, чем расценить тот или иной симптом как побочный эффект, нужно исключить другие причины его появления. В этом помогают подробный расспрос (в частности, какие еще препараты, в том числе продаваемые без рецепта, принимал пациент), а также оценка выраженности, повторяемости и изменчивости жалоб.

Подчеркнем, что большинство пациентов хорошо переносят ВААРТ, даже на протяжении нескольких лет. Тем не менее рекомендуется, чтобы все пациенты, в том числе не предъявляющие жалоб, регулярно наблюдались у специалиста по ВИЧ-инфекции не менее одного раза в 3 месяца. В стандартное обследование входят сбор анамнеза, физикальное исследование, взвешивание и оценка жизненно-важных функций.

Желудочно-кишечные нарушения

Желудочно-кишечные нарушения — это самые частые побочные эффекты почти всех антиретровирусных препаратов — нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и, особенно, ингибиторов протеазы. Особенно часты они в начале лечения. Типичные жалобы — неприятные ощущения в животе, потеря аппетита, диарея, тошнота и рвота. Возможны также изжога, боль в животе, метеоризм и запор. Тошнота часто возникает при лечении схемами, содержащими зидовудин, диарея — при лечении зидовудином, диданозином и всеми ИП (особенно нелфинавиром), а также саквинавиром и лопинавиром/ритонавиром.

Эти нарушения не только мешают нормальному образу жизни, но и чреватые обезвоживанием, нарушениями питания и похуданием, а также низкой концентрацией препаратов в крови.

В большинстве случаев жалобы появляются в первые дни лечения. Пациенту объясняют, что лечение нужно продолжить, и что эти побочные эффекты обычно через 4–6 недель проходят. Если желудочно-кишечные нарушения впервые возникли после длительного лечения, следует искать другую причину.

Если прием препарата натошак вызывает тошноту и рвоту, для большинства препаратов можно перейти на прием с пищей. Если препарат следует принимать только натошак (например, диданозин, индинавир, рифампицин), уменьшить тошноту можно, съев немного нежирного соленого крекера. Могут помочь также ромашковый, мятный или имбирный чай или сладости. Жирную пищу и молочные продукты в рацион включают с осторожностью. От кофе, сигарет, алкоголя, аспирина и острой пищи лучше отказаться. Если требуется симптоматическое лечение, эффективен метоклопрамид; также можно назначить дименгидринат, циметидин, ранитидин или ондансетрон. Принимать противорвотные средства следует не при появлении тошноты, а регулярно — лучше за 30–45 минут до еды. Через несколько недель дозу препарата постепенно снижают.

При появлении диареи в первую очередь исключают другие причины, такие как инфекции и непереносимость лактозы. При диарее, вызванной приемом ИП, хороший эффект при малых затратах дают овсяные отруби в таблетках. Их принимают вместе с антиретровирусными препаратами (суточная доза 1500 мг). В качестве альтернативы можно применять семя подорожника. При диарее, вызванной нелфинавиром, помогает карбонат кальция в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

Главную роль в симптоматическом лечении играет лоперамид — средство, подавляющее перистальтику кишечника. Начинают с 4 мг, затем переходят на 2 мг до максимальной суточной дозы 16 мг. Если лоперамид не помогает, назначают настойку опия. При диарее, вызванной приемом ИП, эффективна также панкрелипаза, синтетический фермент поджелудочной железы. В некоторых случаях требуется сочетание нескольких препаратов.

При обезвоживании и потере электролитов разрешаются соленый крекер, травяные чаи, минеральная вода, напитки для спортсменов, растворы электролитов [подробнее см. Sherman et al., 2000; Bartlett et al., 2001; Carr et al., 2001; Highleyman, 2002; Schwarze, 2002].

Нарушения со стороны ЦНС

Почти у 40% пациентов ифавиренц вызывает головокружение, бессонницу и ночные кошмары; возможны также изменения настроения, депрессия и деперсонализация. Обычно эти побочные эффекты возникают в первые дни-недели лечения. Прекращать лечение приходится только у 3% больных. Установлено, что риск нарушений со стороны ЦНС больше при высокой концентрации ифавиренца в плазме [Marzolini et al., 2001]. Ослабить эти нарушения помогает лоразепам, при панических приступах и ночных кошмарах можно назначить галоперидол. Пациенту следует объяснить природу этих побочных эффектов и сказать, что обычно они довольно быстро проходят. Другие ННИОТ нарушения со стороны ЦНС вызывают редко.

Периферическая полинейропатия

Периферическую полинейропатию вызывают в основном НИОТ — зальцитабин, диданозин и ставудин. Обычно развиваются дистальные симметричные сенсорно-моторные нарушения. Характерны парестезии и боль в кистях и стопах — обычно жалобы появляются через несколько месяцев лечения и постепенно нарастают. Полинейропатия бывает и проявлением ВИЧ-инфекции, однако лекарственная форма развивается намного раньше и быстрее. Пациенты должны быть предупреждены, что при появлении признаков нейропатии нужно как можно быстрее обратиться к лечащему врачу.

Следует предпринимать меры по устранению таких факторов риска полинейропатии как дефицит витамина В₁₂, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет и прием других нейротоксичных препаратов (например, изониазида).

Во многих случаях состояние улучшается уже в первые два месяца после отмены препарата, но иногда нарушения нарастают и не всегда обратимы полностью. Специфического лечения нет. Помимо симптоматических средств с различным успехом применяют такие методы как иглоукалывание и чрескожную стимуляцию нерва. Пациентам следует избегать тесной обуви и длительного пребывания на ногах. Облегчить боль помогает прохладный душ перед сном. Исследуется лечебное действие рекомбинантного фактора роста нервов [McArthur et al., 2000].

Нарушения функции почек

Поражение почек развивается особенно часто при лечении индинавиром — в результате образования кристаллов индинавира, которые обнаруживаются в моче до 20% пациентов. Почти у 10% пациентов развиваются нефролитиаз и почечная колика; камни на рентгенограмме не видны. Почечная недостаточность развивается редко [Olyaei et al., 2000; Kopp, 2002]. Почечная колика проявляется болью в пояснице, боковых отделах и внизу живота, которая может иррадиировать в большие половые губы и яички. Иногда появляется гематурия. Обследование включает физикальное исследование, анализ мочи, оценку функции почек и УЗИ. При почечной колике назначают анальгетики в/в (например, метамизол, 1,0—2,5 г, или диклофенак, 100—150 мг) в сочетании со спазмолитиками (например, гиосцина бутилбромид, 20 мг в/в). Если боль сохраняется, через несколько минут дозы повторяют. Если и после этого боль сохраняется, можно назначить петидин, 50—100 мг в/в или в/м. Во время колики прием жидкости должен быть умеренным.

Для профилактики нефролитиаза суточное потребление жидкости должно быть не менее 1,5 л, а в жаркую погоду и при приеме алкоголя и выше. При однократной колике прерывать лечение обычно не требуется. Если колика повторяется, индинавир отменяют. Нефролитиаз способны вызывать также нестероидные противовоспалительные средства, хинолоны, ампициллин, фоскарнет, ацикловир, сульфаниламиды (триметоприм/сульфаметоксазол, сульфадиазин) и аллопуринол, поэтому сочетать индинавир с этими препаратами можно лишь с крайней осторожностью.

Гепатотоксичность

Повышение активности печеночных ферментов может быть следствием побочных эффектов препаратов, вирусного гепатита и злоупотребления алкоголем. Независимо от класса принимаемых препаратов, активность печеночных ферментов повышается у 2—18% пациентов, получающих ВААРТ [Bartlett et al., 2001]. Тяжелая гепатотоксичность и печеночная недостаточность отмечены при лечении невирапином. Пациенты с заболеваниями печени могут принимать ИП, индинавир и ритонавир только при условии тщательного наблюдения [Sulkowski et al., 2000—2002].

Разные классы препаратов вызывают гепатотоксические реакции в разные сроки: НИОТ вызывают жировую дистрофию печени предположительно вследствие митохондриальной токсичности, которая развивается обычно через 6 и более месяцев от начала терапии [Carr et al., 2001]. ННИОТ часто вызывают реакции гиперчувствительности в первые 12 недель лечения. В одном исследовании, тяжелая гепатотоксичность отмечена у 15,6% пациентов принимавших невирапин и у 8% пациентов, принимавших ифавиренц. Наибольший риск отмечен у принимавших

невирапин или ифавиренц в сочетании с ИП на фоне гепатита В и/или гепатита С [Sulkowski et al., 2002]. ИП могут вызвать гепатотоксические реакции на любых сроках лечения, и опять же риск выше на фоне вирусного гепатита. Одно из возможных объяснений этому — синдром восстановления иммунной системы — усиление цитолитической активности против вирусов гепатита на фоне ВААРТ. Среди ИП токсический гепатит чаще вызывает ритонавир [Sulkowski et al., 2000].

При лечении невирапином и ИП биохимические показатели функции печени следует определять каждые 2 недели, а при наличии сопутствующего заболевания печени — еще чаще. При лечении остальными препаратами эти исследования достаточно проводить 1 раз в месяц. При умеренном повышении активности ферментов печени (не более чем в 3,5 раза выше верхней границы нормы) и отсутствии каких-либо клинических проявлений гепатотоксичности, лечение продолжают под пристальным наблюдением. Если активность ферментов превышает верхнюю границу нормы более чем в 3,5 раза, проводят дополнительное обследование, включая УЗИ органов брюшной полости. Если имеются сопутствующие гепатит В или С, решают вопрос об их лечении. При других заболеваниях печени может потребоваться определение уровней препаратов в крови. Прекращать лечение нужно не всегда.

Анемия, лейкопения

Анемия развивается у 5—10% пациентов, принимающих зидовудин [Carr et al., 2001]. Нейтропения возникает реже. Обычно эти побочные эффекты развиваются у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и предшествующим угнетением кроветворения на фоне химиотерапии или препаратов, оказывающих токсическое действие на костный мозг. Анемия может развиваться даже через несколько лет лечения, в связи с этим важно ежемесячно проводить общий анализ крови. При тяжелой анемии зидовудин отменяют, в редких случаях требуется переливание крови. Можно применять препараты эритропоэтина и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, однако такое лечение стоит дорого и длительно применяться не должно. Ставудин, ламивудин и абакавир анемию вызывают реже; лейкопения возможна при лечении индинавиром, абакавиром и тенофовиром.

Аллергические реакции

У ВИЧ-инфицированных аллергические реакции возникают в 100 раз чаще, чем у населения в целом [Roujeau et al., 1994]. Из антиретровирусных препаратов аллергические реакции могут вызывать все ННИОТ, абакавир (см. ниже) и ингибитор протеазы ампренавир. У 15—20% пациентов невирапин и делавирдин вызывают легкую сыпь, 7% из них прекращают лечение. Ифавиренц вызывает сыпь реже, прекращают лечение им только 2% [Carr et al., 2001]. Абакавир примерно у 2—4% пациентов вызывает реакции гиперчувствительности, иногда опасные для жизни [подробнее см. Hewitt, 2002]. В настоящее время исследуется генетическая предрасположенность к реакциям гиперчувствительности (РГЧ) на абакавир. В двух исследованиях обнаружена зависимость частоты РГЧ на абакавир от HLA (особенно HLA-B 57) [Hetherington et al., 2002; Mallal et al., 2002].

Аллергические реакции на ННИОТ

ННИОТ вызывают обратимую системную аллергическую реакцию, для которой характерны красная пятнисто-папулезная сливная зудящая сыпь, преимущественно на туловище и руках. Иногда появлению сыпи предшествует лихорадка. В дальнейшем появляются миалгия (иногда тяжелая), слабость и язвы на слизистых. Обычно аллергия проявляется на второй-третьей неделе лечения. Если симптомы

появляются после восьмой недели, их причиной скорее всего служат другие препараты. Тяжелые реакции, такие как синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермолиз (синдром Лайелла) и безжелтушный гепатит встречаются редко.

Почти в половине случаев аллергическая реакция на ННИОТ проходит несмотря на продолжение лечения. Иногда помогают антигистаминные средства. При поражении слизистых оболочек, появлении пузырей, отслойке эпидермиса, нарушении функции печени (повышение активности печеночных аминотрансфераз более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) или повышении температуры тела более 39°C, препарат сразу отменяют.

Двойное слепое исследование показало, что профилактическое назначение глюкокортикоидов с целью профилактики аллергии на невирапин бесполезно [Knobel et al., 2001].

Реакции гиперчувствительности на абакавир

В отличие от кожных реакций на невирапин и ифавиренц, сыпь при РГЧ на абакавир обычно не сливная, у 30% пациентов ее нет вообще [Hewitt, 2002]. В 80% случаев появляется лихорадка. Характерны общее недомогание, которое усиливается день ото дня, а также желудочно-кишечные нарушения — тошнота, рвота, диарея и боль в животе. Боль в горле, одышка, кашель и другие дыхательные нарушения появляются редко. Возможны изменения в общем анализе крови, повышение уровня креатинина и активности печеночных аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и ЛДГ. Эозинофилия не характерна. Был описан один случай синдрома Стивенса—Джонсона [Bossi et al., 2002]. В среднем, реакции гиперчувствительности на абакавир развиваются через 8 дней от начала лечения, 93% случаев приходится на первые 6 недель лечения.

Диагноз РГЧ на абакавир ставится по клинической картине. Нередко трудности представляет дифференциальный диагноз с острой инфекцией. В пользу РГЧ свидетельствуют появление симптомов в первые 6 недель лечения, ухудшение состояния с приемом каждой последующей дозы препарата и желудочно-кишечные нарушения.

При своевременной отмене абакавира все нарушения полностью проходят за несколько дней. Если диагноз не будет поставлен, возможен летальный исход. После отмены абакавира в некоторых случаях требуются инфузионная терапия и глюкокортикоиды.

У больных с диагнозом РГЧ возобновление лечения абакавиром может привести к смерти и поэтому строго противопоказано. Если диагноз РГЧ вызывает сомнения, лечение абакавиром можно возобновить при условии наблюдения пациента в стационаре. Следует отметить, что возобновление лечения абакавиром чревато РГЧ даже у тех пациентов, у которых ранее симптомов гиперчувствительности не было.

При назначении абакавира пациента следует предупредить о риске РГЧ и подробно рассказать о ее симптомах. Пациент должен знать, к кому он может обратиться в случае появления этих симптомов, особенно в выходные или ночью. При этом врач не должен пугать пациента, иначе он может прекратить лечение слишком рано.

Лактацидоз

В отличие от бессимптомного повышения уровня лактата в крови, которое наблюдается почти у 15% пациентов, получающих НИОТ [Carr et al., 2001; Gerard et al., 2000], лактацидоз — хотя и редкое, но угрожающее жизни состояние. Чаще он развивается при лечении ставудином и диданозином. Факторы риска: ожирение, женский пол, беременность. Полагают, что НИОТ повреждают митохондрии, подавляя митохондриальную ДНК-полимеразу. Частота лактацидоза у принимающих НИОТ составляет около 3,9 на 1000 в год [John et al., 2001].

Симптомы лактацидоза — слабость, тошнота, рвота, боль в животе, похудание и одышка — неспецифичны, могут развиваться остро или постепенно. В крови обнаруживают повышенный уровень лактата с признаками метаболического ацидоза или без них (кровь берут в охлажденную пробирку, обработанную фторидом и оксалатом, и помещают на лед; уровень лактата определяют в течение 4 ч от взятия пробы). Возможно повышение анионного интервала и активности КФК, ЛДГ, липазы, амилазы и γ -глутамилтрансферазы; сывороточный бикарбонат может снижаться. При УЗИ и КТ брюшной полости нередко обнаруживают признаки жировой дистрофии печени. В одном исследовании было показано, что сывороточный уровень лактата значительно повышается в начале лечения НИОТ и затем остается стабильным на уровне 1,5—3,0 ммоль/л [John et al., 2001]. Тяжелый лактацидоз может развиваться внезапно, без предшествовавшего повышения уровня лактата в крови. Таким образом, уровень лактата не служит прогностическим фактором в отношении лактацидоза и проследить его не имеет смысла [Brinkman, 2000]. Если же появляются симптомы лактацидоза — тошнота, рвота, слабость, быстрое похудание, желудочно-кишечные расстройства, одышка — уровень лактата следует определить немедленно.

При уровне лактата 2—5 ммоль/л рекомендуется внимательно наблюдать за пациентом и регулярно повторять обследование [см. Brinkman, 2001]. При появлении устойчивости к НИОТ, схему терапии меняют, например заменяют ставудин/диданозин на абакавир, зидовудин или тенофовир. При уровне лактата 5 ммоль/л и более, НИОТ отменяют сразу и назначают поддерживающее лечение: в частности, коррекцию ацидоза. Смертность при уровне лактата более 10 ммоль/л составляет около 80% [Carr et al., 2001].

Для лечения лактацидоза с небольшим успехом применяются различные препараты, включая витамины группы В, кофермент Q10, аскорбиновую кислоту и левокарнитин. Однако в клинических исследованиях польза такого лечения пока не доказана, а имеющиеся данные ограничены несколькими наблюдениями. В одном из них описаны хорошие результаты у 6 пациентов при в/в введении витаминов группы В (тиамин 100 мг, рибофлавин 20 мг, никотинамид 200 мг, пиридоксин 20 мг, декспантенол 20 мг) плюс левокарнитин 1000 мг) 2 раза в сутки [Brinkman, 2000]. Уровень лактата в крови нормализовался в среднем через 8 недель после прекращения терапии [Bartlett et al., 2001].

Панкреатит

Наряду с лактацидозом еще одно угрожающее жизни осложнение — панкреатит. Полагают, что его причиной тоже служит повреждение митохондрий. Ни по клиническим, ни по лабораторным признакам он не отличим от панкреатита другой этиологии. Чаще всего панкреатит развивается при лечении диданозином, реже — при лечении ставудином, ламивудином и зальцитабином. Особенно высок риск

панкреатита на фоне сочетания ставудина с диданозином и гидроксимочевинной. Риск повышается также при употреблении алкоголя и приеме пентамидина.

Антиретровирусные препараты следует отменить немедленно. Лечение такое же как при панкреатите другой этиологии. Обычно и клинические, и лабораторные нарушения быстро проходят.

Асептический некроз

Асептический некроз развивается примерно у 0,4% ВИЧ-инфицированных, т.е. значительно чаще, чем у населения в целом [Cheonis, 2002]. Предполагается связь с приемом ингибиторов протеазы, хотя прямая зависимость не доказана. Факторы риска асептического некроза — злоупотребление алкоголем, гиперлипидемия, прием глюкокортикоидов, повышенная свертываемость крови, гемоглобинопатии, травма, курение, хронический панкреатит.

Чаще всего асептический некроз поражает головку бедренной кости, реже — головку плечевой кости. Сначала появляются жалобы на боль при нагрузке на пораженный сустав; постепенно за несколько дней или недель боль усиливается. Иногда болезнь сначала никак не проявляется, а потом внезапно возникает сильная боль и ограничивается подвижность. Некроз головки бедренной кости сопровождается болью в бедре или паху, иррадиирующей в колено. Всех пациентов, получающих ВААРТ, и особенно имеющих дополнительные факторы риска (прием глюкокортикоидов), при появлении боли в бедре нужно пристально наблюдать. Даже при умеренной боли в кости или суставе следует не откладывая выполнить МРТ (по сравнению с рентгенографией МРТ более чувствительный метод). Ранняя диагностика и лечение могут уберечь пациента от боли, обездвиженности и операции.

При подтверждении диагноза, пациента как можно скорее направляют к хирургу-ортопеду. Для уменьшения боли и сохранения кости и сустава существуют разные методы лечения, которые выбирают исходя из стадии заболевания, локализации и тяжести поражения. На ранних стадиях бывает достаточно ограничения нагрузки на конечность с помощью костылей. С успехом применяется хирургическая декомпрессия головки или шейки бедренной кости: сверлят несколько отверстий, через которые прорастают новые сосуды. На более поздних стадиях шансы на успех лечения тем меньше, чем больше площадь некроза. Еще один способ лечения — остеотомия — имеет тот недостаток, что требуется длительная иммобилизация. В тяжелых случаях приходится прибегать к полному эндопротезированию. Необходимо выявить и устранить факторы риска: по возможности отменить глюкокортикоиды, пересмотреть назначения ингибиторов протеазы. Рекомендуется физиотерапия. Для обезболивания препаратами первого ряда служат нестероидные противовоспалительные средства (например, ибупрофен).

Остеопения и остеопороз

У ВИЧ-инфицированных плотность костной ткани ниже, чем у населения в целом. Плотность костной ткани оценивают по поглощению рентгеновских лучей (например, при двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии, DEXA) или ультразвуковых волн. Результат выражают в стандартных отклонениях от среднего значения плотности костной ткани у молодых здоровых лиц. Показатели от -1 до -2,5 стандартных отклонений расценивают как остеопению, показатели выше -2,5 стандартных отклонений — как остеопороз. Помимо ВИЧ-инфекции, в патогенезе остеопении играют роль такие факторы как нарушение питания, снижение слоя жировой ткани,

лечение глюкокортикоидами, иммобилизация и прием ингибиторов протеазы и НИОТ. Остеопения и остеопороз часто протекают бессимптомно. Остеопороз чаще захватывает позвонки, кости предплечья и бедренные кости.

