



**Всемирная организация  
здравоохранения**

**Европейское** региональное бюро

# **1 Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков**

Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ  
(обновленная версия 2012)

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

ANTIRETROVIRAL THERAPY, HIGHLY ACTIVE  
HIV INFECTIONS – PREVENTION AND CONTROL – DRUG THERAPY  
ADOLESCENT  
PATIENT COMPLIANCE  
PROGRAM EVALUATION  
GUIDELINES  
EUROPE

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications  
WHO Regional Office for Europe  
Scherfigsvej 8  
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>.

© Всемирная организация здравоохранения, 2012 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

# Содержание

Сокращения .....	v
Используемые определения настоятельности и качества рекомендаций .....	vi
Благодарности .....	vii
<b>I. Введение .....</b>	<b>1</b>
<b>II. Обследование и лечение ЛЖВ.....</b>	<b>2</b>
1. Первичное обследование.....	2
1.1. Личный, семейный и медицинский анамнез.....	2
1.2. Физикальное исследование.....	4
1.3. Лабораторные и другие исследования.....	5
2. Консультирование по вопросам, связанным с ВИЧ-инфекцией.....	7
3. Профилактика оппортунистических и других инфекций.....	8
4. Антиретровирусная терапия.....	9
4.1. Начало АРТ.....	9
4.1.1. Клинические и иммунологические критерии.....	9
4.1.2. Роль вирусной нагрузки (концентрации РНК ВИЧ).....	10
4.1.3. Исследование лекарственной устойчивости.....	11
4.1.4. Возраст пациента.....	11
4.1.5. Передача ВИЧ.....	12
4.1.6. Начало АРТ у пациентов с ОИ.....	12
4.2. Схемы АРТ первого ряда.....	12
4.2.1. Выбор комбинации двух НИОТ.....	13
4.2.2. Выбор третьего препарата.....	14
4.2.3. Выбор схемы АРТ первого ряда в особых ситуациях.....	17
4.3. Приверженность АРТ.....	17
4.3.1. Причины недостаточной приверженности и способы ее повышения.....	18
4.4. Успех и неудача АРТ.....	20
4.4.1. Вирусологический ответ и вирусологическая неудача.....	21
4.4.2. Иммунологический ответ.....	22
4.4.3. Клинический ответ.....	22
4.4.4. Расхождение между вирусологическим и иммунологическим ответом.....	23
4.5. Схемы АРТ второго ряда.....	23
4.5.1. Выбор НИОТ.....	23
4.5.2. Выбор ИП.....	25
4.6. Резервные схемы АРТ.....	25
4.7. Плановый перерыв в лечении.....	26
5. Медицинское наблюдение за ЛЖВ.....	27
5.1. Наблюдение за лабораторными показателями до начала АРТ.....	27
5.2. Наблюдение за лабораторными показателями во время АРТ.....	27
5.3. Синдром восстановления иммунитета.....	29
5.4. Мониторинг приверженности лечению.....	29
5.5. Тактика при побочных эффектах АРВ-препаратов.....	30
5.6. Лекарственные взаимодействия.....	35

<b>III. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в лечебных учреждениях.....</b>	<b>36</b>
<b>Приложение 1. Персональные данные о предшествующей помощи и лечении ВИЧ-инфекции .....</b>	<b>37</b>
<b>Приложение 2. Пересмотренная классификация ВОЗ клинических стадий ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков .....</b>	<b>38</b>
<b>Приложение 3. Исследование лекарственной устойчивости .....</b>	<b>40</b>
<b>Приложение 4. Мутации протеазы и обратной транскриптазы ВИЧ-1 для эпидемиологического надзора за лекарственной устойчивостью .....</b>	<b>42</b>
<b>Приложение 5. Основные сведения об АРВ-препаратах.....</b>	<b>43</b>
<b>Приложение 6. Лекарственные взаимодействия .....</b>	<b>49</b>
<b>Приложение 7. Методы оценки приверженности лечению .....</b>	<b>72</b>
<b>Приложение 8. Перечень АРВ-препаратов .....</b>	<b>73</b>
<b>Приложение 9. Словарь .....</b>	<b>77</b>
<b>Приложение 10. Перспективы.....</b>	<b>79</b>
<b>Библиография.....</b>	<b>80</b>