Всем больным СПИДом показаны следующие исследования: рентгенография поясничного отдела позвоночника в стандартных переднезадней и боковой проекциях, двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия для измерения плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника и бедренных костей, биохимический анализ крови с определением уровней кальция и фосфатов и активности щелочной фосфатазы. При остеопении назначают витамин D, 1000 МЕ/сут, и богатую кальцием диету (или препараты кальция в таблетках в дозе 1200 мг/сут). Пациентам рекомендуют физические упражнения и воздержание от курения и алкоголя. При остеопорозе дополнительно можно назначить дифосфонаты [Bartl, 2002; Tebas et al., 2000; Cheonis, 2001].

Липодистрофия, дислипидемия

Отдаленные побочные эффекты ВААРТ включают метаболические нарушения, в том числе липодистрофию, гиперлипидемию и инсулинорезистентность. Причины множественных нарушений не совсем ясны. Большинство нарушений нельзя отнести к какому-либо препарату или классу препаратов. Подробно эти побочные эффекты рассмотрены в главе «Липодистрофический синдром».

Гипергликемия, сахарный диабет

Гиперлипидемия обычно наблюдается в первые месяцы лечения, а уровень глюкозы плазмы может повыситься и позднее. Гипергликемия вызвана инсулинорезистентностью — как при сахарном диабете II типа. По-видимому, инсулинорезистентность связана с нарушением транспорта глюкозы или ее внутриклеточного фосфорилирования. Гипергликемия развивается при лечении ингибиторами протеазы (особенно индинавиром) и, реже, НИОТ [Hardy et al., 2001; Modest et al., 2001]. Риск инсулинорезистентности повышается с возрастом, при высоком индексе массы тела, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Пациенты с этими факторами риска, а также с сахарным диабетом нуждаются в пристальном наблюдении. Перед началом лечения пациентов следует предупредить о необходимости обращения к врачу при появлении полидипсии, полифагии и полиурии.

Уровень глюкозы плазмы снижается при отмене антиретровирусных препаратов. Возвращается ли он к норме или нет — пока неизвестно. Также неясно, следует ли отменять ИП в случае впервые диагностированного сахарного диабета. Тяжелый сахарный диабет с глазными, почечными и сердечно-сосудистыми осложнениями развивается редко.

Учащение кровотечений у больных гемофилией

У ВИЧ-инфицированных, страдающих гемофилией А или В, при лечении ингибиторами протеазы возможно учащение спонтанных кровоизлияний в суставы и мягкие ткани. Отмечены редкие случаи внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений (в среднем, через 22 дня от начала терапии). Причины этих осложнений не известны [Bartlett et al., 2001].

Литература

1. Bartl R. Osteoporose bei AIDS-Patienten: Rationale Diagnostik und Therapie. In: Hoffmann C, Jдger H (Hrsg.): AIDS. Die Auseinandersetzung geht weiter. Landsberg/ Lech: Verlag Moderne Industrie, 2002.
2. Bartlett JG, Gallant JE. 2001 - 2002 Medical Management of HIV Infection. Published by John Hopkins University, Division of Infectious Diseases. 2001. <http://hiv.net/link.php?id=16>
3. Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with abacavir therapy. Clin Infect Dis 2002, 35:902
4. Boubaker K, Sudre P, Bally F, et al. Changes in renal function associated with indinavir. AIDS 1998, 12:F249-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=9875572>
5. Brinkman K, Vrouenraets S, Kauffmann R, et al. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. AIDS 2000, 14:2801-2.
6. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. AIDS 2001, 15:795-7.
7. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2001, 356:1423-1430. <http://amedeo.com/lit.php?id=11052597>
8. Carr A, Morey A, Mallon P, et al. Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidemia. Lancet 2001, 357:1412-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11356442>
9. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet 1999, 353:2093-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10382692>
10. Cheonis N. Osteonecrosis and HIV Disease. BETA. 2002 Winter; 15:22-9. <http://www.sfaf.org/treatment/beta/b49/b49osteonecrosis.html>
11. Cheonis N. Osteoporosis and HIV Disease. BETA. 2001 Summer-Fall;14:26-34. <http://hiv.net/link.php?id=17>
12. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. N Engl J Med. 1993, 328:1670-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=8487826>
13. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. AIDS 2000, 14:2723-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125891>
14. Hardy H, Esch LD, Morse GD. Glucose disorders associated with HIV and its drug therapy. Ann Pharmacother 2001, 35:343-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=11516363>
15. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet 2002, 359:1121-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943262>
16. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis 2002, 34:1137-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915004>
17. Highleyman L. Adverse effects associated with antiretroviral therapy. BETA, Spring, 2000. <http://hiv.net/link.php?id=18>
18. Highleyman L. Managing nausea, vomiting, and diarrhea. BETA. 2002 Spring;15(2):29-39. <http://hiv.net/link.php?id=15>
19. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIVinfected patients taking ART. AIDS 2001, 15:795-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371686>
20. Knobel H, Miro JM, Domingo P, et al. Failure of a short-term prednisone regimen to prevent nevirapine-associated rash: a double-blind placebocontrolled trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 28:14-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579272>

21. Kopp JB. Renal Dysfunction in HIV-1-infected Patients. *Curr Infect Dis Rep* 2002, 4:449-460. <http://amedeo.com/lit.php?id=12228033>
22. Lichtenfeld M, Spengler U, Rockstroh J. Hepatotoxizität der antiretroviralen Therapie. *Arzneimitteltherapie*. 2001, 19:250 - 258.
23. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002, 359:727-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888582>
24. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001, 15:71-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192870>
25. McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, et al. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. ACTG Team 291. *Neurology* 2000, 54:1080-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720278>
26. Modest GA, Fuller J. Abacavir and diabetes. *N Engl J Med* 2001, 344:142-4.
27. Olyaei AJ, deMattos AM, Bennett WM. Renal toxicity of protease inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000, 9:473-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10990364>
28. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994, 331:1272-85.
29. Schwarze S. Die «dunkle Seite der HAART» - Nebenwirkungen und wie man sie in den Griff bekommt. In: Hoffman C, Jäger H (Hrsg.): *AIDS. Die Auseinandersetzung geht weiter*. Landsberg/ Lech: Verlag Moderne Industriemi, 2002.
30. Sherman DS, Fish DN. management of protease inhibitor – associated Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000, 30:908-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=10854364>
31. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of Hepatitis C or B Infection. *JAMA* 2000, 283: 74 - 80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10632283>
32. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of Hepatitis C and B Infection. *Hepatology* 2002, 35:182-189. <http://amedeo.com/lit.php?id=11786975>
33. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14:F63-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770534>

Глава 5. Липодистрофический синдром

Г. Беренс, Р. Шмидт

Введение

Среди побочных эффектов антиретровирусной терапии липодистрофический синдром занимает особое место. Он не только часто встречается, но и представляет серьезную угрозу для сердечно-сосудистой системы из-за метаболических нарушений, последствия которых в точности пока неизвестны. Кроме того, согласно ряду исследований, изменение телосложения отрицательно сказывается на жизни пациентов и приводит к плохому соблюдению режима терапии.

Несмотря на всю важность липодистрофического синдрома, его патогенез, профилактика, диагностика и лечение изучены явно недостаточно. Те сведения о патогенезе, которые имеются на сегодняшний день, указывают на его сложность: свой вклад вносят и ВИЧ-инфекция, и ее лечение, и особенности организма. Отсутствие четкого определения липодистрофического синдрома отражает непостоянство его клинических проявлений с одной стороны и усложняет диагностику и сравнительные клинические исследования с другой. Успехи в лечении и профилактике этого синдрома пока невелики, если вообще заметны. Рекомендации обычно включают диету, повышение физической активности, смену антиретровирусных препаратов (ингибиторов протеазы на ННИОТ или ставудина на зидовудин или абакавир) и в качестве последнего средства — метаболически активные препараты. Далее мы рассмотрим патогенез, диагностику и лечение липодистрофического синдрома в свете последних публикаций.

Клиническая картина

Изначально термин липодистрофия применялся для состояний с местной или генерализованной атрофией подкожной жировой ткани. Не связанные с ВИЧ-инфекцией формы липодистрофии (например, врожденная генерализованная и семейная сегментарная) встречаются очень редко. Для этих форм характерны множественные метаболические нарушения, плохо поддающиеся лечению. В контексте ВИЧ-инфекции липодистрофическим синдромом стали называть аномальное распределение жировых отложений в сочетании с метаболическими нарушениями у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ингибиторы протеазы [Carr et al., 1998]. Впоследствии к липодистрофическому синдрому стали относить и другие нарушения, в частности остеопению и повышение уровня лактата в крови. Однако до сих пор единые диагностические критерии липодистрофического синдрома у ВИЧ-инфицированных так и не разработаны, поэтому этот диагноз часто трактуется по-разному. Наконец, перераспределение жира — это изменчивый симптом, проявления и выраженность которого могут варьировать со временем.

Как уже сказано, липодистрофический синдром при ВИЧ-инфекции включает как клинические, так и метаболические нарушения. Наиболее заметный клинический симптом — атрофия подкожного жира (липоатрофия) на лице (вокруг глаз, на висках) и конечностях. Из-за утраты жировой ткани выступают вены на руках и ногах, что напоминает варикозную болезнь. Атрофия жировой ткани на лице и конечностях может сочетаться с избытком висцерального жира, при этом возможны легкие желудочно-кишечные нарушения. Висцеральное ожирение как единственное проявление аномального распределения жировой ткани при ВИЧ-инфекции встречается редко. Отложение жира на шее и затылке у ВИЧ-инфицированных хотя

и выражено больше, чем у населения в целом, встречается с той же частотой [Zolora et al., 2003]. ВИЧ-инфицированные женщины могут предъявлять жалобы на болезненное увеличение молочных желез, что тоже относится к проявлениям липодистрофии. Является ли гинекомастия у ВИЧ-инфицированных мужчин проявлением липодистрофического синдрома — пока не ясно. Накапливается все больше данных о том, что липоатрофия, ожирение туловища и их сочетание имеют разные патогенетические механизмы.

Распространенность липодистрофического синдрома по данным популяционных исследований оценивается в 30—50%. В проспективном исследовании, продолжавшемся 18 месяцев, распространенность этого осложнения составила 17%. Липодистрофия возможна при лечении любыми комбинациями антиретровирусных препаратов, но чаще наблюдается при лечении схемами, содержащими ингибиторы протеазы. Риск липодистрофии растет с продолжительностью лечения, возрастом пациента и степенью иммунодефицита. Липодистрофия встречается как на ранних, так и поздних стадиях ВИЧ-инфекции, и даже после постконтактной профилактики. Липодистрофия возможна и у детей; как и у взрослых, перераспределение жировой ткани у них становится заметным вскоре после начала антиретровирусной терапии или перехода на новую схему. Атрофия подкожной жировой клетчатки возможна при использовании НИОТ в качестве монотерапии, но при сочетании их с ингибиторами протеазы развивается быстрее. Описаны единичные случаи характерных для липодистрофии изменений внешнего вида ВИЧ-инфицированных, не получавших антиретровирусных препаратов.

Очень часто изменениям внешнего вида сопутствуют множественные метаболические нарушения. Среди них — инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет II типа, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, повышенный уровень свободных жирных кислот и сниженный липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Нередко эти метаболические нарушения возникают и нарастают до появления заметного перераспределения жира. Распространенность инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе по данным литературы колеблется от 20 до 50%, в зависимости от характера исследований и методов оценки. Частота метаболических нарушений максимальна у пациентов с выраженной липодистрофией. Развернутая картина сахарного диабета развивается не часто — в 1—6% случаев.

Гиперлипидемия — частый побочный эффект антиретровирусной терапии, особенно при лечении схемами, включающими ингибиторы протеазы. Уровень ЛПВП у многих ВИЧ-инфицированных снижен уже на момент начала терапии и на фоне антиретровирусных средств не меняется. Самое распространенное нарушение липидного профиля — гипертриглицеридемия — в отдельности или в сочетании с гиперхолестеринемией. Липидные показатели обычно достигают плато и стабилизируются через несколько недель от начала терапии или смены схемы. Гиперлипидемии могут вызывать все ингибиторы протеазы, хотя и в разной степени. Например, ампренавир (Агенераза) по-видимому, относительно редко вызывает дислипидемию. Ритонавир (Норвир), наоборот, часто вызывает гипертриглицеридемию, причем ее риск зависит от уровня препарата в крови. Описаны случаи повышения уровня триглицеридов в 2 раза и холестерина на 30—40% после кратковременного лечения ритонавиром. Подобные наблюдения были сделаны и у здоровых лиц.

Лекарственные дислипидемии характеризуются повышением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Уточнение липидного профиля показало повышение уровней аполипопротеидов В, СIII и Е. У получавших ингибиторы протеазы отмечено повышение уровней липопротеида А. При лечении ифавиренцем возможна легкая гиперхолестеринемия, а при лечении невирапином и НИОТ уровни холестерина повышаются редко. Важно отметить, что ВИЧ-инфекция сама по себе может вызывать нарушения липидного метаболизма. При прогрессировании заболевания уровни общего холестерина и ЛПВП снижаются, а триглицеридов — повышаются. Гипертриглицеридемия связана, по-видимому, с повышением уровней цитокинов (ФНО- α , интерферона γ) и усилением липогенеза наряду с нарушенной способностью к снижению постпрандиального уровня триглицеридов.

В последнее время в рамках липодистрофического синдрома были описаны различные новые симптомы, в том числе сухость кожи, вросший ноготь, асептический некроз головки бедренной кости, остеопения и остеопороз. Их патогенетическая связь с перераспределением жира и метаболическими нарушениями во многом остается неясной. Имеется ли она на самом деле или эти нарушения вызваны своими, независимыми, причинами — покажут дальнейшие исследования.

ВААРТ, липодистрофический синдром и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Ситуация с перераспределением жира и нарушениями обмена глюкозы и жиров близка к так называемому «метаболическому синдрому» у ВИЧ-отрицательных пациентов. Этот синдром включает ожирение туловища, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, гиперлипидемию (повышенные уровни ЛПНП и триглицеридов и низкий уровень ЛПВП) и повышение свертываемости крови. Принимая во внимание высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений на фоне этого метаболического синдрома, все большее опасения вызывает возможный риск инфаркта миокарда у ВИЧ-инфицированных, получающих антиретровирусную терапию. Эти опасения подкрепляются данными о развитии артериальной гипертонии при ВААРТ и сопутствующих факторах риска: высокой долей курильщиков среди ВИЧ-инфицированных и повышенными уровнями тканевого активатора плазминогена и его ингибитора типа 1 у пациентов с липодистрофией. Хотя многие из проведенных исследований (в основном ретроспективных) не смогли придти к какому-либо четкому заключению, последние данные крупного международного исследования D:A:D уверенно свидетельствуют о повышении относительного риска инфаркта миокарда на 27% в течение первых 7 лет ВААРТ [Friis-Muller et al., 2003]. Однако следует отметить, что по данным этого же исследования, пожилой возраст, мужской пол, курение и ИБС в анамнезе сопряжены с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, чем ВААРТ.

В нескольких исследованиях для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений измеряли с помощью УЗИ толщину интимы-медии сонных артерий и оценивали функцию эндотелия. В некоторых из этих исследований была обнаружена связь между выявленными при УЗИ отклонениями и приемом ингибиторов протеазы или наличием дислипидемии [Currier et al., 2003]. Пока не будут получены отдаленные результаты, окончательные выводы делать рано.

Хотя по некоторым данным на фоне ВААРТ повышена заболеваемость ИБС, польза антиретровирусной терапии несомненна: современные схемы терапии успешно подавляют репликацию вируса, улучшают функцию иммунной системы и снижают число осложнений и смертность при ВИЧ-инфекции. Однако риск ИБС нельзя

оставлять без внимания: очевидно, что перед началом ВААРТ или сменой схемы терапии необходимо тщательно оценивать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые специалисты считают, что общие рекомендации по снижению риска ИБС (например, рекомендации Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии) должны распространяться и на ВИЧ-инфицированных. Подтвердить их правоту смогут только дополнительные клинические исследования, которые покажут, применимы ли эти рекомендации к ВИЧ-инфицированным и оправдано ли у них использование гиполипидемических средств. Самая важная оговорка — это неполнота сведений о взаимодействиях гиполипидемических и антиретровирусных средств: пока проведены лишь небольшие предварительные исследования. В дальнейшем сочетание первичных и лекарственных факторов риска ИБС будет привлекать все больше внимания, поскольку со снижением числа осложнений и смертности будет расти продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, а с ней и такой фактор риска ИБС, как возраст.

Патогенез

Чтобы патогенез липодистрофического синдрома был более понятным, лучше рассматривать его компоненты в отдельности: перераспределение жира, нарушения липидного обмена, нарушения углеводного обмена. Да и по сути синдром похож скорее на смесь самостоятельных — как по проявлениям, так и, возможно, по происхождению — элементов, нежели на единое целое. Исследования последних лет позволили сделать два фундаментальных вывода. Во-первых, липоатрофия и накопление жировой ткани имеют абсолютно разные или общие лишь отчасти причины. Во-вторых, препараты разных групп (НИОТ, ННИОТ, ИП) и даже одной группы тоже имеют, возможно, в чем-то и общие, но самостоятельные механизмы липодистрофического синдрома, которые усиливают друг друга.

НИОТ и липодистрофия

Перераспределение жира у пациентов, получающих только НИОТ, и у пациентов, получающих ИП, происходит по-разному. НИОТ вызывают в основном атрофию жировой ткани на конечностях и лице. Увеличение жировой клетчатки внутренних органов, хотя и описано в нескольких исследованиях, было незначительным и существенно меньшим чем при лечении ИП. Обычно при лечении НИОТ наблюдается лишь небольшое повышение уровня триглицеридов в крови, поэтому влияние этой группы препаратов на липидный обмен, по-видимому, невелико. Повышение после еды уровня свободных жирных кислот у пациентов с липодистрофией, а также данные исследований *in vitro* натолкнули на мысль о том, что НИОТ нарушают функцию белков, связывающих жирные кислоты (эти белки необходимы для захвата жирных кислот клетками и внутриклеточного транспорта). Примечательно, что когда ставудин добавляли к терапии ИП, дальнейшего повышения уровней общего холестерина и триглицеридов не было.

Известно, что при длительном применении НИОТ оказывают токсическое действие на митохондрии. Клинически это проявляется жировой дистрофией печени, выраженным повышением уровня лактата в крови и полинейропатией. В качестве объяснения этим нарушениям была выдвинута гипотеза о связывании нуклеозидных аналогов с митохондриальной ДНК-полимеразой γ ; в дальнейшем эта гипотеза была перенесена и на патогенез липоатрофии на фоне НИОТ [Brinkmann et al., 1999]. Энергетический обмен всех метаболически активных клеток, необходимый для их нормального функционирования, возможен только при постоянной репликации

митохондриальной ДНК. Этот процесс, в свою очередь, требует участия фермента ДНК-полимеразы γ и нуждается в постоянном притоке нуклеозидов. Митохондриальная ДНК-полимераза γ обладает также активностью обратной транскриптазы, с чем, по-видимому, и объясняется связывание митохондриальной ДНК-полимеразы с НИОТ.

В экспериментах показано, что захват НИОТ митохондриями, последующее фосфорилирование и встраивание НИОТ в ДНК возможны только при определенных параметрах фармакодинамики. Эти параметры (активность тимидинкиназы, специфичность транспортных систем мембран митохондрий к нуклеотидам и другие) у зидовудина и ставудина несомненно отличаются, чем и объясняется более высокая частота липоатрофии при лечении ставудином.

Нарушение функции митохондрий при лечении НИОТ объясняют следующей цепью событий: конкурентное ингибирование ДНК-полимеразы, встраивание в митохондриальную ДНК и нарушение ее репликации, дисфункция митохондриальных ферментов, разобщение окисления и фосфорилирования и индукция апоптоза. В нескольких исследованиях показано, что угнетение репликации митохондриальной ДНК и структурные изменения митохондрий могут приводить к усилению апоптоза в липоцитах подкожной клетчатки. Хотя эксперименты подтверждают уязвимость жировой ткани к митохондриальной токсичности, каков на самом деле вклад повреждения митохондрий в перераспределение жира — пока не ясно. В то же время, повреждение митохондрий является общепризнанной причиной других побочных эффектов НИОТ — миопатии, повышения уровня лактата в крови, мелкокапельной и крупнокапельной жировой дистрофии печени с лактацидозом.

Ингибиторы протеазы и липодистрофия

Ингибиторы протеазы (ИП) вызывают широкий ряд метаболических нарушений, связанных с липодистрофическим синдромом. Имеются многочисленные сообщения о повышении уровней триглицеридов, ЛПОНП и ЛПНП после назначения ИП [Walli et al., 1998]. После отмены ИП или замены их на абакавир или невирапин, эти показатели значительно улучшались. Гиперлипидемии нередко сопутствуют гиперинсулинемия и инсулинорезистентность.

Исследования *in vitro* позволяют предполагать, что такие ИП как саквинавир, индинавир и ритонавир могут подавлять протеосомальное расщепление аполипропротеида В, что приводит к его накоплению в клетке и избыточному высвобождению в ответ на свободные жирные кислоты [Liang et al., 2001]. В исследованиях *in vivo* с помощью стабильных изотопов было показано значительное увеличение оборота свободных жирных кислот в сочетании с усилением липолиза и снижением метаболизма ЛПОНП и хиломикроннов [Shekar et al., 2002].

Эти изменения наводят на мысль о нарушении влияния инсулина на постпрандиальный липидный обмен, поскольку в норме инсулин подавляет липолиз с одной стороны, и стимулирует захват свободных жирных кислот, синтез триглицеридов и окисление жиров в пользу утилизации глюкозы с другой. Пока не ясно, вызвана ли дислипидемия нарушением действия инсулина, или наоборот, гиперлипидемия служит причиной периферической инсулинорезистентности. Не исключено, что имеют место оба механизма. Так, было показано, что короткий курс некоторых ИП (например, индинавира) может вызвать инсулинорезистентность без изменения липидного профиля [Noor et al., 2001; Noor et al., 2002], а другие ИП (в частности, ритонавир) могут вызвать гиперлипидемию без выраженных нарушений

обмена глюкозы [Purnell et al., 2000]. Однако сравнительных клинических исследований, которые бы оценили связь различных ИП с инсулинорезистентностью, пока не проводилось.

Есть основания предполагать, что нарушение липидного обмена — особенно повышение уровней свободных жирных кислот — вносит существенный вклад в инсулинорезистентность скелетных мышц и печени, вероятно вследствие повышенного накопления липидов в этих органах [Gan et al., 2002]. Исходя из этого предположения, висцеральное ожирение может отражать приспособление организма к повышению уровней свободных жирных кислот и попытку ослабить липотоксическое действие на другие органы.

Эксперименты *in vitro* показали, что почти все ИП способны вызывать инсулинорезистентность липоцитов. Кратковременное лечение индинавиром вызывало острую и обратимую периферическую инсулинорезистентность у здоровых добровольцев на фоне эугликемической гиперинсулинемии. Вероятная причина инсулинорезистентности — подавление функции мембранного белка-переносчика глюкозы GLUT-4 — главного транспортного белка, участвующего в стимулированном инсулином захвате глюкозы клетками человека [Murata et al., 2002]. У некоторых пациентов с липодистрофией инсулинорезистентность отчасти может быть связана с нарушением фосфорилирования глюкозы [Behrens et al., 2002]. Предполагается, что это обусловлено нарушением инсулин-зависимого подавления липолиза и последующим повышением уровней свободных жирных кислот [Behrens et al., 2002; van der Valk et al. 2001]. Периферическая инсулинорезистентность может быть причиной повышения основного обмена при липодистрофии у ВИЧ-инфицированных и снижением опосредованной инсулином теплопродукции.

Еще одна возможная причина инсулинорезистентности при лечении индинавиром — угнетение транспорта, процессинга и фосфорилирования белка 1c, связывающегося со стероид-чувствительными регуляторными элементами (SREBP-1c) [Caron et al., 2001; Bastard et al., 2002]. Этот белок непосредственно, или через рецептор- γ , активируемый пролифераторами пероксисом (PPAR γ), регулирует захват и синтез свободных жирных кислот, дифференцировку и созревание липоцитов и захват ими глюкозы. Предполагают, что такой же механизм участвует в патогенезе наследственных форм липодистрофии.

Диагностика

Из-за отсутствия четких критериев липодистрофического синдрома и неясности его патогенеза и отдаленных последствий единой тактики диагностики и лечения пока нет. В обычной практике диагноз ставится на основании жалоб и данных осмотра и затруднений не вызывает, особенно если телосложение пациента изменилось быстро и значительно. Однако для клинических исследований, особенно эпидемиологических и популяционных, требуются более объективные методы. К сожалению, на сегодняшний день нет метода, который был бы достаточно чувствительным, специфичным и прогностически значимым в выявлении липодистрофического синдрома у ВИЧ-инфицированных по сравнению с результатами, полученными в контрольной группе. Довольно часто используются критерии, предложенные в 1999 г. Carr и соавт. (табл. 1). Недавно в многоцентровом исследовании были предложены и проанализированы различные объективные критерии, включая возраст, пол, давность и стадия ВИЧ-инфекции, отношение окружности талии к окружности бедер, анионный интервал, уровень холестерина ЛПВП, процент жировой массы бедра, отношение жировой ткани туловища к периферической жировой ткани, отношение

висцеральной жировой ткани к подкожной. Совокупность этих параметров позволяла поставить диагноз липодистрофии с чувствительностью 79% и специфичностью 80%. Этот метод довольно трудоемок и требует подробного определения состава тела, к тому же методы и шкалы, основанные только на клинических или только на лабораторных данных, позволяют поставить диагноз примерно с такой же точностью (подробнее см. <http://www.med.unsw.edu.au/nchechr>).

Таблица 1. Критерии липодистрофического синдрома при ВИЧ-инфекции (источник: Carr et al., 1999).

Диагноз ставится, если имеются симптомы из всех четырех групп А, В, С и D (достаточно по одному симптому из групп А и В).	
А	<p>Один или более симптомов (жалобы пациента или нарушения, выявленные при осмотре), появившиеся после начала ВААРТ:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Периферическая атрофия подкожной клетчатки (истончение жировой ткани на лице, руках, ногах) 2) Центральное ожирение (отложения жира на животе, затылочной и шейной области, увеличение молочных желез у женщин)
В	<p>Одно или более метаболических нарушений, появившиеся после начала ВААРТ:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Уровень триглицеридов натощак > 200 мг% (5,3 ммоль/л) 2) Уровень холестерина натощак > 200 мг% (2,2 ммоль/л) 3) Уровень С-пептида натощак > 7,5 нг/мл (2,5 нмоль/л) 4) Нарушение обмена глюкозы: <ul style="list-style-type: none"> · Уровень глюкозы натощак 110—126 мг% (6,1—7,0 ммоль/л) · Нарушение толерантности к глюкозе 140—200 мг% (7,8—11,1 ммоль/л) · Сахарный диабет: уровень глюкозы плазмы натощак \geq 126 мг% (7,0 ммоль/л), уровень глюкозы при 2-х часовом пероральном тесте на толерантность к глюкозе \geq 200 мг% (11,1 ммоль/л) 5) Повышение сывороточного уровня лактата > 2,1 ммоль/л
С	Отсутствие критериев СПИДа и других тяжелых заболеваний за последние 3 месяца
D	Отсутствие терапии глюкокортикоидами и иммуномодуляторами

С той или иной степенью точности измерить распределение жира позволяют несколько методов. Среди них двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). Гораздо проще, безопаснее, дешевле и доступнее этих методов — антропометрические исследования. Окружность талии и переднезадний размер тела на уровне талии как самостоятельные показатели более чувствительны и специфичны, чем отношение окружности талии к окружности бедер. Повторные измерения толщины жировой складки помогают оценить динамику при длительном наблюдении за пациентом, однако должны выполняться специалистом.

МРТ, КТ и двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия дифференцируют ткани по их плотности. Для подсчета количества жировой ткани в разных частях тела и в целом применяются как изображения отдельных поперечных срезов живота и конечностей (для оценки подкожной и висцеральной жировой ткани), так и более сложные трехмерные методики. Недостатки этих методов — это прежде всего дороговизна, необходимость специального и не всегда доступного оборудования и облучение (при КТ). Поэтому КТ и МРТ применяют только в особых случаях, например, при выраженном отложении жира на затылке и шее, для дифференциальной диагностики с тяжелыми заболеваниями и инфекциями. Двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия позволяет оценить жировую клетчатку конечностей, почти полностью представленную подкожной жировой тканью, и успешно применяется в эпидемиологических исследованиях. Однако этот метод не позволяет различить подкожную и висцеральную жировую клетчатку, поэтому оценить с его помощью висцеральные и подкожные жировые отложения туловища сложно. Измерение жировых отложений на различных участках тела с помощью УЗИ (например, на лице) требует специальной подготовки и в обследовании ВИЧ-инфицированных почти не применяется. Реоплетизмография позволяет оценить только состав всего тела и в оценке распределения жира бесполезна.

У всех пациентов при расспросе и осмотре следует выявлять факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая курение, артериальную гипертензию, ожирение, сахарный диабет II типа, отягощенный семейный анамнез. Чтобы правильно оценить липидный профиль, кровь для анализа рекомендуется брать натощак, после 8 ч голодания. Уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и ЛПВП нужно определять перед началом антиретровирусной терапии и назначением новых препаратов и повторять исследование через 3–6 месяцев. Уровень глюкозы крови натощак нужно определять в эти же сроки.

Для выявления инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе проводят пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ), довольно точный и надежный метод.

ПТТГ показан пациентам с подозрением на инсулинорезистентность (например, при индексе массы тела более 27 кг/м^2), диабетом беременных в анамнезе, уровнем глюкозы плазмы натощак $110\text{--}126 \text{ мг\%}$. Внутривенный тест на толерантность к глюкозе или эугликемическую гиперинсулинемию применяют только в рамках клинических исследований. Критериями сахарного диабета являются уровень глюкозы плазмы натощак $> 126 \text{ мг\%}$, уровень глюкозы независимо от приема пищи $> 200 \text{ мг\%}$, и уровень глюкозы при двухчасовом ПТТГ $> 200 \text{ мг\%}$. Следует учесть и другие факторы риска гиперлипидемии и инсулинорезистентности, в частности, употребление алкоголя, нарушение функции щитовидной железы, заболевания почек и печени, гипогонадизм, прием глюкокортикоидов, β -адреноблокаторов, тиазидных диуретиков и некоторых других лекарственных средств.

Лечение

До сих пор попытки ослабить или устранить аномальное распределение жира путем изменения антиретровирусной терапии давали лишь скромные результаты. В частности, атрофия жировой ткани на лице и конечностях в большинстве случаев сохранялась. Метаболические нарушения скорректировать бывает проще (табл. 2).

Таблица 2. Методы лечения липодистрофии и связанных с ней метаболических нарушений у ВИЧ-инфицированных

Изменение образа жизни (снижение в рационе количества насыщенных жиров и холестерина, повышение физической активности, отказ от курения)
Изменение антиретровирусной терапии (замена ИП, ставудина)
Гиполипидемические средства (например, аторвастатин, правастатин)
Производные фиброевой кислоты (например, гемфиброзил, безафибрат)
Метформин
Соматропин
Хирургическое лечение

Пользу гиполипидемической терапии и лечения инсулинорезистентности у ВИЧ-инфицированных с липодистрофией еще предстоит доказать в клинических исследованиях. В связи с тем, что антиретровирусная терапия может повышать риск сердечно-сосудистых осложнений, Американская группа клинических исследователей СПИДа опубликовала рекомендации по их профилактике, взяв за основу рекомендации Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии по первичной и вторичной профилактике ИБС у ВИЧ-отрицательных пациентов (табл. 3). Для врачей, занимающихся лечением ВИЧ-инфекции, разработаны подробные рекомендации. Однако, поскольку число, объем и продолжительность положенных в их основу клинических исследований недостаточны, эти рекомендации пока носят предварительный характер.

Таблица 3. Предварительные рекомендации по лечению гиперлипидемии на фоне ВААРТ

Рекомендации			
Категория риска	Целевой уровень ЛПНП	Уровень ЛПНП, при котором показана диета	Уровень ЛПНП, при котором показаны гиполипидемические препараты
Сахарного диабета и ИБС нет			
< 2 ФР	< 160 мг%	≥ 160 мг%	≥ 190 мг%
≥ 2 ФР	< 130 мг%	≥ 130 мг%	≥ 160 мг%
ИБС	< 100 мг%	≥ 100 мг%	≥ 130 мг%
Сахарный диабет			
ИБС и ФР нет	< 100 мг%	> 100 мг%	≥ 130 мг%
ИБС и ФР	< 100 мг%	> 100 мг%	> 100 мг%

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФР — факторы риска ИБС: возраст старше 45 лет у мужчин и старше 55 лет у женщин, у женщин также ранняя менопауза без гормонозаместительной терапии; ранняя ИБС в молодом возрасте у родственников (у родственников первой степени у мужчин до 55 лет и у женщин до 65 лет), курение, артериальная гипертензия (АД ≥ 140/90 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов), ЛПВП < 40 мг% (1,0 ммоль/л). Если уровень ЛПВП > 60 мг% (1,6 ммоль/л), полученное число факторов риска уменьшают на 1.

Источники: Dub et al., 2000; Schambelan et al., 2002.

Изменение образа жизни

Лечение гиперлипидемии, и особенно гипертриглицеридемии, обычно начинают с диеты. По возможности потребление жиров следует ограничить: на них должно приходиться не более 25—35% калорийности суточного рациона. Лучше всего, если пациент и его близкие будут проконсультированы диетологом, имеющим опыт в лечении ВИЧ-инфицированных. При значительной гипертриглицеридемии (> 1000 мг%) пользу могут принести диета с очень низким содержанием жиров и воздержание от алкоголя. Эти меры направлены на снижение риска панкреатита и особенно показаны пациентам с отягощенным по панкреатиту семейным анамнезом, а также принимающим препараты, которые повышают риск этого осложнения. Регулярные физические упражнения полезны не только для коррекции гипертриглицеридемии и инсулинорезистентности, но и перераспределения жировой ткани, и показаны всем ВИЧ-инфицированным. Для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний всем пациентам рекомендуют бросить курить и по возможности помогают им в этом.

Специальные мероприятия

Поскольку метаболические нарушения возникают в основном при лечении ингибиторами протеазы, предприняты многочисленные попытки заменить их на другие препараты — невирапин, ифавиренц или абакавир. При этом достигнуто значительное улучшение (хотя и не нормализация) липидного профиля и чувствительности к инсулину у многих пациентов. В то же время в перераспределении жировых отложений никаких заметных улучшений не было: даже при инструментальном исследовании была отмечена лишь небольшая положительная динамика. Отобранные по критериям включения и условиям проведения исследования показали, что после замены схемы ВААРТ подавление репликации вируса оставалось полным, однако не во всех этих исследованиях была контрольная группа — пациенты с прежней схемой ВААРТ. Улучшение метаболических показателей было наибольшим при замене ингибиторов протеазы на невирапин или абакавир. Однако замена на эти препараты не всегда возможна, помимо всего прочего нужно учитывать, какие препараты пациент принимал раньше, текущую вирусную нагрузку и устойчивость вируса в результате мутаций — все это может повлиять на вирусологическую и иммунологическую эффективность лечения. Если выбор препаратов для замены ограничен, не стоит отказываться от ингибиторов протеазы только из-за опасения гиперлипидемии или ее дальнейшего нарастания. При выраженной гипертриглицеридемии, повышении уровней ЛПНП или их сочетании, можно использовать гиполипидемические средства. У ВИЧ-инфицированных с повышенными уровнями общего холестерина и холестерина ЛПНП успешно применяются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Многие из препаратов этой группы, а также итраконазол, эритромицин, дилтиазем и другие, имеют общие с ингибиторами протеазы пути метаболизма (с участием изофермента 3A4 цитохрома P450), что чревато повышением сывороточной концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и токсичностью для печени и мышц. По данным ограниченных фармакокинетических и клинических исследований, у получающих ВААРТ ВИЧ-инфицированных предпочтительны аторвастатин и правастатин в дозе 20—40 мг 1 раз в сутки; обязательное условие такого лечения — тщательное наблюдение. Ловастатин и симвастатин противопоказаны из-за риска взаимодействий с ингибиторами протеазы.

Производные фиброевой кислоты, в частности гемфиброзил и фенофибрат, особенно эффективны при гипертриглицеридемии и показаны при повышении уровня триглицеридов >1000 мг%. Производные фиброевой кислоты повышают активность липопротеидлипазы и тем самым способствуют снижению уровней ЛПНП.

Несмотря на синергизм производные фиброевой кислоты сочетать с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы на фоне ВААПТ можно лишь с крайней осторожностью и только в отдельных случаях, поскольку препараты обеих групп могут приводить к рабдомиолизу. Лучше начинать лечение с ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, и если эффект недостаточен, через 4 месяца добавить производное фиброевой кислоты. Никотиновая кислота при гиперлипидемии на фоне ВААПТ дает лишь незначительное улучшение, и при этом усиливает инсулинорезистентность, и поэтому не рекомендуется. Наконец, важно заметить, что у ВИЧ-инфицированных — особенно с умеренной и тяжелой гипертриглицеридемией — отдаленные результаты гиполлипидемической терапии, в том числе влияние на сердечно-сосудистые исходы, не известны.

Для лечения липодистрофического синдрома проходил испытания метформин. Некоторые исследования показали снижение инсулинорезистентности и тенденцию к уменьшению висцерального (но и подкожного тоже) жира, однако они не были клинически значимыми. Есть данные, что производные тиазолидиндиона, такие как розиглитазон и пиоглитазон, могут повышать чувствительность к инсулину путем стимуляции рецептора $\gamma 2$, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR γ). Розиглитазон показал хорошие результаты при лечении аномального распределения жира при врожденных липодистрофиях. Однако у ВИЧ-инфицированных в предварительных исследованиях этот препарат давал лишь незначительное улучшение в распределении жира, но повышал чувствительность к инсулину.

В небольших исследованиях было показано, что уменьшить висцеральные жировые отложения можно с помощью соматропина, 6 мг/сут подкожно курсом на 8–12 недель. К сожалению, после отмены соматропина жир накапливался снова. Исследования поддерживающей терапии малыми дозами соматропина пока не проводились. Следует принять во внимание и риск побочных эффектов соматропина, среди которых — артралгия, периферические отеки, инсулинорезистентность и гипергликемия.

Для устранения жировых отложений успешно применяется хирургическое лечение (липосакция), однако при этом существует риск вторичной инфекции, к тому же жировые отложения могут со временем появиться снова. Имеются публикации о нескольких случаях успешного лечения атрофии жировой ткани на лице у ВИЧ-инфицированных с помощью подкожных инъекций полимеров молочной кислоты и аутологичной жировой ткани [Valantin et al., 2003; Lafaurie M., et al. 2003]. Однако полнее оценить эти методы можно будет только после изучения их отдаленных результатов.

Литература

1. Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359(9311):1026-1031.
2. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, Stoll M, Schmidt RE. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13:F63-70.

3. Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed? *Drug Saf* 2000; 23:57-76.
4. Behrens GMN, Boerner A-R, Weber K, v d Hoff J, Ockenga J, Brabant G, Schmidt RE. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle causes insulin resistance in HIV-1 infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 110:1319-1327.
5. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-1115.
6. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50(6):1378-1388.
7. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003;361:726-35
8. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-8.
9. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353:2093-9.
10. Currier J, Kendall M, Henry K, Torriani F, Storey S, Shikuma C, Mickelberg K, Alston B, Basar M, Zackin R, Hodis H. Carotid intima-media thickness in HIV-infected and uninfected adults: ACTG 5078. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 131.
11. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, Schouten J, Levin J, Myers G, Zackin R, Nevin T, Currier JS. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1216-24.
12. Friis-Møller N, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr W, Reiss P, Dabis F, Morfeld L, De Witt S, Pradier C, Calvo G, Law M, Kirk O, Sabin C, Lundgren JD. Exposure to HAART is associated with an increased risk of myocardial infarction: the D:A:D study. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 130.
13. Gan SK, Samaras K, Thompson CH, Kraegen EW, Carr A, Cooper DA, Chisholm DJ. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes* 2002;51:3163-9.
14. John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001;6:9-20.
15. Lafaurie M, Dolivo M, Boulu D, Finel H, Porcher R, Madelaine I, Molina JM. Treatment of facial lipoatrophy with injections of poly lactic acid in HIV-infected patients. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 720
16. Liang J-S, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, Struley SL. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: A potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med* 2001; 7:1327-1331
17. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14:1309-16.

18. Meininger G, Hadigan C, Laposata M, Brown J, Rabe J, Louca J et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. *Metabolism* 2002; 51(2):260-266.
19. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS* 2002; 16(6):859-863.
20. Nolan D, John M, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. *Antivir Ther* 2001; 6:145-60.
21. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, Schwarz JM, Halvorsen RA, Schambelan M et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15(7):F11-F18.
22. Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, Lo JC, Schwarz JM, Mulligan K et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. *AIDS* 2002; 16(5):F1-F8.
23. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, Pizzuti D J, Achari R, Leonard JM et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000; 14(1):51-57.
24. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R, Lang JM, Gastaut JA, Touraine JL. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS*. 2000; 14:37-49.
25. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG, Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Mulligan K, Powderly WG, Saag MS. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS-Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:257-275.
26. Sekhar RV, Jahoor F, White AC, Pownall HJ, Visnegarwala F, Rodriguez-Barradas MC, Sharma M, Reeds PJ, Balasubramanyam A. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283:E332-7.
27. Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, Laglenne E, Pauchard M, Schoen H, Katz P, Costagliola D, Katlama C. Polylactic acid implants (New-Fillâ) in the correction of facial lipoatrophy in HIV-infected patients (VEGA study): results at 72 weeks. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 719
28. van der Valk M, Bisschop PH, Romijn JA, Ackermans MT, Lange JM, Endert E et al. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resistance in multiple metabolic pathways. *AIDS* 2001; 15(16):2093-2100.
29. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1998; 12(15):F167-F173.
30. Zolopa A, Benson C, Bacchetti P, Tien PC, Grunfeld C. Buffalo hump in men with HIV infection: larger, but not more common. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 734.