## Сокращения

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АРВ	антиретровирусный
АРТ	антиретровирусная терапия
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГМГ-КоА-редуктаза	гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктаза
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗППП	заболевания, передающиеся половым путем
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИП	ингибиторы протеазы
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
ИФА	иммуноферментный анализ
КХП	краткая характеристика препарата
ЛЖВ	люди, живущие с ВИЧ (ВИЧ-инфицированные)
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
МНО	международное нормализованное отношение
НИОТ	нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ОИ	оппортунистические инфекции
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации (клиренс креатинина)
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиограмма, электрокардиография
EC <sub>50</sub>	концентрация препарата, при которой его эффективность составляет 50% от максимальной
НВеAg	e-антиген вируса гепатита В
НВsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
IC <sub>50</sub>	концентрация препарата, подавляющая репликацию вируса на 50%
Ig	иммуноглобулины
TAM	мутации устойчивости к аналогам тимидина
VDRL	серологическая реакция на сифилис (реакция преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипиновым антигеном)

# Используемые определения настоятельности и качества рекомендаций

## Настоятельность рекомендаций в пользу того или иного вмешательства

Сильная	вмешательство настоятельно рекомендуется
Умеренная	вмешательство рекомендуется
Условная	выбор остается за врачом
Нет рекомендации	нет научных данных для обоснованного использования вмешательства

## Обоснованность рекомендаций (качество научных данных, на которых они основаны)

A	данные получены в рандомизированных контролируемых исследованиях, имевших достаточную мощность и релевантные конечные критерии
B	данные получены в хорошо спланированных проспективных обсервационных исследованиях, имевших только клинические конечные критерии
C	только данные клинических наблюдений и (или) мнение эксперта

## В рекомендациях по выбору схем АРТ использованы следующие термины

Предпочтительные	схемы, обладающие оптимальной и длительной противовирусной активностью и хорошей переносимостью
Альтернативные	схемы, обладающие противовирусной активностью, но в отличие от предпочтительных схем имеющие недостатки
Приемлемые	менее изученные схемы либо схемы, обладающие худшей переносимостью или более низкой эффективностью по сравнению с предпочтительными и альтернативными схемами

## Благодарности

Настоящий документ представляет собой обновленную версию клинического протокола, созданного в 2007 г. Это был один из 13 клинических протоколов, входящих в выпущенный Европейским региональным бюро ВОЗ в 2006 г. документ «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе: клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ». Редакторы настоящей версии протокола – Jens Lundgren, Jesper Grarup и Irina Gramova.

Обновление протокола проводилось на основании новых научных данных о лечении ВИЧ/СПИДа и выпущенного в 2010 г. руководства ВОЗ «Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков: рекомендации с позиций общественного здравоохранения». Работа над протоколом включала консультативное совещание с региональными экспертами в 2010 г. в Киеве (Украина) и переписку с ними по электронной почте, для того чтобы обновленная версия протокола отвечала потребностям разных стран и отражала различия в возможностях внедрения протокола. Протокол соответствует идеям документа ВОЗ/ЮНЭЙДС «Лечение 2.0»<sup>1</sup>.

Обновление протокола проводилось в Копенгагенском университете в сотрудничестве с Европейским региональным бюро ВОЗ и экспертным комитетом, члены которого сделали много ценных замечаний по поводу предварительных версий протокола. В экспертный комитет входили: Эмира Алмамедова (Республиканский центр ВИЧ/СПИД, Баку, Азербайджан), Светлана Антоняк (Академия медицинских наук, Киев, Украина), David Back (Ливерпульский университет, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии), Анна Боброва (ВОЗ, Киев, Украина), Mette Brandt-Madsen (Копенгагенская программа по ВИЧ, Копенгагенский университет, Дания), David Burger (Университет Радбауда, Неймеген, Нидерланды), Bonaventura Clotet (University Hospital Germans Trias i Rujol, Барселона, Испания), Мансурджон Додарбеков (Республиканский центр СПИД, Душанбе, Таджикистан), Сауле Доскожаева (Государственный институт усовершенствования врачей, Алма-Ата, Казахстан), Gert Fätkenheuer (Кельнский университет, Германия), Камила Фатыхова (НГО «Калдиргоч», Ташкент, Узбекистан), Фати Габуня (Исследовательский центр СПИДа и клинической иммунологии, Тбилиси, Грузия), José M. Gatell (Hospital Clinic i Provincial de Barcelona, Барселона, Испания), Magnus Gisslén (Sahlgrenska University Hospital, Гетеборгский университет, Швеция), Ole Kirk (Клиника Копенгагенского университета и Копенгагенская программа по ВИЧ, Копенгагенский университет, Дания), Владимир Курпита (Всеукраинская сеть ЛЖВ, Киев, Украина), Айнура Кутманова (Государственная медицинская академия, Бишкек, Киргизия), Jens Lundgren (Клиника Копенгагенского университета и Копенгагенская программа по ВИЧ, Копенгагенский университет, Дания), Татьяна Маджитова (Республиканский центр СПИД, Душанбе, Таджикистан), Patrick Mallon (Университетская клиника Матери Милосердной, Университетский колледж Дублина, Ирландия), Армен Мкртчян (Национальный центр ВИЧ/СПИД, Ереван, Армения), Jean-Michel Molina (Университет Париж-VII, Париж, Франция), Roger Paredes (IrsiCaixa Foundation, Institut Germans Trias i Rujol, Автономный университет Барселоны, Барселона, Испания), Наталья Петрова (Государственный институт усовершенствования врачей, Алма-Ата, Казахстан), Andrew Phillips (Медицинская школа Королевской бесплатной больницы и Университетского колледжа, Лондон, Соединенное Королевство), Мамлакат Шермухамедова (Республиканский центр ВИЧ/СПИД, Ташкент, Узбекистан), Анара Султанова (Национальный центр СПИД, Бишкек, Киргизия), Graham Taylor (Медицинский факультет Имперского колледжа, Лондон, Соединенное Королевство), Эркин Тостоков (Национальный центр СПИД, Бишкек, Киргизия), Marco Vitoria (ВОЗ, Женева, Швейцария) и Олег Юрин (Федеральный центр СПИД, Москва, Российская Федерация).

<sup>1</sup> [http://www.who.int/hiv/pub/arv/treatment2\\_lancet\\_20110303.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/arv/treatment2_lancet_20110303.pdf).

# I. Введение

ВИЧ-инфекция – это хроническое заболевание (1, 2), излечить которое пока не удастся, поэтому люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), нуждаются в медицинской помощи до конца своей жизни. Основу лечения ВИЧ-инфекции и СПИДа составляет антиретровирусная терапия (АРТ) (3, 4). Правильно подобранная АРТ продлевает жизнь ЛЖВ, повышает ее качество (5) и снижает риск передачи вируса другим людям (6, 7). ВОЗ выступает за подход к АРТ с позиций общественного здравоохранения, что подразумевает разумный выбор и чередование препаратов разных классов в схемах АРТ первого и второго ряда с сохранением резервных схем, упрощение и стандартизацию тактики ведения пациентов, а также стандартизированное ведение документации, с тем чтобы сохранить возможности для дальнейшего медикаментозного лечения, свести к минимуму побочные эффекты препаратов, добиться максимального следования врачебным предписаниям и, таким образом, способствовать достижению целей предоставления АРТ (8).

Основные цели АРТ:

- Клинические: продление жизни и улучшение ее качества (9, 10).
- Иммунологические: сохранение и, при необходимости, восстановление иммунитета для предупреждения оппортунистических инфекций и СПИД-ассоциированных онкологических заболеваний.
- Эпидемиологические: сокращение риска передачи ВИЧ.

Для этого необходимо обеспечить достижение вирусологической цели - максимально возможное подавление вирусной нагрузки на максимально долгий срок с целью предупреждения (либо отсрочки) развития лекарственной устойчивости возбудителя (11).

ВОЗ выпустила серию руководств по организации и проведению АРТ, которые доступны на ее сайте (12). В данном протоколе акцент сделан на рекомендациях по определению клинической и иммунологической стадии ВИЧ-инфекции и проведению АРТ у подростков и взрослых.

На протяжении всего лечения, которое может длиться несколько лет и даже десятков лет, нужно записывать все данные анамнеза и осмотра, сведения о проводившейся АРТ, результатах лабораторных и других исследований, а также социальных условиях. Эти записи важны не только для пациента, но и для ретроспективных исследований. Для сбора и хранения информации рекомендуется использовать компьютеризированные системы, особенно на уровне лечебных учреждений. Необходимо обеспечить конфиденциальность медицинской информации.