Глава 6. Исследование устойчивости ВИЧ

Е. Вольф

Появление устойчивых штаммов ВИЧ — одна из главных причин неэффективности антиретровирусной терапии. Если возникает устойчивость к препаратам сразу нескольких групп, возможности выбора значительно сокращаются, к тому же резервные схемы терапии в этих случаях нередко дают лишь кратковременный эффект.

Быстрое развитие устойчивости обусловлено высокой скоростью репликации ВИЧ — ежедневно образуется почти 10 млн новых вирусных частиц [Perelson et al., 1996], а также очень большой частотой ошибок репликации, совершаемых обратной транскриптазой ВИЧ. Это приводит к высокой частоте мутаций и постоянному образованию новых штаммов вируса даже в отсутствие лечения. Под давлением антиретровирусных препаратов происходит селекция устойчивых штаммов, и они начинают преобладать [Drake et al., 1993].

Методы исследования устойчивости

Для оценки чувствительности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (или устойчивости к ним) существует два метода — фенотипирование и генотипирование. В настоящее время выпускаются системы для этих исследований, для генотипирования, например: HIV-1 TrueGene™ (изготовитель — Visible Genetics), ViroSeq™ (Applied Biosystems), ViroGene™ (LabCorp/Virco), GenoSure™ (LabCorp), GENChec™ (Virco), GeneSeq™ (Virologic), Inno-Lipa® (Bayer); для фенотипирования: Antivirogram® (Virco), PhenoSense™ (ViroLogic), Phenoscript™ (VIRalliance). Стоимость исследования колеблется в зависимости от лаборатории и используемой системы и составляет от 350 до 500 евро для генотипирования и примерно вдвое больше для фенотипирования.

Применение обоих методов в некоторой степени ограничено их порогом чувствительности: если вирусная нагрузка составляет менее 500—1000 мл⁻¹, оценить устойчивость вируса зачастую не удастся.

Фенотипирование

С помощью фенотипирования можно получить непосредственную количественную оценку чувствительности вируса к препаратам. При этом оценивают репликацию вируса в культурах клеток с возрастающими концентрациями антиретровирусных препаратов и сравнивают с репликацией дикого штамма вируса (контроля).

Чувствительность вируса к препарату оценивают по ПК₅₀ (концентрации препарата, которая подавляет репликацию вируса на 50%). Затем вычисляют отношение ПК₅₀ исследуемого штамма к ПК₅₀ контроля и сопоставляют полученную величину с пороговой. Если полученная величина меньше пороговой, штамм считают чувствительным, больше — устойчивым. Таким образом, знание пороговых величин очень важно для интерпретации результатов. На сегодня таких пороговых величин три. *Техническая пороговая величина* предусматривает методологические расхождения исследований и составляет примерно 2,5. *Биологическая пороговая величина* учитывает индивидуальные различия штаммов у пациентов, ранее не получавших антиретровирусных средств; эта величина немного выше технической, однако предсказать клинический ответ на препарат она не может. *Клиническая*

пороговая величина отражает диапазон PK_{50} , при котором возможно подавление репликации вируса.

Недостатки фенотипирования включают длительность и дороговизну исследования.

Генотипирование

Генотипирование позволяет выявить мутации, которые приводят к устойчивости ВИЧ. Это можно сделать при прямом определении амплифицированной нуклеотидной последовательности ВИЧ или с помощью гибридизации с олигонуклеотидами дикого или мутантного штамма вируса. Генотипирование способно выявить только те штаммы, которые составляют не менее 20–30% всей вирусной популяции. Кроме того, этот метод дает лишь косвенную оценку лекарственной устойчивости. Мутации, снижающие чувствительность вируса, подробно описаны для большинства антиретровирусных препаратов, однако из-за большого разнообразия профилей устойчивости и существования компенсаторных мутаций трактовать степень устойчивости к конкретным препаратам довольно сложно.

Анализ генотипической устойчивости основан на корреляции генотипа и фенотипа. Данные о такой корреляции добываются в исследованиях *in vitro*, клинических наблюдениях и двойном тестировании (выяснении фенотипической устойчивости у штаммов с выявленными мутациями).

Некоторые базы данных о профилях устойчивости и интерпретации результатов генотипирования открыты для бесплатного доступа в интернете:

Стэнфордская база данных: <http://hiv.net/link.php?id=24>

Лос-Аламосская база данных: <http://hiv.net/link.php?id=25>

База данных «geno2pheno» («Arevir»): <http://hiv.net/link.php?id=26>.

Кроме того, руководства по интерпретации результатов генотипирования выпускают и производители соответствующих систем, например, Virco для системы VirtualPhenotype™; Visible Genetics для TruGene™ и Virology Networks для Retrogram™.

Рассматривая генотипическую устойчивость, основное внимание мы уделим мутациям, затрагивающим гены обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ, а также профилям устойчивости, имеющим наибольшее клиническое значение.

Основные положения

В нуклеотидной последовательности генома ВИЧ группы из трех нуклеотидов — кодоны — определяют ту или иную аминокислоту в структуре вирусных белков. Мутации обозначают числом, соответствующим порядковому номеру кодона, и двумя буквами. Перед числом ставится буква, соответствующая кодируемой данным кодоном аминокислоте у дикого штамма вируса. Буква после числа соответствует аминокислоте, кодируемой мутантным кодоном.

Механизмы устойчивости

НИОТ

Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы становятся биологически активными только после превращения в трифосфат. Фосфорилирование аналогов нуклеотидов проходит в два этапа вместо трех. Фосфорилированные НИОТ конкурируют с природными дезоксирибонуклеозидтрифосфатами (нуклеозидами). Встраивание фосфорилированных НИОТ в провирусную ДНК обрывает ее дальнейший синтез.

Устойчивость к НИОТ определяется двумя основными механизмами [De Mendoza et al., 2002]. При первом в результате мутации создается *стерическое препятствие* распознаванию обратной транскриптазой различий между нуклеозидами и их аналогами; в результате вместо НИОТ в вирусную ДНК встраиваются нуклеозиды. Такой механизм имеет место, например, при мутации M184V [Naeger, 2001]. Вторым механизмом — *фосфороллиз* АТФ или пирофосфата, в результате которого из растущей цепи ДНК элиминируется уже встроенный НИОТ. Этот механизм опосредуется мутациями M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y и K219Q [Meyer et al., 2000]. Фосфороллиз приводит к перекрестной устойчивости к различным НИОТ, причем устойчивость к зидовудину и ставудину больше, чем к абакавиру, к абакавиру больше, чем к зальцитабину, а к диданозину больше, чем к ламивудину.

Ингибиторы протеазы

Устойчивость к ингибиторам протеазы обычно развивается медленно, при накоплении нескольких мутаций — преодолении так называемого генетического барьера. В отношении ингибиторов протеазы различают первичные и вторичные мутации. *Первичные мутации* затрагивают активную область фермента-мишени (протеазы ВИЧ) и снижают способность ингибитора протеазы связываться с этим ферментом. *Вторичные мутации* не затрагивают активную область фермента и обычно возникают позже первичных. Они компенсируют снижение жизнеспособности вируса, вызванное первичными мутациями. Однако дифференцировка первичных и вторичных мутаций позволяет лишь грубо оценить степень устойчивости вируса.

Передача устойчивых штаммов ВИЧ

Клиническое значение мутаций, уже имеющихся к началу лечения, пока неясно. В ретроспективном исследовании, включавшем 115 пациентов, в начале терапии фенотипическая устойчивость к ИП не обнаружена, к ННИОТ выявлена у 10% пациентов (к делавирдину у 25%, ифавиренцу у 4%), к НИОТ — менее чем у 1% пациентов. У 13% пациентов начальная схема терапии включала препараты со сниженной активностью [Miller et al., 1999a]. Другое ретроспективное исследование, включавшее 34 пациентов, показало, что предшествующие мутации на успех антиретровирусной терапии не влияли [Balotta et al., 1999].

Клинические исследования

Клиническая значимость оценки устойчивости до замены схемы терапии была подтверждена в проспективных контролируемых исследованиях — как в отношении фенотипирования [Cohen et al., 2000], так и генотипирования [Durant et al., 1999; Baxter et al., 1999; Tural et al., 2001]. У пациентов, чьи лечащие врачи получили информацию об имеющихся мутациях до смены терапии, удалось добиться большего снижения вирусной нагрузки, чем у пациентов, у которых профиль вирусной устойчивости не был известен.

Интерпретация генотипической устойчивости

НИОТ

К некоторым НИОТ (например, ламивудину) и ННИОТ выраженная устойчивость может появиться уже после одиночной мутации. Поэтому такие препараты следует назначать только в составе высокоактивных схем терапии. Однако в случае мутации M184V, определяющей устойчивость к ламивудину, ретроспективный анализ пяти

крупных исследований не обнаружил ухудшения результатов лечения. Предполагают, что мутация M184V приводит к снижению репликации вируса и его жизнеспособности [Sharma et al., 1999]. Несмотря на раннее появление мутации M184V, через 52 недели монотерапии ламивудином вирусная нагрузка оставалась на 0,5 log ниже, чем изначальная [Eron et al., 1995].

Относительно недавно стали выделять группу «мутаций устойчивости к аналогам тимидина» (ТАМ). Эта группа включает мутации M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y и K219Q, которые встречаются в основном при лечении зидовудином [Larder et al., 1989], но возможны и при лечении ставудином [Loveday et al., 1999]. По крайней мере три из этих мутаций приводят к снижению чувствительности к ставудину [Shulman et al., 2001]. Для перечисленных мутаций был предложен и другой термин — NAM (мутации устойчивости к аналогам нуклеозидов), поскольку они вызывают перекрестную устойчивость к всем другим аналогам нуклеозидов, кроме ламивудина.

Мутантные штаммы, выделенные у пациентов, у которых зидовудин, ламивудин и абакавир не эффективны, обычно имеют измеримую фенотипическую устойчивость. Две мутации ТАМ приводят к снижению чувствительности к зидовудину в 5,5 раза, три мутации NAM — в 29 раз, а четыре мутации NAM и более — в 100 раз и выше. При снижении чувствительности к абакавиру более чем в 7 раз, этот препарат скорее всего будет бесполезным. Обычно такая ситуация возникает при трех и более NAM в сочетании с мутацией M184V [Harrigan et al., 2000].

Фенотипическая устойчивость к ставудину или диданозину возникает реже и обычно выражена слабее [Larder et al., 2001]. Возможно, это связано с тем, что клинический порог устойчивости к этим препаратам ниже, чем технический, и поэтому фенотипическая устойчивость не всегда поддается измерению. Клинические данные показывают, что тенофовир эффективен даже несмотря на такие мутации NAM как D67, K70R, T215Y/F и K219Q/E. Однако при трех и более NAM, среди которых есть M41L или L210W, вирусологический ответ может снижаться [Drug Resistance Mutations Group of the IAS-USA, 2001].

Мутации M184V (возникает при лечении ламивудином) и L74V (возникает при лечении диданозином) могут нивелировать устойчивость, вызываемую ННИОТ-специфичными мутациями L100I and Y181C [Vandamme et al., 1999].

Мутация M184V приводит к восстановлению чувствительности к зидовудину и ставудину, при условии что имеется не более трех других зидовудин- или ставудин-ассоциированных мутаций [Shafer, 1995; Naeger et al., 2001].

В исследовании генотипической и фенотипической резистентности, включавшем 9000 проб, при мутации M184V устойчивость к ламивудину была повышена в 10 раз и более в 94% случаев. При сочетании мутаций M41L, L210W и T215Y устойчивость к зидовудину была повышена в 10 раз и более в 79% случаев. Если же им сопутствовала мутация M184V, то десятикратное увеличение устойчивости к зидовудину было только в 52% случаев. Мутация M184V также повышает чувствительность к тенофовиру [Miller et al., 2001]. Напротив, сочетание M184V с несколькими NAM или мутациями в положении 65, 74 или 115 снижает чувствительность к диданозину, зальцитабину и абакавиру [Harrigan et al., 2000; Lanier et al., 2001].

Множественная устойчивость ко всем НИОТ за исключением ламивудина отмечена при сочетании мутации T69SSX (это мутация T69S плюс вставка двух аминокислот — SS, SG или SA — между положениями 69 и 70) с зидовудин-ассоциированной

мутацией (или Q151M) и с другой мутацией множественной устойчивости (V75I, F77L или F116) [Masquelier et al., 2001].

Мутация множественной устойчивости Q151M приводит к умеренному снижению чувствительности к зидовудину, зальцитабину и абакавиру [Shafer, 2002a]. Она встречается относительно редко, ее распространенность не достигает 5%. Устойчивости к тенофовиру эта мутация не вызывает. В то же время, при вставке T69S устойчивость к тенофовиру возрастает почти в 20 раз [Miller et al., 2001].

Мутация L74V возникает при лечении диданозином или абакавиром и приводит к повышению устойчивости к диданозину и зальцитабину в 2–5 раз [Winters et al., 1997].

Снижение чувствительности к абакавиру в 2–3 раза на клиническую эффективность этого препарата не влияет, устойчивость к нему появляется при присоединении других мутаций [Tisdale et al., 1997].

Мутация K65R вызывает умеренную устойчивость к диданозину, абакавиру, зальцитабину, ламивудину и тенофовиру [Shafer 2002a], а также снижение жизнеспособности вируса.

Мутация V75T приводит примерно к пятикратному повышению устойчивости к ставудину, диданозину и зальцитабину, но встречается редко [Lacey et al., 1994]. В крупных когортных исследованиях измерения чувствительности показали, что почти у 29% пациентов, получавших ранее НИОТ, была повышена активность ННИОТ (подавляющие концентрации снижены на 30–60%). Снижение чувствительности к зидовудину или ламивудину сопровождалось повышением чувствительности к ННИОТ [Whitcomb et al., 2000]. Однако эти данные на тактику лечения пока не повлияли.

ННИОТ

Даже одной мутации может быть достаточно для развития выраженной устойчивости к одному или более ННИОТ. Относительно частая мутация K103N приводит к повышению устойчивости ко всем ННИОТ в 20–30 раз [Petropoulos et al., 2000]. Поэтому дальнейшее применение ННИОТ при этой мутации не рекомендуется.

Мутация V106A увеличивает устойчивость к невирапину в 30 раз и вызывает умеренную устойчивость к ифавиренцу. Мутации A98G, K101E и V108 вызывают небольшую устойчивость ко всем имеющимся на сегодняшний день ННИОТ. Мутация L101I вызывает устойчивость к ифавиренцу и делавирдину и небольшую устойчивость к невирапину. Мутация Y181C/I повышает устойчивость к невирапину в 30 раз, довольно быстро развивается и устойчивость к ифавиренцу. Мутация G190A связана с высокой устойчивостью к невирапину и умеренной к ифавиренцу и делавирдину. Мутации G190S и Y188C/L/H вызывают высокую устойчивость к невирапину и ифавиренцу [Shafer, 2002b; De Mendoza et al., 2002].

ИП

Мутации, возникающие при лечении ингибиторами протеазы, подробно описаны. Несмотря на высокую перекрестную устойчивость к саквинавиру, нелфинавиру, индинавиру и ритонавиру, первичные мутации относительно специфичны к отдельным препаратам. Поэтому, ранняя замена одного ИП на другой (т.е. до накопления нескольких мутаций) может быть эффективной.

Мутации в положениях 10, 20, 36, 63, 71, 77 и 93 сами по себе не вызывают устойчивости, но компенсируют снижение активности вирусной протеазы, вызванное первичными мутациями [Nijhuis et al., 1999].

Типичное для нелфинавира сочетание первичной мутации D30N со вторичными приводит лишь к слабой перекрестной устойчивости к индинавиру, ритонавиру и саквинавиру [Larder et al., 1999a]. При первичных мутациях M46I, V82A и L90M в сочетании с несколькими вторичными устойчивость к ритонавиру отмечена в 77% случаев, к нелфинавиру в 73% случаев, индинавиру и саквинавиру в 53% и 45% случаев соответственно. Ретроспективный анализ неэффективности лечения в рамках исследования NV15436, показал, что мутация L90M сопровождалась устойчивостью и к саквинавиру, и к нелфинавиру [Craig et al., 1999].

Показано, что возникающая на фоне нелфинавира мутация D30N значительно снижает способность вируса к репликации по сравнению с диким штаммом. Мутация L90M, возникающая на фоне саквинавира, приводит лишь к небольшому снижению способности вируса к репликации, которое может компенсироваться часто встречающейся мутацией L63P. В то же время, при мутации D30N мутация L63P компенсаторную способность в отношении репликации вируса почти не проявляет [Martines et al., 1999].

Мутация G48V возникает в основном на фоне саквинавира и повышает устойчивость к этому препарату в 10 раз. Если она сочетается с мутацией L90M, устойчивость к саквинавиру может возрастать в 100 раз и более [Jakobson et al., 1995].

Мутации V82A(/T/F/S) возникают в основном на фоне индинавира и ритонавира, и в сочетании с другими мутациями приводят к перекрестной устойчивости к другим ИП [Shafer, 2002c].

Мутации M46I/L63P/V82T/I84V и L10R/M46I/L63P/V82T/I84V, которые часто возникают на фоне индинавира, не снижают жизнеспособности вируса по сравнению с дикими штаммами.

Мутация I84V вызывает клиническую устойчивость ко всем ИП [Kempf et al., 2001].

Устойчивость к ампренавиру имеет свои особенности. Чаще всего на фоне этого препарата возникают мутации I50V, I54L и I54M. Они снижают чувствительность ко всем ИП, но к ампренавиру особенно [Snowden et al., 2000]. Среди 132 пациентов, ранее принимавших ИП, чувствительность к ампренавиру была сохранена у 71% пациентов со сниженной более чем в 2 раза чувствительностью к 1–3 ингибиторам протеазы и у 37% пациентов со сниженной чувствительностью к 4 ингибиторам протеазы. Устойчивость к ампренавиру обнаружена при мутациях L10I/R/V/F, M46I/L, I54L/V, I84V и L90M [Schmidt et al., 2000].

Специфичных для лопинавира мутаций пока не описано. Однако чувствительность к нему, как и ко всем остальным ИП, снижают мутации в положениях 10, 20, 24, 46, 53, 54, 63, 71, 82, 84, 90 [Kempf et al., 2001]. В частности, чувствительность к лопинавиру значительно снижают мутации K20M/R и F53L в сочетании с некоторыми другими.

Эффективность ИП у пациентов, которые уже получали препараты этой группы, зависит от числа мутаций. Если их менее 5, ИП₅₀ повышается в среднем в 2,7 раза, если мутаций 6–7 — в 13,5 раза, а если их 8 и более — в 44 раза. Однако есть данные, что лопинавир сохраняет эффективность несмотря на некоторую перекрестную устойчивость с индинавиром, ритонавиром, саквинавиром и нелфинавиром. В группе пациентов, у которых после лечения ИП чувствительность к

входившему в их схему ИП была снижена в 4 раза и более в 63% случаев, значимая фенотипическая устойчивость к лопинавиру была только в 5% случаев. Даже при наличии мутаций L10I/R, I54V, A71V/T и V82A/F/T, при которых чувствительность к лопинавиру снижается, эффективность лечения через 6–12 месяцев не пострадала. Хорошая активность препарата обусловлена тем, что в комбинации с ритонавиром лопинавир достигает высокой концентрацией в крови — на протяжении всего периода между введениями она более чем в 30 раз превышает ЭК₅₀ (эффективную концентрацию) для дикого штамма вируса и в 12 раз и более — для мутантного штамма [Kempf et al., 2000].

Новые препараты

В этом разделе мы рассмотрим устойчивость некоторых новых антиретровирусных препаратов.

Каправирин (AG1549) — представитель второго поколения ННИОТ. Этот препарат сохраняет активность даже при мутации Y181C, при которой утрачивается чувствительность к невирапину и делавирдину, и при мутации K103N, приводящей к устойчивости ко всем применявшимся до сих пор ННИОТ [Dezube et al., 1999; Potts et al., 1999].

Другой представитель второго поколения ННИОТ — ТМС 125 — эффективен и против диких штаммов вируса, и штаммов с мутациями устойчивости к ННИОТ L100I, K103N, Y181C, Y188L и G190A/S [Gaard et al., 2002].

Еще один представитель второго поколения ННИОТ — DPC083, препарат с хорошей фармакокинетикой. Он эффективен при одиночных мутациях (например, K100I и K103N), и при двойных (K103N + Y181C, K103N + V108I и K103N + P225H), которые встречаются при неэффективности невирапина, делавирдина и ифавиренца [Fiske et al., 2000].

Типранавир (TPV) — первый непептидный ингибитор протеазы, активный против устойчивых к ИП штаммов. При исследовании фенотипической устойчивости 90% штаммов с высокой устойчивостью к ритонавиру, саквинавиру, индинавиру и нелфинавиру были чувствительны к типранавиру [Larder et al., 2000]. В исследовании 41 пациента, получавших не менее двух ИП, комбинация типранавира с ритонавиром была эффективной на протяжении 48 недель у 35 пациентов. Только у 1 пациента устойчивость к типранавиру повысилась более чем в 10 раз. Число и тип ИП-ассоциированных мутаций на момент начала лечения типранавиром/ритонавиром не влияли на вирусологический ответ. В четырех штаммах из шести с пониженной чувствительностью были обнаружены точечные мутации V82T и L33 (I, F, или V) [Schwartz et al., 2002].

Данных об устойчивости к атазанавиру — новому азапептидному ингибитору протеазы — пока недостаточно. Возможна перекрестная устойчивость с другими ИП: у 30–67% штаммов со сниженной чувствительностью к 3–4 ИП была снижена чувствительность и к атазанавиру [Colonna, 2000]. Первичная мутация при лечении атазанавиром по-видимому, возникает в положении 88 [N88S; Gong et al., 2000]. У пациентов, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, появление на фоне атазанавира мутации I50L (нередко в сочетании с мутацией A71V) сопровождалось снижением чувствительности к атазанавиру, однако чувствительность к ампренавиру, индинавиру, нелфинавиру, ритонавиру и саквинавиру при этом повышалась [Colonna et al., 2002].

У пациентов, получавших ИП, дальнейшие мутации (особенно I84V) снижают чувствительность сразу ко всем ИП.

Выводы

Контролируемые исследования показывают, что оценка устойчивости способствует улучшению результатов антиретровирусной терапии. Исследование устойчивости рекомендовано руководствами по лечению ВИЧ-инфекции, а первые фармако-экономические исследования показали, что эти исследования себя окупают [Weinstein et al., 2001]. Однако до сих пор эти исследования во многих странах медицинским страхованием не оплачиваются.

И генотипические, и фенотипические исследования показывают высокую воспроизводимость результатов независимо от используемого метода. Однако интерпретация профилей устойчивости остается сложной задачей, требующей постоянного обновления данных. Важнейшее условие эффективного использования фенотипических исследований — определение клинических пороговых величин.

Исследование устойчивости наряду с оценкой соблюдения режима терапии, метаболизма препаратов и их концентрации в крови играет важную роль в антиретровирусной терапии.

Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ**Таблица 1. Мутации устойчивости к ингибиторам обратной транскриптазы**

(источники: ANRS – AC 11 Groupe Resistance, Sept. 2002, <http://hiv.net/link.php?id=138>; De Mendoza 2002, Shafer 2002a-c, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001)

Ингибиторы обратной транскриптазы	Мутации устойчивости
Зидовудин	T215 Y/F (особенно в сочетании с другими ТАМ*) ≥ 3 из следующих мутаций: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E Q151M (особенно в сочетании с A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (вставка)**
Ставудин	V75M/S/A/T T215Y/F (обычно в сочетании с другими ТАМ*) ≥ 3 ТАМ* Q151M (особенно в сочетании с A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (вставка)**
Абакавир	≥ 5 из следующих мутаций M41L, D67N, L74V, M184V, L210W T215Y/F M184V+L74V+/-115F +/-K65R Q151M (особенно в сочетании с A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (вставка)**
Ламивудин	M184V/I T 69 SSX (вставка)**
Диданозин	L74V T215 Y/F и ≥ 3 из следующих мутаций: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E Q151M (особенно в сочетании с A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (вставка)** K65R (частичная устойчивость) M184V (частичная устойчивость)
Зальцитабин	T69D/N/S L74V Q151M (особенно в сочетании с A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (вставка)** K65R (частичная устойчивость) M184V (частичная устойчивость)
Тенофовир DF	T 69 SSX (вставка)** ≥ 3 ТАМs в сочетании с M41L или L210W K65R (частичная устойчивость)

*ТАМ — мутации устойчивости к аналогам тимидина.

** T69 SSX в сочетании с T215Y/F и другими ТАМ приводит к выраженной устойчивости ко всем НИОТ и тенофовиру.

Таблица 2. Мутации устойчивости к ННИОТ

(Источники: ANRS – AC11 Groupe Resistance, Sept. 2002, <http://hiv.net/link.php?id=138>; De Mendoza 2002, Shafer 2002a-c, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001). Жирным шрифтом выделены мутации, вызывающие высокую степень устойчивости.

ННИОТ	Мутации устойчивости
Ифавиренц	L100I K101E K103N Y181C Y188L G190S/A P225H M230L
Невирапин	A98G L100I K101E K103N V106A Y181C/I Y188C/H G190A/S M230L
Делавирдин	A98G L100I K101E K103N,T V106A Y181C Y188C/L M230L P236L

Таблица 3. Мутации устойчивости к ингибиторам протеазы

(Источники: ANRS – AC 11 Groupe Resistance, Sept. 2002, <http://hiv.net/link.php?id=138>; De Mendoza 2002, Shafer 2002a-c, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001)

ИП	Первичные мутации*	Дополнительные мутации, связанные с устойчивостью*
Индинавир	M46I/L V82A/F/S/T L84V	V32I, F53L, I54V/L, L90M
Саквинавир	G48V L84V L90M	F53L, I54V/L, V82A/F/S/T
Нелфинавир	D30N L84V N88S/D L90M	M46I/L, G48V, F53L, I54V/L, V82A/F/S/T
Ритонавир	V82A/F/S/T L84V	V32I, M46I/L, I50V, F53L, I54V/L, L90M
Ампренавир	I50V (особенно в сочетании с M46I, I47V)	L10I, V32I, M46I/L, I47V, I54L/M/V, V82A/F/I/T/S, I84V, L90M
Лопинавир	≥ 6–8 из следующих мутаций: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/T, I84V, L90M	
Атазанавир (предварительные данные)	I50L – часто в сочетании с A71V	I84V, N88S
Типранавир (предварительные данные)	≥ 3 из следующих мутаций: L33I/F/V, V82T, I84V, L90M	

* Вторичные мутации в положениях 10, 20, 36, 63, 71, 77 и 93, не захватывающих активные области, могут усиливать устойчивость, вызванную первичными мутациями.

Литература

1. Balotta C, Berlusconi A, Pan A, et al. Virologic and immunologic outcome in recent seroconverters bearing resistance-related mutations treated with NRTI or NRTI plus PI regimens. Abstract 370, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
2. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Merigan TC. A pilot study of the Short-term effects of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing (GART) in patients failing antiretroviral therapy. Abstract LB8, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
3. Chaix C, Grenier-Sennelier C, Durant J, et al. Economic Evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. Abstract 105, 3rd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies 1999, San Diego, CA, USA.
4. Cohen C, Kessler H, Hunt S, et al. Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: final analysis of a randomized trial (VIRA 3001). *Antiviral Ther.* 2000, 5: (supl 3): 67. Abstract 84.
5. Colonna R et al. BMS-232632 sensitivity of a panel of HIV-1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antiviral Therapy* 2000, 5: Abstract 8.
6. Colonna RJ, Friberg J, Rose RE, Lam E, Parkin N. Identification of amino acid substitutions correlated with reduced atazanavir susceptibility in patients treated with atazanavir-containing regimens. *Antiviral Ther* 2002, 7:S4. Abstract 4.
7. Craig C, Goddard C, Whittaker L et al. HIV-1 genotype and phenotype during dual therapy (NV15436 sub-study). Abstract 103, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
8. De Mendoza C, Gallego O, Soriano V. Mechanisms of Resistance to Antiviral Drugs – Clinical Implications. *AIDS Rev* 2002, 4: 64-82.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12152520>
9. Dezube BJ, Jacobs MS, Leoung G, et al. A second generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, AG1549, in patients with HIV-1: a phase I study. Abstract 200, 7th ECCAT 1999, Lisbon, Portugal.
10. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993, 90:4171-4175. <http://amedeo.com/lit.php?id=8387212>
11. Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001. Special Contribution. *Drug Resistance Update.* Dec. 2001: Volume 9: Issue 6.
12. Durant J, Clevenbergh P, Halfon et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999, 353:2195-99.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10392984>
13. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995, 333:1662-1669. <http://amedeo.com/lit.php?id=7477218>
14. Fiske WD, Brennan JM, Harrison RR, et al. Pharmacokinetics of a Second-Generation NNRTI, DPC 083, after Multiple Oral Doses in Healthy Volunteers. Abstract 99, 7th CROI 2000, San Francisco, USA..
15. Gazzard B, Pozniak A, Arasteh K, et al. TMC125, a next-generation NNRTI, demonstrates high potency after 7 days therapy in treatment-experienced HIV-1-infected individuals with phenotypic NNRTI resistance. Abstract 4, 9th CROI 2002, Chicago, USA.
16. Gong YF, Robinson BS, Rose RE, et al. In vitro resistance profile of the HIV type 1 protease inhibitor BMS-232632. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000, 44:2319-2316. <http://amedeo.com/lit.php?id=10952574>
17. Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 181:912-920. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720512>

18. Havlir DV, Gamst A, Eastman S, Richman DD. Nevirapine-resistant HIV: kinetics of replication and estimated prevalence in untreated patients. *J Virol* 1996, 70:7894-7899. <http://amedeo.com/lit.php?id=8892912>
19. Jacobsen H, Yasargil K, Winslow DL, et al. Characterization of HIV type 1 mutants with decreased sensitivity to proteinase inhibitor Ro 31-8959. *Vi-rology* 1995, 206:527-534. <http://amedeo.com/lit.php?id=7831807>
20. Kempf D, Xu Y, Brun S, et al. Baseline genotype and phenotype do not predict response to ABT-378/Ritonavir in PI-experienced patients at 24 and 48 weeks. Abstract 731, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.
21. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol* 2001, 75:7462-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462018>
22. Lacey SF, Larder BA. Novel mutation (V75T) in HIV type 1 reverse transcriptase confers resistance to 2',3'-dideoxy-2',3'- dideoxythymidine in cell culture. *Antimicrob.Agents Chemother* 1994, 38:1428-1432. <http://amedeo.com/lit.php?id=7522429>
23. Lanier ER, Kubota M, Yau L, et al. Diverse effects of NRTI-associated mutations on resistance to abacavir, stavudine and zidovudine in the ZORRO trial. Abstract 1761, 41st ICAAC 2001, Chicago, USA. <http://hiv.net/link.php?id=27>
24. Lange J, Hill A, Ait-Khaled M, et al. Does the M184V mutation affect the efficacy of HAART. Abstract 384, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
25. Larder B, de Vroey V, Dehertogh P, et al. Predicting HIV-1 phenotypic resistance from genotype using a large phenotype-genotype relational database. Abstract 106, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
26. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 1989, 246:1155-1158. <http://amedeo.com/lit.php?id=2479983>
27. Larder BA, Bloor S. Analysis of clinical isolates and site-directed mutants reveals the genetic determinants of didanosine resistance. *Antivir Ther* 2001, 6:38.
28. Larder B, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000; 14: 1943-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>
29. Loveday C, Devereux H, Hockett L, Johnson M. High prevalence of mul-tiple drug resistance mutations in a UK HIV/AIDS patient population. *AIDS* 1999, 13: 627-628. <http://amedeo.com/lit.php?id=10203393>
30. Martinez-Picado J, Savara AV, Sutton L, et al. Replicative fitness of pro-tease inhibitor-resistant mutants of HIV type 1. *J Virol* 1999, 73:3744- 3752. <http://amedeo.com/lit.php?id=10196268>
31. Masquelier B, Race E, Tamalet C, et al. Genotypic and phenotypic re-sistance patterns of HIV type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): multicenter study of patients treated with RT inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:1836-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11353634>
32. Meyer PR, Matsuura SE, Schinazi RF, So AG, Scott WA. Differential removal of thymidine nucleotide analogues from blocked DNA chains by HIV reverse transcriptase in the presence of physiological concentrations of 2'-deoxynucleoside triphosphates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:3465-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=11083661>
33. Miller V, Hertogs K, Bloor, et al. Prevalence of phenotypic and genotypic resistance in recently infected, antiretroviral inexperienced patients: The German HIV-research initiative cohort. Abstract 381, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.

34. Miller MD, Margot NA, Hertogs K, Larder B, Miller V. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001, 20:1025-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11562951>
35. Naeger LK, Margot NA, Miller MD. Increased drug susceptibility of HIV-1 reverse transcriptase mutants containing M184V and zidovudine-associated mutations: analysis of enzyme processivity, chain-terminator removal and viral replication. *Antivir Ther* 2001, 6:115-26. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491416>
36. Nijhuis M, Schuurman R, de Jong D, et al. Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy. *AIDS* 1999, 13:2349-59. <http://amedeo.com/lit.php?id=10597776>
37. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-1586. <http://amedeo.com/lit.php?id=8599114>.
38. Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL, et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for HIV type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:920-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10722492>
39. Potts KE, Fujivara T, Sato A, et al. Antiviral activity and resistance profile of AG1549, a novel hiv-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Abstract 12, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
40. Schmidt B, Walter H, Marcus U, et al. Cross-Resistance to Amprenavir in PI-Treated Patients. Abstract 276, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.
41. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al. Rapid changes in HIV type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995, 171:1411-1419. <http://amedeo.com/lit.php?id=7539472>
42. Shulman NS, Winters MA, Shafer RW, et al. Subtle changes in susceptibility to stavudine predict virologic response to stavudine monotherapy after zidovudine treatment. *Antiviral Ther* 2001, 6(Suppl 1):124. Abstract 124.
43. Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir (tpv/rtv) in multiple PI-failure patients. Abstract 562, 9 th CROI 2002, Chicago IL, USA.
44. Sharma PL, Crumpacker CS. Decreased processivity of HIV type 1 reverse transcriptase (RT) containing didanosine-selected mutation Leu74Val: a comparative analysis of RT variants Leu74Val and lamivudine-selected Met184Val. *J Virol* 1999, 73:8448-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=10482597>
45. Shafer RW, Iversen AK, Winters MA, et al. The AIDS Clinical Trials Group 143 Virology Team. Drug resistance and heterogeneous longterm virologic responses of HIV type 1-infected subjects to zidovudine and didanosine combination therapy. *J Infect Dis* 1995, 172:70-78. <http://amedeo.com/lit.php?id=7541064>
46. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002a. <http://hiv.net/link.php?id=28>
47. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002b. <http://hiv.net/link.php?id=29>
48. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002c. <http://hiv.net/link.php?id=30>
49. Snowden W, Shortino D, Klein A, et al. Development of amprenavir resistance in NRTI-experienced patients: alternative mechanisms and correlation with baseline resistance to concomitant NRTIs [abstract 108]. *Antivir Ther* 2000; 5(Supplement 3):84.
50. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Utility of HIV genotyping and clinical expert advice - The Havana trial. Abstract 434, 8 th CROI 2001, Chicago, USA..

51. Tisdale M, Alnadaf T, Cousens D. Combination of mutations in HIV type 1 reverse transcriptase required for resistance to the carbocyclic nucleoside 1592U89. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:1094-1098. <http://amedeo.com/lit.php?id=9145875>
52. Vandamme AM, Van Laethen and de Clercq E. Managing resistance to anti-HIV drugs. *Drugs* 1999, 57:337/361.
53. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al. Cost-Effectiveness of resistance testing in HIV. *Ann Intern Med* 2001, 134:440-450. <http://amedeo.com/lit.php?id=11255519>
54. Whitcomb J, Deeks S, Huang W, et al. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000 San Francisco, CA, USA.
55. Winters MA, Shafer RW, Jellinger RA, et al. HIV type 1 reverse transcriptase genotype and drug susceptibility changes in infected individuals receiving dideoxyinosine monotherapy for 1 to 2 years. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997, 41:757-762. <http://amedeo.com/lit.php?id=9087484>

Глава 7.

Описание антиретровирусных препаратов

Б. Кампс, К. Хоффман

Абакавир (Abacavir, ABC)

В редких случаях абакавир вызывает реакции гиперчувствительности. Абакавир должны назначать только специалисты по ВИЧ-инфекции! В остальном абакавир хорошо переносится, по-видимому, меньше повреждает митохондрии, чем другие НИОТ и представляется довольно перспективным препаратом. К сожалению, существует перекрестная устойчивость к абакавиру и многим другим НИОТ.

Торговые названия: Зиаген, Тризивир

Формы выпуска:

Зиаген : таблетки 300 мг; раствор для приема внутрь 20 мг/мл, 240 мл

Тризивир: таблетки, содержащие 300 мг абакавира, 150 мг ламивудина и 300 мг зидовудина

Группа препаратов: Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ)

Производитель: GlaxoSmithKline

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь: 300 мг 2 раза в сутки. Можно принимать натощак или во время еды.

Побочные эффекты: У 2—6% пациентов абакавир вызывает синдром гиперчувствительности. Обычно он развивается в первые 6 недель лечения. Частые, но не обязательные симптомы — зуд и сыпь. Единственными проявлениями синдрома могут быть лихорадка и постепенно нарастающее недомогание. Иногда появляются желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, понос, боль в животе) и слабость, однако у этих симптомов могут быть и другие причины. Повышение активности печеночных ферментов, бессонница и головокружение отмечаются редко. Предполагают, что существует генетическая предрасположенность к синдрому гиперчувствительности на абакавир.

Примечания и предосторожности: Абакавир противопоказан при реакциях гиперчувствительности на него в анамнезе. Также нельзя после перерыва возобновлять лечение абакавиром, если невозможно исключить реакции гиперчувствительности ретроспективно. Перед началом лечения пациента следует подробно (но без устрашения) предупредить о возможных реакциях гиперчувствительности. При появлении симптомов (см. ниже) препарат отменяют, однако если симптомы легкие, не нужно это делать слишком быстро — возможно, они вызваны сопутствующей инфекцией. При тщательном наблюдении за пациентом лечение абакавиром можно продолжить еще один-два дня. При подозрении на реакцию гиперчувствительности дальнейшее лечение абакавиром противопоказано, так как повторная аллергическая реакция может быть смертельной.

Пациент должен знать, что при появлении двух и более из следующих симптомов он должен **немедленно** обратиться к врачу:

- лихорадка
- одышка, боль в горле или кашель
- сыпь (покраснение кожи или зуд)
- тошнота, рвота, понос или боль в животе
- сильная слабость, разбитость или общее недомогание

Взаимодействия: При приеме 0,7 г/кг алкоголя (соответствует примерно 0,5 л вина) сабакавира увеличивается на 41%, а период полувыведения — на 26%.

Источники информации в интернете:

США: <http://hiv.net/link.php?id=53>

Литература

1. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with hiv lipoatrophy: a randomized trial. JAMA 2002, 288: 207-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095385>
2. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. AIDS 2001, 15: 1517-1526. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504984>
3. Fallon J, Ait-Khaled M, Thomas DA, et al. HIV-1 genotype and phenotype correlate with virological response to abacavir, amprenavir and efavirenz in treatment-experienced patients. AIDS 2002, 16: 387-396. <http://amedeo.com/lit.php?id=11834950>
4. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet 2002, 359: 1121-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943262>
5. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis 2002, 34: 1137-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915004>
6. Loeliger AE, Steel H, McGuirk S, Powell WS, Hetherington SV. The abacavir hypersensitivity reaction and interruptions in therapy. AIDS 2001, 15: 1325-6.
7. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B* 5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet 2002, 359: 727-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888582>
8. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV-infection. J Infect Dis 2002, 185: 1251-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>
9. Sankatsing SU, Prins JM. Agranulocytosis and fever seven weeks after starting abacavir. AIDS 2001, 15: 2464-5.
10. Toerner JG, Cvetkovich T. Kawasaki-like syndrome: abacavir hypersensitivity? Clin Infect Dis 2002; 34: 131-3.
11. Wasmuth JC, Herhaus C, Rцmer K, et al. Efficacy and safety of abacavir plus efavirenz as a salvage regimen in HIV-infected individuals after 48 weeks. AIDS 2002, 16: 1077-8.
12. Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. AIDS 2001, 15: 2423-2429. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740193>

Агенераса — см. Ампренавир

Ампренавир (Amprenavir, APV)

Без усиления ритонавиром ампренавир сегодня используется редко из-за необходимости принимать большое количество таблеток. В комбинации с ритонавиром ампренавир служит выгодным компонентом резервных схем терапии, поскольку сохраняет активность при устойчивости вируса к другим ИП. С появлением формы-предшественника (фосампренавир) в будущем этот препарат сможет найти более широкое применение.

Торговое название: Агенераза

Формы выпуска: капсулы 50 мг и 150 мг, раствор для приема внутрь 15 мг/мл, 240 мл

Группа: Ингибитор протеазы ВИЧ

Производитель: GlaxoSmithKline

Показания: ВИЧ-инфекция с устойчивостью к другим ингибиторам протеазы ВИЧ

Дозы для приема внутрь:

ампренавир, 8 капсул по 150 мг 2 раза в сутки (1200 мг 2 раза в сутки)

или

ампренавир, 4 капсулы по 150 мг 2 раза в сутки (600 мг 2 раза в сутки) плюс ритонавир 100 мг 2 раза в сутки

или

ампренавир, 8 капсул по 150 мг 1 раз в сутки (1200 мг 1 раз в сутки) плюс ритонавир, 200 мг 1 раз в сутки

Раствор для приема внутрь: 1,5 мл/кг 2 раза в сутки. Важно: биодоступность ампренавира в растворе для приема внутрь на 14% ниже, чем ампренавира в капсулах. Поэтому доза для ампренавира в капсулах в пересчете на мг/кг будет отличаться от дозы для раствора. Доза для раствора будет выше: 17 мг/кг 3 раза в сутки (= 1,1 мл/кг 3 раза в сутки), максимальная доза составляет 2800 мг/сут.

Коррекция дозы при печеночной недостаточности:

5—8 баллов по шкале Чайлда—Пью: 450 мг 2 раза в сутки;

9—12 баллов по шкале Чайлда—Пью: 300 мг 2 раза в сутки.