Лучше всего, если помощь ЛЖВ оказывает комплексная медицинская бригада. Ядро такой бригады составляют врач (зачастую инфекционист) и медицинская сестра, которые занимаются координацией и оказанием медицинской помощи пациенту, а также социальный или другой работник, занимающийся решением немедицинских вопросов. Каждый из членов бригады выполняет определенные функции, которые дополняют друг друга. Кроме того, ЛЖВ должны иметь доступ к другим специалистам и группам само- и взаимопомощи (13).

## II. Обследование и лечение ЛЖВ

Оказание медицинской помощи ЛЖВ – сложный пожизненный процесс, сконцентрированный на их потребностях. Он должен включать:

- первичное тестирование на ВИЧ и подтверждение его результатов;
- клиническое обследование для установления стадии ВИЧ-инфекции и выявления сопутствующих заболеваний и состояний, которые могут потребовать соответствующей помощи или лечения;
- постоянное обеспечение необходимыми консультациями;
- начало (при наличии показаний) и проведение АРТ, включая поддержание в пациенте приверженности лечению и постоянное клиническое наблюдение за эффективностью АРТ и побочными эффектами препаратов;
- предупреждение и лечение оппортунистических инфекций (ОИ), инфекций, сочетанных с ВИЧ, в том числе туберкулеза и вирусных гепатитов, инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и иных сопутствующих заболеваний;
- психологическую и социальную поддержку по мере необходимости;
- заместительную терапию опиоидами, если она необходима и разрешена местным законодательством;
- обеспечение стерильными иглами и шприцами в рамках программ обмена по мере необходимости;
- направление в соответствующие службы для обеспечения непрерывности помощи и лечения, если медицинское учреждение само не способно оказать необходимые услуги.

### 1. Первичное обследование

Цель первичного обследования – всесторонне оценить состояние здоровья и стадию ВИЧ-инфекции, чтобы определить тактику ведения пациента и необходимость направления его во вспомогательные немедицинские службы.

Первичное обследование должно включать:

- подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции и по возможности установление времени заражения;
- подробный личный, семейный и медицинский анамнез;
- физикальное исследование;
- лабораторные и другие исследования;
- осмотр специалистами по мере необходимости;
- определение клинической и иммунологической стадии ВИЧ-инфекции.

#### 1.1. Личный, семейный и медицинский анамнез

Обследование любого ВИЧ-инфицированного нужно начинать с подробного сбора анамнеза (табл. 1). Это касается и пациентов, у которых ВИЧ-инфекция только что выявлена, и пациентов, которые уже наблюдались и лечились у других врачей (сильная рекомендация, С).

Таблица 1.	Анамнез, который необходимо собрать при первичном обследовании
<b>Общая информация</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Дата опроса</li><li>• ФИО пациента</li><li>• Дата рождения</li><li>• Место рождения</li><li>• Пол</li></ul>	