Побочные эффекты: Преобладают желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота, диарея, метеоризм, тенезмы. Возможна околоротовая парестезия, а также головная боль, слабость, сыпь (у 5—10% пациентов, обычно появляется на второй неделе лечения). В редких случаях развивается синдром Стивенса—Джонсона (< 1%).

В сочетании с ритонавиром ампренавир чаще вызывает повышение уровней холестерина, триглицеридов и печеночных аминотрансфераз. Снижается толерантность к глюкозе, в редких случаях развивается сахарный диабет. Возможна липодистрофия.

Примечания и предосторожности: Ампренавир противопоказан беременным и детям до 4 лет жизни, а также при лечении рифампицином, алкалоидами спорыньи, цизапридом, бепридиллом, пимозидом, мидазоломом и триазоломом. Следует избегать сочетания с амиодароном, варфарином, лидокаином, трициклическими антидепрессантами, хинидином, циклоспорином и такролимусом. Не рекомендуется также применять ампренавир на фоне ловастатина, симвастатина, карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина, а также силденафила (повышается риск артериальной гипотонии, приапизма).

У пациентов с аллергией к сульфаниламидам в анамнезе ампренавир применяют с осторожностью.

При одновременном лечении рифабутином дозу последнего снижают вдвое.

Интервал между приемами ампренавира и антацидов или диданозина должен

составлять не менее 1 часа. При сочетании ампренавира с лопинавиром нужно корректировать дозу (следить за концентрацией препарата в плазме!)

Раствор ампренавира содержит 50% пропиленгликоля, поэтому он противопоказан детям до 4 лет, беременным, пациентам с печеночной или почечной недостаточностью, а также получающим дисульфирам или метронидазол.

Источники информации в интернете (США):

Капсулы: <http://hiv.net/link.php?id=61>

Раствор: <http://hiv.net/link.php?id=62>

Комбинация с ритонавиром: <http://hiv.net/link.php?id=63>

Литература

1. Demarles D, Gillotin C, Bonaventure-Paci S, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir coadministered with grapefruit juice. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 1589-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11959608>
2. Dube MP, Qian D, Edmondson-Melancon H, et al. Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002, 35: 475-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12145733>
3. Duval X, Lamotte C, Race E, et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 570-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796381>
4. Fätkenheuer G, Rümmer K, Kamps R, Salzberger B, Burger D. Pharmacokinetics of amprenavir and lopinavir in combination with nevirapine in highly pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 2001, 15: 2334-5.
5. Gallego O, Corral A, de Mendoza C, Soriano V. Prevalence of the HIV protease mutation N88S causing hypersensitivity to amprenavir. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1288-9.
6. Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. *AIDS* 2002, 16: 797-8.
7. Mauss S, Schmutz G, Kuschak D. Unfavourable interaction of amprenavir and lopinavir in combination with ritonavir? *AIDS* 2002; 16: 296-7.
8. Pereira AS, Smeaton LM, Gerber JG, et al. The pharmacokinetics of amprenavir, Zidovudine, and Lamivudine in the genital tracts of men infected with HIV. *J Infect Dis* 2002; 186: 198-204. <http://amedeo.com/lit.php?id=12134255>
9. Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, et al. Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. *AIDS* 2002, 16: 1009-17. <http://amedeo.com/lit.php?id=11953467>
10. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of HIV protease inhibitors used in combination with amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 3663-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11709366>
11. Zachary KC, Hanna GJ, D'Aquila RT. HIV type 1 hypersusceptibility to amprenavir in vitro can be associated with virus load response to treatment in vivo. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 2075-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11700580>

Атазанавир (Atazanavir, AZV)

Атазанавир — первый ингибитор протеазы ВИЧ, пригодный для однократного приема в сутки. По антивирусной активности атазанавир близок к нелфинавиру. По сравнению с усиленными ингибиторами протеазы атазанавир немного менее активен, но не вызывает нарушений липидного профиля. Предупреждает ли это развитие липодистрофии — пока не известно. Планируется, что препарат будет одобрен к применению весной 2003 г.

Торговое название: Реятаз

Формы выпуска: капсулы 200 мг

Группа: Ингибитор протеазы ВИЧ

Производитель: Bristol-Myers Squibb

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь: 400 мг 1 раз в сутки, желательно во время еды.

Побочные эффекты: Часто повышается уровень билирубина, но на лечение это не влияет. У 30% пациентов возникает диарея. Возможны также тошнота, рвота, головная боль, боль в животе. Обычно эти жалобы через несколько недель проходят. В отличие от других ИП атазанавир не вызывает нарушений липидного профиля. Относительно липодистрофии данных пока нет.

Примечания и предосторожности: На фоне ифавиренца снижается уровень атазанавира. В одном исследовании [O'Mara et al., 2002] этот эффект был компенсирован дополнительным назначением 200 мг ритонавира. Рифабутин на фармакокинетику атазанавира не влияет.

Литература

1. Agarwala S, Mummaneni V, Randall D, et al. Pharmacokinetic effect of rifabutin on atazanavir with and without ritonavir in healthy subjects. Abstract 445, 9th CROI 2002, Washington, USA. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13619.htm>
2. Murphy R et al. Switch to atazanavir from nelfinavir associated with cholesterol and triglyceride improvement: 12 week results from BMS AI424-044. Fourteenth International AIDS Conference, Barcelona, abstract LbPeB9013, 2002. <http://hiv.net/link.php?id=65>
3. Piliro P, Cahn C, Pantaleo G, et al. Atazanavir: A Once-Daily Protease Inhibitor with a Superior Lipid Profile: Results of Clinical Trials Beyond Week 48. Abstract 706, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13827.htm>
4. Preston S, Piliro P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13543.htm>
5. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS-232632, a highly potent HIV protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:2093-2099. Original-Artikel: <http://aac.asm.org/cgi/content/full/44/8/2093?view=full&pmid=10898681>
6. Squires KE, Thiry A, Giordano M, for the AI424-034 International Study Team. Atazanavir QD and efavirenz QD with fixed-dose ZDV+3TC: Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 24 (AI424-034). Abstract H-1076, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA

Видекс — см. Диданозин

Вирамун — см. Невирапин

Вирасепт — см. Нелфинавир

Вирид — см. Тенофовир

Делавирдин (Delavirdine, DLV)

Из-за взаимодействий с другими препаратами и неудобства дозировки делавирдин использовался редко, а с появлением двух других ННИОТ — невирапина и ифавиренца — еще больше сдал свои позиции. Однако у этого препарата есть и преимущества: он очень хорошо переносится (не токсичен ни для печени, ни для ЦНС), и повышает уровни индинавира и саквинавира. По мере накопления данных, делавирдин мог бы стать альтернативой ритонавиру в качестве усилителя. Перекрестная устойчивость к ННИОТ обычно распространяется и на делавирдин.

Торговое название: Рескриптор

Формы выпуска: таблетки 100 мг и 200 мг

Группа: Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ)

Производитель: Pfizer

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь: 400 мг 3 раза в сутки

Побочные эффекты: Сыпь (обычно появляется в первые 6 недель лечения). При легкой сыпи ограничиваются симптоматическим лечением антигистаминными средствами. При появлении общих симптомов, например лихорадки, конъюнктивита, миалгии и артралгии, делавирдин отменяют. Возможны тошнота, повышение активности аминотрансфераз.

Примечания и предосторожности: Делавирдин не совместим с рифабутином, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, алпразоламом, астемизолом, фенобарбиталом, цизапридом, мидазоламом, терфенадином и триазоламом.

Сведений о сочетании с нелфинавиром, лопинавиром и ритонавиром недостаточно. По некоторым данным, делавирдин снижает уровень ампренавира.

Делавирдин подавляет активность изоферментов CYP3A и тем самым влияет на метаболизм многих препаратов. Делавирдин увеличивает AUC силденафила, дапсона, кларитромицина, хинидина и варфарина. Уровень делавирдина снижается на фоне диданозина, H₂-блокаторов, карбамазепина, фенитоина и антацидов.

Пациенту следует сказать, что делавирдин можно растворять в воде: развести таблетку в стакане воды, подождать несколько минут, пока она полностью растворится, и выпить. После этого налить в стакан еще немного воды, чтобы смыть остатки лекарства со стенок, и выпить.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=178>

Литература

1. Castro JG, Gutierrez L. Rhabdomyolysis with acute renal failure probably related to the interaction of atorvastatin and delavirdine. *Am J Med* 2002, 112: 505.
2. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. *Clin Infect Dis* 2000, Suppl 2:S130-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860897>
3. Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. *AIDS* 2002; 16: 798-9.
4. Smith D, Hales G, Roth N, et al. A randomized trial of nelfinavir, ritonavir, or delavirdine in combination with saquinavir-SGC and stavudine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2001, 2:97-107. <http://amedeo.com/lit.php?id=1159051>
5. Wood R, Hawkins DA, Moyle G, et al. Second placebo-controlled study in naive individuals confirms the role of delavirdine in highly active antiretro-viral, protease-sparing treatment. Abstract 624, 6th CROI 1999, Chicago, USA. <http://www.retroconference.org/99/abstracts/624.htm>

Диданозин (*Didanosine, ddI*)

Важный, хорошо изученный и широко используемый НИОТ. Диданозин и ставудин могут усиливать токсичность друг друга. Диданозин можно принимать 1 раз в сутки, но обязательно — натощак и отдельно от большинства других антиретровирусных препаратов.

Торговое название: Видекс

Формы выпуска:

Таблетки, содержащие буфер: 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг

Кишечнорастворимые капсулы: 125 мг, 200 мг, 250 мг, 400 мг

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь для детей: 2 г/100 мл

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь для детей: 4 г/200 мл

Группа: Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ)

Производитель: Bristol-Myers Squibb

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь: 400 мг 1 раз в сутки при массе тела \geq 60 кг и 250 мг 1 раз в сутки при массе тела $<$ 60 кг. Диданозин следует принимать натощак, не менее чем за 2 часа до еды или через 1 ч после еды.

Побочные эффекты: Диарея, тошнота, головная боль, сыпь. Панкреатит (может развиться даже после длительного благополучного лечения препаратом). Периферическая полинейропатия. Редко (обычно при комбинации со ставудином) — лактацидоз.

Примечания и предосторожности: Препарат противопоказан больным алкоголизмом с острым или хроническим панкреатитом. По возможности следует избегать одновременного лечения препаратами, которые могут вызвать панкреатит (например, не вводить пентамидин в/в). Следующие препараты следует применять с осторожностью: этамбутол, цисплатин, дисульфирам, этионамид, изониазид, винкристин и другие, которые могут вызывать периферическую нейропатию. Интервал между приемом диданозина и индинавира, зальцитабина, дапсона, кетоконазола, итраконазола и тетрациклинов должен составлять не менее 2 ч. При лечении тенофовиром дозу диданозина нужно снизить.

Начав лечение, ежемесячно определяют активность амилазы и печеночных аминотрансфераз, уровень билирубина и делают общий анализ крови. Пациента следует предупредить о риске панкреатита. При подозрении на панкреатит диданозин отменяют и в дальнейшем больше не назначают.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=86>

Литература

1. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. *AIDS* 2001, 15: 1269-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426071>
2. Damle BD, Mummaneni V, Kaul S, Knupp C. Lack of effect of simultaneously administered didanosine encapsulated enteric bead formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazole, or ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 385-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796346>
3. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500/ul *N Engl J Med* 1996, 335:1081-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813038>
4. Marzolini C, Chave JP, Telenti A, Brenas-Chinchon L, Biollaz J. Impaired absorption of rifabutin by concomitant administration of didanosine. *AIDS* 2001, 15: 2203-4.
5. Moyle GJ, Gazzard BG. Differing reverse transcriptase mutation patterns in individuals experiencing viral rebound on first-line regimens with stavudine/didanosine and stavudine/lamivudine. *AIDS* 2001, 15: 799-800.

Зальцитабин (Zalcitabine, ddC)

Один из первых антиретровирусных препаратов. Сегодня используется редко из-за необходимости многократного приема в сутки, риска полинейропатии и перекрестной устойчивости с диданозином. По имеющимся данным зальцитабин менее активен, чем диданозин и ставудин.

Торговое название: Хивид

Формы выпуска: таблетки 0,375 мг и 0,75 мг

Группа: Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ)

Производитель: Hoffmann-La Roche

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь: 0,75 мг 3 раза в сутки. При почечной недостаточности дозу снижают:

при клиренсе креатинина 40—10 мл/мин до 0,75 мг 2 раза в сутки,

при клиренсе креатинина < 10 мл/мин до 0,75 мг 1 раз в сутки.

Побочные эффекты: Периферическая нейропатия (до 30% случаев), афтозный стоматит (до 4% случаев), панкреатит (< 1% случаев). В редких случаях возникают сыпь, лактацидоз, жировая дистрофия печени.

Примечания и предосторожности: Зальцитабин противопоказан при полинейропатии. Пациентам с панкреатитом в анамнезе зальцитабин назначают с осторожностью. Зальцитабин нельзя назначать одновременно с нейротоксичными препаратами, в том числе этамбутолом, цисплатином, дисульфирамом, этионамидом, винкристином, изониазидом. Не рекомендуется сочетание с диданозином и ставудином из-за недостаточно изученных взаимодействий и риска перекрестной устойчивости. Лучшее сочетание — с зидовудином.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=84>

Литература

1. Adkins JC, Peters DH, Faulds D. Zalcitabine. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of HIV-infection. *Drugs* 1997; 53: 1054-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=9179531>

Зерит — см. Ставудин

Зиаген — см. Абакавир

Зидовудин (Zidovudine, AZT)

Один из первых и наиболее изученных антиретровирусных препаратов. Из-за желудочно-кишечных побочных эффектов и токсичности для костного мозга препарат несколько сдал свои позиции. Однако и сегодня он остается важным компонентом многих схем ВААРТ, особенно благодаря хорошему проникновению в ЦНС и относительно низкой токсичности для митохондрий (длительная хорошая переносимость).

Торговое название: Ретровир, Комбивир, Тризивир

Формы выпуска:

Ретровир:

капсулы 100 мг и 250 мг,

таблетки 300 мг,

сироп 10 мг/мл, флакон 240 мл

раствор для в/в введения 10 мг/мл, ампулы по 20 мл

Комбивир:

таблетки, содержащие 300 мг зидовудина и 150 мг ламивудина

Тризивир:

таблетки, содержащие 300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина и 300 мг абакавира

Производитель: GlaxoSmithKline

Показания: ВИЧ-инфекция; профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку

Дозы: 250 мг 2 раза в сутки или 200 мг 3 раза в сутки. В составе Комбивира и Тризивира

— 300 мг 2 раза в сутки.

При клиренсе креатинина < 20 мл/мин: 300—400 мг/сут.

При гемодиализе: 300 мг/сут.

При печеночной недостаточности: 100 мг 3 раза в сутки.

Побочные эффекты: Тошнота, рвота, неприятные ощущения в животе, головная боль, миалгия, головокружение. Макроцитарная анемия (средний эритроцитарный объем почти всегда повышен), в редких случаях — нейтропения. Возможно повышение активности ЛДГ, КФК и аминотрансфераз. В редких случаях — лактацидоз.

Примечания и предосторожности: Не назначать вместе со ставудином!

Повышается токсичность для костного мозга при использовании с другими препаратами, угнетающими кроветворение, особенно с ганцикловиром, а также триметропримом/сульфаметоксазолом, дапсоном, этопозидом, пириметамином, интерфероном, даунорубицином, винбластином, винкристином, сульфадиазином, амфотерицином В и рибавирином.

Рибавирин снижает антивирусную активность зидовудина *in vitro*. Одновременного использования зидовудина и рибавирина следует избегать.

В первое время ежемесячно делают общий анализ крови, определяют активность аминотрансфераз, КФК и уровень билирубина. Желудочно-кишечные нарушения лечат симптоматически, обычно они проходят через несколько недель. Анемия может развиться даже спустя несколько месяцев благополучного лечения.

Зидовудин — обязательный компонент антиретровирусной профилактики.

Источники информации в интернете (США):

Ретровир, таблетки: <http://hiv.net/link.php?id=66>

Ретровир, в/в введение: <http://hiv.net/link.php?id=67>

Комбивир: <http://hiv.net/link.php?id=68>

Тризивир: <http://hiv.net/link.php?id=69>

Литература

1. Blower S. Transmission of zidovudine resistant strains of HIV-1: the first wave. *AIDS* 2001, 15: 2317-8.
2. Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW, Beijnen JH. Drug interactions with Zidovudine. *AIDS* 1993, 7:445-60.
3. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. *AIDS* 2001, 15:1269-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426071>
4. Dabis F, Elenga N, Meda N, et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS* 2001, 15: 771-779. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371692>
5. Ekpini RA, Nkengasong JN, Sibailly T, et al. Changes in plasma HIV-1-RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. *AIDS* 2002, 16: 625-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873007>
6. Fischl MA: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987, 317:185 - 91. <http://amedeo.com/lit.php?id=3299089>
7. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV-infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, 337:734-9.
8. Hester EK, Peacock JE Jr. Profound and unanticipated anemia with lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients with HIV-infection. *AIDS* 1998, 12:439-40.
9. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV-infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797179>
10. Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002, 16: 631-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873008>
11. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001, 285: 2083-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=11311097>
12. Pellegrin I, Garrigue I, Caumont A, et al. Persistence of zidovudine-resistance mutations in HIV-1 isolates from patients removed from zidovudine therapy for at least 3 years and switched to a stavudine-containing regimen. *AIDS* 2001, 15: 1071-3.
13. Songok EM, Kakimoto K, Genga I, et al. Prenatal short-course zidovudine reduces mortality in children born to HIV-positive mothers in rural Kenya. *J Infect Dis* 2001, 183: 1540-2.

Инвироза — см. Саквинавир

Индинавир (Indinavir, IDV)

Эффективный и хорошо изученный ингибитор протеазы, использование которого отчасти ограничено побочными эффектами со стороны кожи, почек и ЖКТ. Препарат хорошо проникает в ЦНС, но теряет активность при множественной перекрестной устойчивости к другим ИП. Сегодня индинавир применяют с усилением ритонавиром, что упрощает режим лечения.

Торговое название: Криксиван

Формы выпуска: капсулы 200 мг, 333 мг и 400 мг

Группа: Ингибитор протеазы ВИЧ

Производитель: Merck

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь: В комбинации с ритонавиром:

индинавир, 800 мг 2 раза в сутки (по 2 капсулы 400 мг 2 раза в сутки) плюс

ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки (1 капсула 100 мг 2 раза в сутки)

или

индинавир, 400 мг 2 раза в сутки (по 1 капсуле 400 мг 2 раза в сутки) плюс ритонавир, 400 мг 2 раза в сутки (4 капсулы по 100 мг 2 раза в сутки).

Индинавир без усиления ритонавиром: 800 мг 3 раза в сутки (2 капсулы по 400 мг 3 раза в сутки) за 1 ч до еды или через 2 ч после еды. При нарушенной функции печени: 600 мг 3 раза в сутки (3 капсулы по 200 мг 3 раза в сутки).

Побочные эффекты: нефролитиаз (до 25% случаев). Реже: нефротоксичность с повышением уровня сывороточного креатинина; диарея, тошнота, рвота; относительно часто — сухость кожи, глаз, рта по типу синдрома Шегрена; вросший ноготь, паронихия, алопеция (редко); бессимптомная гипербилирубинемия; липодистрофия (ожирение туловища), дислипидемия, нарушения метаболизма глюкозы.

Примечания и предосторожности: Не совместим с рифампицином, астемизолом, терфенадином, цизапридом, триазоламом, алкалоидами спорыньи, симвастатином, ловастатином, препаратами зверобоя.

При приеме следующих препаратов требуется коррекция доз:

- Рифабутин: индинавир, 1000 мг 3 раза в сутки + рифампицин, 150 мг.
- Лопинавир: индинавир, 600 мг 2 раза в сутки.
- Кетоконазол и итраконазол: индинавир, 600 мг 3 раза в сутки.
- Силденафил: доза силденафила не должна превышать 25 мг за 48 ч.

Без усиления индинавир следует принимать натощак. Для профилактики нефролитиаза нужно выпивать не менее 1,5 л жидкости в сутки. Следует предупредить пациента о возможных симптомах нефролитиаза (гематурия, боль в боковых отделах живота), чтобы он своевременно обратился к врачу. Развитие нефролитиаза и кожных нарушений зависит от уровня препарата в крови.

Диданозин снижает всасывание индинавира, поэтому эти препараты обычно не комбинируют. В комбинации с ритонавиром индинавир можно принимать 2 раза в сутки и во время еды. Достаточный объем жидкости необходим и в этом случае.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=102>.

Литература

1. Begovac J, Bayer K, Krpan D, Kusec V. Osteosclerosis and periosteal new bone formation during indinavir therapy. *AIDS* 2002, 16: 803-4.
2. Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three HAART regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. *AIDS* 2000, 14: 1171-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894281>
3. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). *AIDS* 1999, 13: F53-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357371>
4. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>
5. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Jambroes M, et al. risk factors for urological symptoms in a cohort of users of the hiv protease inhibitor indinavir sulfate: The ATHENA Cohort. *Arch Intern Med* 2002, 162: 1493-501. <http://amedeo.com/lit.php?id=12090886>

6. Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000, 14: 1601-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983647>
7. Gallego O, de Mendoza C, Perez-Elias MJ, et al. Drug resistance in patients experiencing early virological failure under a triple combination including indinavir. *AIDS* 2001, 15: 1701-1706. <http://amedeo.com/lit.php?id=11546946>
8. Gatell JM, Lange J, Arnaiz JA, et al. A randomized study comparing continued indinavir (800 mg tid) vs switching to indinavir/ritonavir (800/100 mg bid) in HIV patients having achieved viral load suppression with indinavir plus 2 nucleoside analogues The BID Efficacy and Safety Trial (BEST). Abstract WeOrB484, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
9. Gerstoft J, Dragstedt UB, Cahn P. Final analysis of a randomised trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in adult HIV-1 infection: the MaxCmin1 trial. Abstract 2853, ICAAC 2002, San Diego, USA.
10. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2000;133:35-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10877738>
11. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV-infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997, 337:725-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>.
12. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 999-1008. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399982>
13. Kopp JB, Falloon J, Filie A, et al. Indinavir-associated interstitial nephritis and urothelial inflammation: clinical and cytologic findings. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1122-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915002>
14. Lacarelle B. High indinavir Cmin is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 374-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11917242>
15. Nolan D, Upton R, McKinnon E, et al. Stable or increasing bone mineral density in HIV-infected patients treated with nelfinavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 1275-1280. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426072>
16. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001, 15: F11-F18. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399973>
17. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV-infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000, 14: 1591-600. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983646>
18. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
19. Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. *HIV Med* 2002, 3:277-282. <http://amedeo.com/lit.php?id=12444946>

Ифавиренц (Efavirenz, EFV)

Ифавиренц — широко используемый ННИОТ с высокой антиретровирусной активностью. Препарат оказывает многочисленные побочные действия на ЦНС, патогенез которых недостаточно изучен. Ифавиренц взаимодействует со многими препаратами, которые широко применяются для лечения ВИЧ-инфицированных.

Торговые названия: Сустива, Стокрин

Формы выпуска: капсулы 50 мг, 100 мг, 200 мг и 600 мг

Группа: Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ)

Производитель: Bristol-Myers Squibb, MSD

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь: 600 мг в сутки (3 капсулы по 200 мг 1 раз в сутки или 1 капсула 600 мг 1 раз в сутки), лучше принимать препарат перед сном

Побочные эффекты: Кошмарные сновидения, головокружение, сонливость, спутанность сознания, бессвязность мышления, нарушения концентрации внимания, бессонница, деперсонализация. Обычно эти нарушения через несколько недель проходят. В первые недели лечения возможна сыпь (появляется в 15% случаев), однако тяжелой — с образованием пузырей, отслойкой эпидермиса и образованием язв — бывает редко. Возможно повышение активности печеночных ферментов, особенно γ -глутамилтрансферазы, а также гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.

Примечания и предосторожности: Ифавиренц противопоказан беременным. Ифавиренц не совместим с алкалоидами спорыньи, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, терфенадином и триазоламом, а также пероральными контрацептивами. Саквинавир и ампренавир можно сочетать с ифавиренцем, только при условии их усиления ритонавиром (в противном случае сывороточные концентрации недостаточны).

Следующие препараты в сочетании с ифавиренцем требуют коррекции доз:

- Лопинавир: увеличить дозу лопинавира до 4 капсул 2 раза в сутки
- Индинавир: увеличить дозу индинавира до 1000 мг 3 раза в сутки
- Рифабутин: увеличить дозу рифабутина до 450—600 мг в сутки.
- Метадон: можно увеличить дозу метадона на 20—40%.

В случае замены ифавиренцем ингибитора протеазы, рекомендуется в течение первой недели лечения ифавиренцем продолжать прием ингибитора протеазы.

Ифавиренц не следует принимать с жирной пищей, так как при этом снижается его всасывание.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=88>

Литература

1. Boffito M, Rossati A, Reynolds HE, et al. Undefined duration of opiate withdrawal induced by efavirenz in drug users with HIV-infection and undergoing chronic methadone treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18: 341-2.
2. Casado JL, Moreno A, Hertogs K, Dronda F, Moreno S. Extent and importance of cross-resistance to efavirenz after nevirapine failure. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18: 771-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167268>
3. Clotet B. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 244-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873073>
4. Estrada V, De Villar NG, Larrad MT, et al. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for HIV-infected patients with lipoatrophy. *Clin Infect Dis* 2002, 35: 69-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=12060877>
5. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002, 16: 299-300.
6. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>

Калетра — см. Лопинавир

Ковирацил — см. Эмтрицитабин

Комбивир (Combivir)

Формы выпуска: таблетки, содержащие 150 мг ламивудина и 300 мг зидовудина.

Группа: Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

Производитель: GlaxoSmithKline

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь: 1 таблетка 2 раза в сутки

При нарушенной функции почек (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин) и при анемии Комбивир заменяют на отдельные препараты и корректируют дозы ламивудина и зидовудина.

Предосторожности и побочные эффекты: см. Ламивудин и Зидовудин.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=68>

Криксиван — см. Индинавир

Ламивудин (Lamivudine, ЗТС)

Препарат хорошо переносится, но к нему быстро развивается устойчивость. Ламивудин входит в состав часто используемых комбинированных препаратов Комбивир и Тризивир. Ламивудин эффективен также против вируса гепатита В.

Торговое название: Эпивир, Комбивир и Тризивир

Формы выпуска:

Эпивир: таблетки 150 мг и 300 мг; раствор для приема внутрь 10 мг/мл 240 мл

Комбивир: таблетки, содержащие 150 мг ламивудина и 300 мг зидовудина

Тризивир: таблетки, содержащие 150 мг ламивудина, 300 мг зидовудина и 300 мг абакавира

Группа: Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ)

Производитель: GlaxoSmithKline

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь:

Эпивир : 300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сутки. При почечной недостаточности дозу снижают:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза
30—49	150 мг 1 раз в сутки
15—29	первая доза 150 мг, затем 100 мг 1 раз в сутки
5—14	первая доза 150 мг, затем 50 мг 1 раз в сутки
< 5	первая доза 50 мг, затем 25 мг 1 раз в сутки

Доза для детей: 4 мг/кг, максимальная — 150 мг 2 раза в сутки.

Комбивир: 1 таблетка (содержит 150 мг ламивудина и 300 мг зидовудина) 2 раза в сутки.

Тризивир: 1 таблетка (содержит 150 мг ламивудина, 300 мг зидовудина и 300 мг абакавира) 2 раза в сутки.

Пациентам с клиренсом креатинина < 50 мл/мин или нарушенной функцией печени Комбивир и Тризивир не назначают, вместо них используют отдельные формы зидовудина и ламивудина.

Побочные эффекты: Возможны слабость, тошнота, рвота, диарея, головная боль, бессонница, миалгия и артралгия, однако обычно они вызваны другими препаратами, входящими в состав Комбивира и Тризивира (см. Зидовудин и Абакавир). В редких случаях развиваются периферическая полинейропатия, панкреатит и лактацидоз.

Примечания и предосторожности: Дозу ламивудина необходимо корректировать в соответствии с показателями функции почек.

Источники информации в интернете (США):

Эпивир: <http://hiv.net/link.php?id=49>,

Комбивир: <http://hiv.net/link.php?id=50>,

Тризивир: <http://hiv.net/link.php?id=51>

Литература

1. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2001, 135: 954-964. <http://amedeo.com/lit.phpid=11730396>
2. Jankelevich S, Mueller BU, Mackall CL, et al. Long-term virologic and immunologic responses in HIV type 1-infected children treated with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *J Infect Dis* 2001, 183: 1116-1120. <http://amedeo.com/lit.phpid=11237839>
3. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naïve, incarcerated patients with HIV-infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.phpid=11797179>
4. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekecewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001, 285: 2083-93. <http://amedeo.com/lit.phpid=11311097>
5. Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. *HIV Med* 2002, 3:135-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010361>
6. Sension MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg BID with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. *HIV Clin Trials* 2002, 3:361-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12407485>
7. Thabut D, Thibault V, Benhamou Y, et al. Successful control of subfulminant hepatitis related to lamivudine-resistant hepatitis B virus in an HIV-infected patient. *AIDS* 2001, 15: 2463-4.

Лопинавир (Lopinavir, LPV)

Калетра — очень эффективный и относительно хорошо переносимый ИП. Этот препарат наиболее подходит для резервных схем терапии, поскольку активен даже у при устойчивости к другим ИП. Преимущества Калетры в качестве компонента стартовых схем перед другими усиленными ИП пока не доказаны. Недостатки — выраженная гиперлипидемия и взаимодействия с другими препаратами.

Торговое название: Калетра

Формы выпуска: Капсулы, содержащие 133,3 мг лопинавира и 33,3 мг ритонавира; флакон 180 штук.

Раствор для приема внутрь 160 мл, содержит 80 мг лопинавира и 20 мг ритонавира в 1 мл.

Хранить в холодильнике.

Группа: Ингибитор протеазы ВИЧ

Производитель: Abbott

Показания: ВИЧ-инфекция

Дозы для приема внутрь: 3 капсулы 2 раза в сутки или 5 мл раствора 2 раза в сутки во время еды.

При приеме ифавиренца или невирапина дозу лопинавира необходимо повысить до 4 капсул 2 раза в сутки или 6,5 мл раствора 2 раза в сутки. Требуется измерять концентрацию препарата в крови.

Побочные эффекты: Диарея, тошнота, дислипидемия. Реже: головная боль, повышенная активность печеночных аминотрансфераз.

Примечания и предосторожности: Препарат взаимодействует со многими другими лекарственными средствами. Противопоказаны любые препараты, в метаболизме которых участвуют ферменты CYP3A или CYP2D6: флекаинид, пропafenон, астемизол, терфенадин, алкалоиды спорыньи, цизаприд, пимозид, мидазолам, триазолам. Рифампицин и препараты зверобоя снижают эффективность лопинавира. Со следующими препаратами лопинавир сочетают с осторожностью: ловастатин и симвастатин (риск миопатии, рабдомиолиза), карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и силденафил (риск артериальной гипотонии), амиодарон, варфарин, лидокаин, трициклические антидепрессанты, хинидин, циклоспорин, такролимус.

У пациентов с нарушенной функцией печени, особенно с сопутствующим гепатитом В или С или с выраженным увеличением активности печеночных аминотрансфераз нужно проследить за сывороточную концентрацию препарата.

Если лопинавир назначается вместе с диданозином, диданозин следует принимать за 1 ч до приема лопинавира или через 2 часа после него. Раствор лопинавира содержит этанол, поэтому при лечении им противопоказаны дисульфирам и метронидазол. Пероральные контрацептивы могут быть не эффективными, требуются дополнительные меры контрацепции.

При совместном лечении рифабутином дозу последнего снижают на 75% (до 150 мг/сут через день). Может потребоваться повышение дозы метадона.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=116>

Литература

1. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV type 1--infected protease inhibitor-experienced patients. J Infect Dis 2002, 185: 599-607. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865416>
2. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. Clin Infect Dis 2002, 34: 1143-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915005>

3. Eyer-Silva WA, Neves-Motta R, Pinto JF, Morais-De-Sa CA. Inflammatory oedema associated with lopinavir-including HAART regimens in advanced HIV-1 infection: report of 3 cases. *AIDS* 2002, 16: 673-4.
4. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, Brun SC, Xu Y, Real K et al. identification of genotypic changes in human immunodeficiency virus protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor- experienced patients. *J Virol* 2001, 75: 7462-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462018>
5. Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. *AIDS* 2002, 16: 797-8.
6. Lascoux AS, Lesprit P, Bertocchi M, Levy Y. Inflammatory oedema of the legs: a new side-effect of lopinavir. *AIDS* 2001, 15: 819.
7. Molla A, Mo H, Vasavanonda S, Han L, Lin CT, Hsu A et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 2249-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=12069982>
8. Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, Ruiz L, Petropoulos CJ, Frost SD et al. Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. *AIDS* 2002, 16: 1009-17. <http://amedeo.com/lit.php?id=11953467>
9. Walsmley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV-infection. *N Engl J Med* 2002, 346: 2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

Невирапин (Nevirapine, NVP)

Невирапин широко используется в антиретровирусной терапии. Как и для других ННИОТ, единичной мутации достаточно, чтобы к препарату возникла выраженная устойчивость. Невирапин позволяет упростить схемы ВААРТ не потеряв при этом их эффективности. Он подолгу хорошо переносится и не вызывает выраженных нарушений липидного профиля. Основной недостаток, помимо развития устойчивости, — это гепатотоксичность в первые месяцы лечения (см. ниже).

Невирапин эффективен для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку.

Торговое название: Вирамун

Формы выпуска:

таблетки 200 мг

суспензия 10 мг/мл 240 мл

Группа: Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ)

Производитель: Behringer-Ingelheim

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь: 1 таблетка 2 раза в сутки. Лечение невирапином всегда начинают с вводной схемы: по 1 таблетке в сутки в течение первых двух недель. При этом вероятность сыпи снижается. При возобновлении лечения невирапином после перерыва, если до этого препарат переносился хорошо, вводная схема не обязательна. У невирапина большой период полувыведения, поэтому при смене схемы ВААРТ невирапин нужно отменить за 3 дня до назначения заменяющего его препарата, чтобы избежать развития устойчивости. Невирапин можно принимать натощак или с пищей.

Побочные эффекты: Главные: гепатотоксичность, сыпь. Реже возникают лихорадка, тошнота, сонливость, головная боль, миалгия. Они могут появляться как на фоне сыпи или гепатотоксичности, так и сами по себе. Часто повышена активность γ -глутамилтрансферазы.

Гепатотоксичность развивается у 15% пациентов, ее критерий — активность печеночных аминотрансфераз, превышающая верхнюю границу нормы в 3 и более раза; половина случаев приходится на первые три месяца лечения. Чтобы не пропустить поражение печени, в первые 2 месяца лечения биохимические показатели функции печени следует определять каждые 2 недели, в дальнейшем — раз в месяц. В случае гепатотоксичности лечение прекращают до восстановления исходных показателей функции печени. Возобновляют лечение с дозы 200 мг/сут. Повышают дозу до 200 мг 2 раза в сутки только после длительного наблюдения. Если активность ферментов печени повышается снова, невирапин отменяют и в дальнейшем не назначают. Подробную информацию можно найти в интернете на сайте Европейского агентства по оценке качества медицинской продукции (ЕМЕА): <http://hiv.net/link.php?id=120>.

Сыпь, нередко с зудом, обычно появляется в первые 6 недель лечения. Можно назначить антигистаминные средства, если не затронуты слизистые и активность аминотрансфераз в норме. При зуде эффективны препараты для местного применения. При тяжелой сыпи невирапин отменяют; можно назначить глюкокортикоиды, например преднизолон 1 мг/кг в течение 3—5 сут. Невирапин отменяют также при появлении других общих симптомов (лихорадки, конъюнктивита, миалгии, артралгии, недомогания). Если сыпь появляется в первые 2 недели лечения, дозу препарата не увеличивают до полного разрешения сыпи. Профилактическое назначение глюкокортикоидов не рекомендуется.

Примечания и предосторожности:

При нарушении функции печени препарат применяют с осторожностью (следят за уровнем препарата в плазме).

Нельзя назначать невирапин одновременно с рифампицином, кетоконазолом, препаратами зверобоя, пероральными контрацептивами.

Азолы: из противогрибковых средств следует применять флуконазол.

При лечении невирапином требуется коррекция доз следующих препаратов:

- Индинавир: повысить дозу до 1000 мг 3 раза в сутки
- Метадон: при появлении симптомов абстиненции может потребоваться повышение дозы.
- Лопинавир: дозу Калетры иногда приходится повышать до 4 капсул 2 раза в сутки (следить за уровнем препарата в плазме).

При длительном применении невирапин не токсичен, в частности, обычно сохраняется благоприятный липидный профиль. При длительном лечении почти всегда повышена активность γ -глутамилтрансферазы, допустимы показатели до 150 МЕ/л. Для постконтактной профилактики невирапин не применяют.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=121>

Литература

1. Antinori A, Baldini F, Girardi E, et al. Female sex and the use of antiallergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy. *AIDS* 2001, 15: 1579-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504993>
2. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat Injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001, 33. <http://amedeo.com/lit.php?id=11568856>

3. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. *AIDS* 2001, 15:1269-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426071>
4. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, et al. Switching to nevirapine decreases insulin levels but does not improve subcutaneous adipocyte apoptosis in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *J Infect Dis* 2001, 184: 1197-201. <http://amedeo.com/lit.php?id=11598845>
5. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001, 15:1843-1848. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579247>
6. Fätkenheuer G, Romer K, Kamps R, Salzberger B, Burger D. Pharmacokinetics of amprenavir and lopinavir in combination with nevirapine in highly pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 2001, 15: 2334-5.
7. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002, 16: 290-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807315>
8. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15: 1261-1268. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426070>
9. Mirochnick M, Siminski S, Fenton T, Lugo M, Sullivan JL. Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2001, 20: 803-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11734746>
10. Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from PIs to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV-infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 504-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797178>
11. Rey D, L'Heritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 418-419.
12. Sinkala M, Stout JP, Vermund SH, Goldenberg RL, Stringer JS. Zambian women's attitudes toward mass nevirapine therapy to prevent perinatal transmission of HIV. *Lancet* 2001, 358: 1611-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11716891>
13. Suzuki K, Kaufmann GR, Mukaide M, et al. Novel deletion of hiv type 1 reverse transcriptase residue 69 conferring selective high-level resistance to nevirapine. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001, 17: 1293-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11559430>
14. Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an antiatherogenic lipid profile. *AIDS* 2001, 15: 2407-2414. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740191>.
15. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001, 15: 1089-1095. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416710>
16. Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. *AIDS* 2001, 15: 2423-2429. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740193>

Нелфинавир (Nelfinavir, NFV)

Нелфинавир относительно хорошо переносится и хорошо изучен, однако немного уступает в активности усиленным ИП. Схема на основе нелфинавира менее активна, чем схемы на основе ННИОТ. К недостаткам препарата относятся необходимость приема большого числа таблеток, а также частый побочный эффект — диарея. При развитии устойчивости к нелфинавиру другие ИП нередко еще сохраняют хорошую активность, поэтому нелфинавир используется в качестве ИП первого ряда.

Торговое название: Вирасепт

Формы выпуска:

таблетки 250 мг

порошок для приема внутрь 50 мг/г, 144 г

Группа: Ингибитор протеазы ВИЧ

Производитель: Roche

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь: 1250 мг 2 раза в сутки или 750 мг 3 раза в сутки во время еды.

Побочные эффекты: Диарея (часто); метеоризм и тошнота; липодистрофия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе.

Примечания и предосторожности: Нелфинавир несовместим с рифампицином, пероральными контрацептивами, астемизолом, терфенадином, цизапридом, триазололом, алкалоидами спорыньи, симвастатином, ловастатином, препаратами зверобоя.

При лечении рифабутином доза последнего составляет 150 мг в сутки, дозу нелфинавира повышают до 1000 мг 3 раза в сутки.

Метадон: при появлении симптомов абстиненции дозу метадона можно повысить.

Силденафил: максимальная доза 25 мг/ 48 ч.

Нелфинавир следует принимать во время еды. При диарее обычно эффективен лоперамид в дозе 2 мг после каждого акта дефекации, максимальная суточная доза 16 мг.

Усиление ритонавиром не рекомендуется, поскольку уровни препаратов почти не меняются.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=118>

Литература

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV-infection. *N Engl J Med* 2001, 345: 398-407.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
2. Fitzgibbon JE, Gaur S, Walsman SM, et al. Emergence of drug resistance mutations in a group of HIV-infected children taking nelfinavir-containing regimens. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001, 17: 1321-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11602042>
3. Mortier E, Pouchot J, Vinceneux P, Lalande M. Ergotism related to interaction between nelfinavir and ergotamine. *Am J Med* 2001, 110: 594.
4. Phanuphak P. Dose-escalating study of the safety and pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-exposed neonates. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 455-63.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11981361>
5. Resch W, Ziermann R, Parkin N, Gamarnik A, Swanstrom R. Nelfinavir-resistant, amprenavir-hypersusceptible strains of HIV type 1 carrying an n88s mutation in protease have reduced infectivity, reduced replication capacity. *J Virol* 2002, 76: 8659-66.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12163585>
6. Walsmley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV-infection. *N Engl J Med* 2002, 346: 2039-46.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

Норвир — см. Ритонавир

Рескриптор — см. Делабирдин

Ретровир — см. Зидовудин

Ритонавир (Ritonavir, RTV)

Из-за желудочно-кишечных побочных эффектов в терапевтических дозах ритонавир плохо переносится и потому используется редко. Однако в качестве усилителя других ИП ритонавир нашел самое широкое применение. При этом он используется в низких дозах и переносится нормально. При лечении этим препаратом необходимо учитывать многочисленные лекарственные взаимодействия.

Торговое название: Норвир

Формы выпуска:

капсулы 100 мг

раствор для приема внутрь 80 мг/мл, 240 мл

Группа: Ингибитор протеазы ВИЧ

Производитель: Abbott

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь:

Доза ритонавира в качестве самостоятельного препарата (используется редко):

600 мг 2 раза в сутки (дозу повышают постепенно: в первые двое суток доза составляет 300 мг 2 раза в сутки, на 3—5-ые сутки — 400 мг 2 раза в сутки, с 6-х по 13-ые сутки — 500 мг 2 раза в сутки.