<p><b>Информация о тестировании на ВИЧ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дата первого положительного теста на ВИЧ</li> <li>• Причина проведения тестирования</li> <li>• Последний отрицательный тест на ВИЧ (если известно)</li> </ul>
<p><b>Риск заражения ВИЧ и путь заражения (если известно)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Потребление инъекционных наркотиков</li> <li>• Половые контакты (гетеро- или гомосексуальные; тип контактов: оральный, вагинальный, анальный)</li> <li>• Переливание крови или ее продуктов; трансплантация органов и тканей</li> <li>• Передача от матери ребенку</li> <li>• Контакт на рабочем месте (описать)</li> <li>• Неизвестно</li> <li>• ВИЧ-статус половых партнеров и проведение им АРТ (если известно)</li> <li>• Факторы риска у половых партнеров (если известно)</li> </ul>
<p><b>Время и место (страна), где произошло заражение ВИЧ (наиболее вероятное или известное)<sup>a</sup></b></p>
<p><b>История лечения ВИЧ-инфекции (если имеется) (см. Приложение 1)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Время и место предшествующего лечения ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний и состояний</li> <li>• Схемы АРТ с датами любых изменений в схемах (если были) и причинами этих изменений</li> <li>• Побочные эффекты (если имелись)</li> <li>• Приверженность и перерывы в лечении</li> <li>• Лабораторные данные: число лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка, биохимические показатели функции печени и почек (креатинин сыворотки и рассчитанная на его основе скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] + протеинурия), гемоглобин, число лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов – в хронологическом порядке с начала получения медицинской помощи</li> <li>• Результаты любых исследований лекарственной устойчивости возбудителя</li> </ul>
<p><b>Анамнез заболевания и сопутствующие заболевания</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Туберкулез (в анамнезе или активный процесс в настоящее время)</li> <li>• Другие легочные инфекции</li> <li>• Вирусные, бактериальные, протозойные и грибковые инфекции</li> <li>• Гепатиты В и С (в анамнезе или хронический процесс в настоящее время)</li> <li>• Злокачественные новообразования (в анамнезе или в настоящее время)</li> <li>• Остроконечные кондиломы заднепроходного канала, полового члена или влагалища</li> <li>• Прочее</li> </ul>
<p><b>Другие заболевания и состояния</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Госпитализации</li> <li>• Операции</li> <li>• Заболевания печени и почек</li> <li>• Психические расстройства (депрессия, деменция, маниакально-депрессивный психоз и др.)</li> <li>• Эндокринные нарушения</li> <li>• ИППП, включая , включая герпес, сифилис, гонорею и хламидиоз</li> <li>• Вакцинация (против гриппа, стрептококковой инфекции)</li> <li>• Аллергия, в том числе к лекарственным средствам (сульфаниламидам, пенициллинам)</li> <li>• Изменения веса, телосложения</li> </ul>
<p><b>Семейный анамнез</b> (сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, онкологические заболевания, туберкулез и др.)</p>
<p><b>Сердечно сосудистые заболевания</b> и их факторы риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.)</p>
<p><b>Контакты с больными туберкулезом</b> (у пациента и членов семьи; результаты последней туберкулиновой пробы или, что предпочтительно, теста на продукцию <math>\gamma</math>-интерферона)<sup>b</sup></p> <p><b>Посещение эндемических очагов</b> протозойных (лейшманиоз, болезнь Чагаса) и грибковых инфекций (гистоплазмоз, кокцидиоидоз)</p>
<p><b>Получаемое медикаментозное лечение</b>, включая АРТ, заместительную терапию опиоидами, профилактику и лечение сопутствующих заболеваний и др.</p>
<p><b>Употребление психоактивных веществ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Наркотики – в прошлом или в настоящее время, вид наркотика (героин, кокаин, метамфетамин), способ употребления (инъекции, курение и др.)</li> <li>• Алкоголь (злоупотребление в прошлом и количество алкоголя, употребленного за последнюю неделю)</li> </ul>

<p><b>Сексуальное и репродуктивное здоровье</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Методы контрацепции в настоящее время (у женщин)</li> <li>• Данные о беременностях (прошлые, текущая, планируемая)</li> <li>• Типы половых контактов (оральные, анальные, вагинальные)</li> <li>• Эректильная дисфункция</li> </ul>
<p><b>Социальный анамнез</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Состав семьи (партнеры, супруг/супруга, дети, другие члены семьи)</li> <li>• Трудовая занятость и профессия</li> <li>• Жилищные условия</li> <li>• Социальная поддержка (социальная и медицинская страховка, поддержка со стороны общественных организаций и близких, которым известен ВИЧ-статус пациента, и др.)</li> </ul>

<sup>a</sup> Эти данные полезны с эпидемиологической точки зрения, для определения подтипа вируса и профиля возможной лекарственной устойчивости.

<sup>6</sup> Порядок обследования на туберкулез см. пересмотренный Протокол 4 (в печати) «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией».

## 1.2. Физикальное исследование

При физикальном исследовании нужно оценить симптомы и объективные показатели, по которым другие врачи в дальнейшем смогут заметить изменения в состоянии пациента (*сильная рекомендация, C*). Результаты лучше записывать по единому образцу (табл. 2).