Оптимальное использование ритонавира — это применение его в качестве усилителя других ИП. Дозы:

- с саквинавиром:
ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки + саквинавир, 1000 мг 2 раза в сутки,
или
ритонавир, 400 мг 2 раза в сутки + саквинавир, 400 мг 2 раза в сутки,
- с индинавиром:
ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки + индинавир, 800 мг 2 раза в сутки,
или
ритонавир, 400 мг 2 раза в сутки + индинавир, 400 мг 2 раза в сутки,
- с ампренавиром:
ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки + ампренавир, 600 мг 2 раза в сутки,
или
ритонавир, 200 мг/сут + ампренавир, 1200 мг/сут,
- с лопинавиром:
см. Лопинавир, комбинированный препарат Калетра.

Побочные эффекты: При приеме ритонавира в терапевтических дозах часто появляются тошнота, рвота, диарея, головная боль, парестезия в околоушной области, ощущения покалывания в руках и ногах. Отмечены повышение активности печеночных аминотрансфераз и γ -глутамилтрансферазы, часто возникают выраженная дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, редко — сахарный диабет. При длительном лечении возможна липодистрофия.

Примечания и предосторожности: Даже низкие дозы ритонавира-усилителя могут вызвать многочисленные лекарственные взаимодействия. При лечении ритонавиром противопоказаны рифампицин, амиодарон, астемизол, бепридил, терфенадин, энкаинид, флекаинид, цизаприд, триазолам, алкалоиды спорыньи, симвастатин, ловастатин, хинидин, препараты зверобоя, силденафил.

Следующие препараты можно сочетать с ритонавиром с осторожностью (нужно следить за концентрацией ритонавира и — желательно — сочетаемых с ним препаратов): метадон,

иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус), макролиды (эритромицин, кларитромицин), глюкокортикоиды, антагонисты кальция, трициклические антидепрессанты, прочие антидепрессанты (флуоксетин, сертралин, пароксетин), нейролептики (галоперидол, рисперидон, тиоридазин), противогрибковые средства (кетоконазол, итраконазол), карбамазепин, толбутамид, рифабутин, теофиллин, варфарин.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=31>

Литература

1. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV type 1--infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis* 2002, 185: 599-607. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865416>
2. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
3. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV-infection. *AIDS* 1999, 13: 213-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202827>
4. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1143-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11915005>
5. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>
6. Duval X, Lamotte C, Race E, et al. amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 570-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796381>
7. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:654-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=9056009>
8. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 999-1008. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399982>
9. Moreno S, Podzamczar D, Blazquez R, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. *AIDS* 2001; 15: 1185-7.
10. Saah AJ, Winchell GA, Nessly ML, Seniuk MA, Rhodes RR, Deutsch PJ. Pharmacokinetic profile and tolerability of indinavir-ritonavir combinations in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 2710-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11557459>
11. Sadler BM, Piliero PJ, Preston SL, Lloyd PP, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetics and safety of amprenavir and ritonavir following multiple-dose, co-administration to healthy volunteers. *AIDS* 2001, 15:1009-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399983>
12. Spiegel M, Schmidauer C, Kampfl A, Sarcletti M, Poewe W. Cerebral ergotism under treatment with ergotamine and ritonavir. *Neurology* 2001, 57:743-4.
13. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV-infection. *N Engl J Med* 2002, 346: 2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>
14. Wensing AM, Reedijk M, Richter C, Boucher CA, Borleffs JC. Replacing ritonavir by nelfinavir or nelfinavir/saquinavir as part of HAART leads to an improvement of triglyceride levels. *AIDS* 2001, 15:2191-3.

Саквинавир (Saquinavir, SQV)

Один из первых ингибиторов протеазы ВИЧ и единственный ИП, доступный в двух лекарственных формах. За исключением желудочно-кишечных побочных эффектов препарат хорошо переносится и не вызывает серьезных ранних осложнений. Без усиления ритонавиром саквинавир не применяется из-за необходимости приема большого числа таблеток. С целью повысить биодоступность Инвиразы был создан новый препарат Фортоваза, однако переносится он хуже. По последним данным почти не используемая Инвираза при усилении ритонавиром не уступает по активности Фортовазе. Несколько странно, что Инвираза значительно дороже Фортовазы. Довольно частое явление — перекрестная устойчивость с другими ИП.

Торговые названия: Фортоваза, Инвираза

Формы выпуска:

твердые желатиновые капсулы, 200 мг (Инвираза)
мягкие желатиновые капсулы, 200 мг (Фортоваза)

Группа: Ингибитор протеазы ВИЧ

Производитель: Hoffmann-La Roche

Показания: ВИЧ-инфекция.

Доза для приема внутрь: Без усиления (только в исключительных случаях):

1200 мг 3 раза в сутки (6 капсул 3 раза в сутки).

Обычно используется комбинация с ритонавиром:

Фортоваза или Инвираза: 1000 мг 2 раза в сутки плюс ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки

или

Фортоваза или Инвираза 400 мг 2 раза в сутки плюс ритонавир, 400 мг 2 раза в сутки.

Побочные эффекты: Преобладают желудочно-кишечные нарушения: диарея, тошнота, неприятные ощущения в животе, метеоризм. В редких случаях повышается активность аминотрансфераз или γ -глутамилтрансферазы, возможна головная боль. Как и другие ИП при длительном лечении саквинавир может вызывать липодистрофию, дислипидемию и нарушение толерантности к глюкозе.

Примечания и предосторожности: Саквинавир нельзя сочетать с рифампицином, астемизолом, терфенадином, цизапридом, триазоломом, алкалоидами спорыньи, симвастатином, ловастатином и препаратами зверобоя.

За исключением комбинаций с другими ингибиторами протеазы, саквинавир следует принимать во время еды.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=132>

Литература

1. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV-infection. AIDS 1999, 13: 213-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202827>
2. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). AIDS 1999, 13: F53-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357371>

3. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir- containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>
4. Gerstoft J, Dragstedt UB, Cahn P. Final analysis of a randomised trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in adult HIV-1 infection: the MaxCmin1 trial. Abstract 2853, ICAAC 2002, San Diego, USA.
5. Gisolf EH, van Heeswijk RP, Hoetelmans RW, Danner SA. Decreased exposure to saquinavir in HIV-1-infected patients after long-term antiretroviral therapy including ritonavir and saquinavir. AIDS 2000, 14: 801-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839587>
6. Kurowski M, Sternfeld T, Hill A, Moecklinghoff C. comparative pharmacokinetics and short-term safety of twice daily (bid) fortovase/ritonavir and invirase/ritonavir. Abstract 432, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13486.htm>
7. Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. AIDS 1998,12:F103-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9708399>
8. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infect Dis 2002, 34: 234-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740713>
9. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated hiv-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.

Ставудин (Stavudine, d4T)

Ставудин, как и зидовудин, является аналогом тимидина. Препарат хорошо переносится; долгое время считалось, что по активности он не уступает зидовудину, а может, и превосходит его. В последнее время отношение к ставудину стало более осторожным из-за случаев полинейропатии и митохондриальной токсичности (липоатрофия, лактацидоз), особенно в комбинации с диданозином. В ближайшее время должны появиться капсулы по 75 и 100 мг для приема 1 раз в сутки.

Торговое название: Зерит

Формы выпуска:

Капсулы 15 мг, 20 мг, 30 мг и 40 мг

Раствор для приема внутрь 1 мг/мл, 200 мл

Капсулы пролонгированного действия 37,5 мг, 50 мг, 75 мг и 100 мг, появятся в 2003 г.

Группа: Нуклеозидный аналог обратной транскриптазы (НИОТ)

Производитель: Bristol-Myers Squibb

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь:

при массе тела ≥ 60 кг: 40 мг 2 раза в сутки

при массе тела < 60 кг: 30 мг 2 раза в сутки.

Дозы ставудина при почечной недостаточности:

Масса тела	Клиренс креатинина 26—50 мл/мин	Клиренс креатинина менее 26 мл/мин (включая пациентов на диализе)*
< 60 кг	15 мг 2 раза в сутки	15 мг 1 раз в сутки
≥ 60 кг	20 мг 2 раза в сутки	20 мг 1 раз в сутки

* Пациенты на гемодиализе должны принимать ставудин после диализа и в то же время суток в дни без диализа.

Побочные эффекты: Возможна периферическая нейропатия, ее риск особенно высок при сочетании ставудина с диданозином (до 24% случаев). По данным нескольких исследований, ставудин чаще, чем другие НИОТ вызывает липоатрофию, но реже, чем зидовудин — диарею, тошноту, рвоту, головную боль. Редкий, но угрожающий жизни побочный эффект — лактацидоз — в большинстве случаев развивается при комбинации ставудина с диданозином, особенно у беременных. Другие побочные эффекты: жировая дистрофия печени, панкреатит.

Примечания и предосторожности: Ставудин нельзя назначать вместе с зидовудином, потому что они ослабляют действие друг друга. По возможности следует избегать сочетания с другими нейротоксичными препаратами (зальцитабином, этамбутолом, цисплатином, изониазидом, винкристином и т.д.). Ставудин следует принимать натощак, также разрешается его чем-нибудь заесть. При появлении симптомов периферической нейропатии препарат отменяют.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=80>

Литература:

1. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Efficacy of Zidovudine compared to Stavudine, both in combination with Lamivudine and indinavir, in HIV-infected nucleoside-experienced patients with no prior exposure to Lamivudine, *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 1906-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=12019107>
2. Rey D, L'Heritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 418-419.
3. Rongkavilit C, Thaithumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nelfinavir in HIV-exposed neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 3585-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11709344>
4. Shalit P, Farrell P, Lindgren P. Long-term safety and efficacy of nevirapine, stavudine and lamivudine in a real-world setting. *AIDS* 2001, 15: 804-5.
5. Yogev R, Lee S, Wiznia A, et al. Stavudine, nevirapine and zidovudine in stable antiretroviral therapy- experienced children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002, 21: 119-125. <http://amedeo.com/lit.php?id=11840078>

Стокрин — см. Ифавиренц

Сустива — см. Ифавиренц

Тенофовир (Tenofovir, TDF)

Полное название препарата — Тенофовир DF, так как это препарат-предшественник ациклического нуклеотидного аналога тенофовира. Препарат обладает хорошей биодоступностью при приеме внутрь. Он активен также против вируса гепатита В. Тенофовир хорошо переносится, по крайней мере по данным на сегодняшний день.

Торговое название: Вирид

Формы выпуска: таблетки 300 мг

Группа: Нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ)

Производитель: Gilead

Показания: ВИЧ-инфекция у пациентов, уже получавших антиретровирусные препараты (ожидается, что препарат будет одобрен к применению в 2003 г.)

Доза для приема внутрь: 300 мг в сутки, принимать во время еды

Побочные эффекты: В целом препарат хорошо переносится. По данным нескольких исследований, по побочным эффектам у пациентов, получавших тенофовир и получавших плацебо, заметных различий не было. В редких случаях повышается активность печеночных ферментов; возможна лейкопения. Пока не известно, приводит ли долговременное лечение тенофовиром к снижению плотности костной ткани (исследования на животных показали, что плотность костной ткани снижалась, когда дозы тенофовира в 30 раз превышали терапевтические). В отличие от своего прототипа, адефовира, токсического действия на почки тенофовир не оказывает, однако данных о долговременном применении препарата пока нет.

Примечания и предосторожности: Тенофовир нельзя назначать пациентам с клиренсом креатинина < 60 мл/мин. При легком нарушении функции почек лечение тенофовиром проводят под контролем функции почек: АМК и креатинин определяют ежемесячно. На фоне тенофовира может повышаться сывороточная концентрация других препаратов, которые выводятся путем активной канальцевой секреции: цидофовира, ацикловира, валацикловира, ганцикловира, валганцикловира. Сочетать тенофовир с диданозином следует с осторожностью: тенофовир увеличивает C_{max} и АУС диданозина на 28 и 44%, соответственно. Хотя об учащении побочных эффектов пока не сообщалось, дозу диданозина следует снизить до 250 мг. Тенофовир следует принимать за 2 ч до приема диданозина или через 1 ч после.

Контролируемые испытания тенофовира у беременных еще не закончены. В исследованиях на обезьянах тенофовир был эффективен в профилактике передаче вируса иммунодефицита обезьян, однако вызывал нарушения роста.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=134>

Литература:

1. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:2733-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11557462>
2. Birkus G, Hitchcock JM, Cihlaret T. Mitochondrial toxicity of NRTIs: in vitro assessment and comparison with tenofovir. Abstract 708, 9 th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13560.htm>
3. Bochet M, Tubiana R, Benhamou Y, et al. Tenofovir disoproxil fumarate suppresses lamivudine resistant HBV-replication in patients coinfecting with HIV/HBV. Abstract 675, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13910.htm>
4. Margot NA, Johnson A, Cheng A, et al. Final 48-week genotypic and phenotypic analyses of study 907: tenofovir df (tdf) added to stable back-ground regimens. Abstract 414, 9 th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13677.htm>
5. Miller MD, Margot NA, Hertogs K, Larder B, Miller V. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001, 20:1025-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11562951>
6. Miller MD, Margot MA, Lu B. Effect of baseline nucleoside-associated resistance on response to tenofovir df (tdf) therapy: integrated analyses of studies 902 and 907. Abstract 43, 9 th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13490.htm>
7. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002, 16:1257-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045491>
8. Staszewski S, Gallant J, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate versus stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in HIV-1 infected patients naive to antiretroviral therapy: 48-week interim results. Abstract LB17, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Типранавир (Tipranavir)

Типранавир — первый непептидный ИП. Он обладает хорошей активностью против штаммов ВИЧ, устойчивых к другим ИП. У него низкая биодоступность при приеме внутрь, поэтому требуется усиление ритонавиром. В настоящее время препарат проходит клинические испытания.

Группа: Непептидный ингибитор протеазы ВИЧ (НПИП)

Производитель: Behringer-Ingelheim

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь: типранавир проходит III фазу клинических испытаний в дозе 500 мг 2 раза в сутки в комбинации с ритонавиром, 200 мг 2 раза в сутки.

Побочные эффекты: Диарея, рвота, головная боль, боль в животе. Редко: головокружение, слабость, повышение активности аминотрансфераз.

Примечания и предосторожности: Нельзя назначать типранавир одновременно с рифампицином и делавирином. Антациды снижают уровень типранавира на 30 %.

Литература

1. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000, 14:1943-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>
2. McCallister S, Sabo J, Galitz L, Mayers D. An open-label steady state investigation of the pharmacokinetics of tipranavir and ritonavir and their effects on cytochrome P-450 (3A4) activity in normal healthy volunteers (BI 1182.5). Abstract 434, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13434.htm>
3. Rusconi S, La Seta Catamancio S, Citterio P, et al. Susceptibility to PNU-140690 (tipranavir) of HIV type 1 isolates derived from patients with multidrug resistance to other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemo-therapy* 2000, 44:1328-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770770>
4. Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir in multiple PI-failure patients (BI 1182.2). Abstract 562, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13757.htm>
5. Wang Y, Daenzer W, Wood R, et al. The safety, efficacy and viral dynamics analysis of tipranavir, a new-generation PI, in a phase II study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Abstract 673, 7 th CROI, San Francisco, USA. <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/673.htm>

Тризивир (Trizivir)

Этот комбинированный препарат позволяет существенно сократить число принимаемых таблеток. На сегодняшний день это самая простая комбинация из трех антиретровирусных препаратов. См. также Зидовудин, Ламивудин и Абакавир.

Формы выпуска:

Таблетки, содержащие 150 мг ламивудина, 300 мг зидовудина и 300 мг абакавира.

Группа: Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

Производитель: GlaxoSmithKline

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь: 1 таблетка 2 раза в сутки. При почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин) необходимо корректировать дозы ламивудина и зидовудина, поэтому вместо комбинированных используют отдельные препараты.

Побочные эффекты: Преобладают желудочно-кишечные нарушения (см. информацию по компонентам). Возможны реакции гиперчувствительности на абакавир (см. Абакавир). Возможно усиление токсичности для митохондрий.

Примечания и предосторожности: Для своевременного выявления реакций гиперчувствительности (см. Абакавир) нужно внимательно наблюдать за пациентом. См. также информацию по отдельным препаратам.

Источники информации в интернете (США):

<http://hiv.net/link.php?id=51>

Литература

1. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV-infection taking directly observed treatment. Clin Infect Dis 2002, 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797179>
2. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Infect Dis 2002, 185: 1251-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>
3. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>
4. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Abacavir/Combivir (ABC/COM) is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1-infected antiretroviral therapy naive adults: preliminary results of a 48-week open label study (CNA3014). Abstract 63, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.

Фортоваза — см. Саквинавир

Фузеон — см. Энфувиртид

Хивид — см. Зальцитабин

Эмтрицитабин (Emtricitabin, FTC)

Эмтрицитабин — препарат из группы НИОТ, который хорошо переносится и по профилю устойчивости близок к ламивудину. Препарат можно принимать 1 раз в сутки.

Торговое название: Ковирацил

Одобен к применению в США в сентябре 2002 г.

Группа: НИОТ

Производитель: Triangle Pharmaceuticals, в настоящее время — Gilead

Показания: ВИЧ-инфекция

Доза для приема внутрь: 200 мг в сутки

Побочные эффекты: возникают редко: головная боль, тошнота, желудочно-кишечные нарушения.

Литература

1. Benson C, et al. Overview of the comparative effectiveness of triple combination therapy regimens of emtricitabine (FTC) and lamivudine (3TC) in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. XIV International AIDS Conference, Barcelona 2002. Abstract TuPeB4430. <http://hiv.net/link.php?id=91>

2. Delehanty J, Wakeford C, Hulett L, et al. A phase I/II randomized, controlled study of FTC versus 3TC in HIV-infected patients. Abstract 16, 6 th CROI 1999, Chicago, USA.
3. Molina J, Perusat S, Ferchal F, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz in treatment-naive HIV-infected adults: 64-week follow-up of the ANRS 091 trial. Abstract 321, 8 th CROI 2001, Chicago, USA.
<http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/321.htm>
4. Van Der Horst C, Sanne I, Wakeford C, et al. Two randomized, controlled, equivalence trials of emtricitabine to lamivudine. Abstract 18, 8 th. CROI 2001, Chicago, USA.
<http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/18.htm>

Энфувиртид (Enfuvirtide, T-20)

Энфувиртид — это первый из новой группы антиретровирусных препаратов — ингибиторов проникновения. Препарат хорошо переносится, но доступен только в форме для инъекций. Со временем он может стать важным компонентом резервных схем терапии.

Торговое название: Фузеон

Формы выпуска: Ампулы 90 мг; выпускаются в наборе для самостоятельных подкожных инъекций, рассчитанном на 30 дней. Перед инъекцией порошок разводится стерильной водой.

Группа: Ингибиторы проникновения (ингибиторы слияния)

Производитель: Hoffmann-La Roche

Показания: Применяется в составе комбинированной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции в случаях, когда другие антиретровирусные препараты не могут подавить репликацию ВИЧ.

Доза: 90 мг подкожно 2 раза в сутки. У детей от 6 до 16 лет доза составляет 2 мг/кг (максимальная доза 90 мг) 2 раза в сутки, при этом достигается та же концентрация в крови, что и при введении 90 мг 2 раза в сутки у взрослых.

Побочные эффекты: В целом хорошо переносится. Самый частый побочный эффект — реакция в месте введения препарата. В III фазе клинических испытаний такая реакция хотя бы однажды возникла у 98% пациентов. Ее проявлениями могут быть боль, неприятные ощущения, покраснение, узелки, уплотнение, кисты, зуд, экхимозы. В случае такой реакции место инъекции меняют.

Реакции гиперчувствительности возникли менее чем у 1% пациентов, при попытке возобновить лечение препаратом они появлялись снова. Симптомы — сыпь, лихорадка, тошнота, рвота, озноб, артериальная гипотония, повышение активности печеночных аминотрансфераз.

Литература

1. Clotet B, Lazzarin A, Cooper D, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in Europe and Australia. Abstract LbOr19A. XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
2. Henry K, Lalezari J, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in North America and Brazil. Abstract LbOr19B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
3. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. Nat Med. 1998, 4:1302-1307.
<http://amedeo.com/lit.php?id=9809555>

4. Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:685-93.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12167274>
5. Lalezari J, Cohen C, Eron J, and the T20-205 study group. Forty eight week analysis of patients receiving T-20 as a component of multidrug salvage therapy. Abstract LbPp116, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
6. Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D, et al. A week 48 assessment of a randomized, controlled, open-label phase II trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NHIOT-narve patients infected with HIV-1. Abstract 418, 9 th CROI 2002, Seattle, USA.
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13592.htm>
7. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion In-hibitor, for Drug-Resistant HIV-infection in North and South America. *N. Engl J Med* 2003; published at www.nejm.org on Mar 13, 2003. Full-text article: <http://hiv.net/link.php?id=215>

Эпивир — см. Ламивудин

ЗТС — см. Ламивудин

d4T — см. Ставудин

ddC — см. Зальцитабин

ddI — см. Диданозин

T-20 — см. Энфувиртид