Таблица 2.	Первичное физикальное исследование
	<p><b>Общее состояние</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рост и вес (обычный и в настоящее время)</li> <li>• Телосложение (липодистрофия)</li> <li>• Оценка функционального состояния по стандартизованной шкале (например, по шкале Карновского)</li> </ul>
	<p><b>Основные физиологические показатели</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Артериальное давление</li> <li>• Температура тела</li> <li>• Пульс</li> <li>• Частота дыхания</li> </ul>
	<p><b>Лимфоузлы (указать локализацию увеличенных)</b></p>
	<p><b>Кожа</b> (все тело), в частности признаки следующих заболеваний</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Опоясывающий лишай (в прошлом или в настоящее время)</li> <li>• Симптомы заболеваний печени</li> <li>• Саркома Капоши (число и консистенция элементов сыпи, поражение лимфоузлов)</li> <li>• Себорейный дерматит</li> <li>• Следы инъекций у потребителей инъекционных наркотиков</li> </ul>
	<p><b>Глаза</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение остроты зрения</li> <li>• Парез глазодвигательных мышц</li> </ul>
	<p><b>Ротоглотка</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Состояние ротовой полости и зубов</li> <li>• Признаки: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кандидозного стоматита</li> <li>• Волосистой лейкоплакии рта</li> <li>• Первичного сифилиса</li> </ul> </li> </ul>
	<p><b>Грудная клетка и легкие</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота дыхания, экскурсия грудной клетки, перкуссия, аускультация, кашель, одышка</li> <li>• Форма грудной клетки</li> <li>• Отложения жира между лопатками («бычий горб»)</li> </ul>
	<p><b>Молочные железы</b> (у женщин и мужчин) для выявления рака молочной железы</p>
	<p><b>Сердце</b> – признаки ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности и эндокардита (особенно у потребителей инъекционных наркотиков)</p>

<p><b>Живот</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Форма</li> <li>• Размеры, консистенция и форма печени и селезенки (увеличение?)</li> <li>• Другие пальпируемые образования</li> <li>• Перистальтика</li> <li>• Болезненность</li> <li>• Напряжение мышц передней брюшной стенки</li> <li>• Асцит</li> </ul>
<p><b>Половые органы и перианальная область, признаки следующих заболеваний</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Герпес</li> <li>• Сифилис</li> <li>• Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (остроконечные кондиломы, рак шейки матки и заднепроходного канала)</li> <li>• Другие ИППП</li> </ul>
<p><b>Ноги (объем движений в суставах, венозная недостаточность, артериальная недостаточность, липоатрофия)</b></p>
<p><b>Неврологический статус (когнитивные функции, парезы, симптомы нейропатии)</b></p>
<p><b>Психический статус (ясность сознания, адекватность ответов на вопросы, наличие бредовых идей, заторможенность)</b></p>

### 1.3. Лабораторные и другие исследования

Рекомендуется стандартный набор лабораторных исследований (табл. 3). Однако могут потребоваться дополнительные исследования (табл. 4) и привлечение иных специалистов (табл. 5) (*сильная рекомендация, С*).

Таблица 3.	Лабораторные исследования
<b>Выявление и оценка течения ВИЧ-инфекции</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Серологический тест на ВИЧ (иммуноферментный анализ [ИФА] или экспресс-тест с кровью) с последующим подтверждающим исследованием (иммуноблоттинг или иной надежный метод), повторное подтверждающее исследование с другой пробой крови.</li> <li>• Число лимфоцитов CD4 (абсолютное и процентное содержание) для оценки степени иммунодефицита (14)</li> <li>• Определение концентрации РНК ВИЧ (копий/мл) в плазме (вирусная нагрузка - ВН) для оценки активности репликации вируса<sup>а</sup> (15, 16)</li> </ul>	
<b>Исследования на другие инфекции</b>	
<b>Обязательные:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тест на сифилис: реакция преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипиновым антигеном (VDRL) или выявление антител к <i>Treponema pallidum</i> с помощью ИФА</li> <li>• Серологические тесты на гепатиты А, В и С<sup>б</sup>: антитела к вирусу гепатита А, поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg; если результат положительный, определяют ДНК вируса гепатита В с помощью ПЦР, по мере возможности, или е-антиген вируса гепатита В [HBeAg], показан также скрининг на антитела к вирусу гепатита D; если результат теста на HBsAg отрицательный, определяют антитела к вирусу гепатита В, в случае их отсутствия проводят вакцинацию) и антитела к вирусу гепатита С (при положительном результате определяют РНК вируса гепатита С, по мере возможности)</li> <li>• Серологическое исследование на IgG-антитела к <i>Toxoplasma gondii</i>: при отрицательном результате – консультация о том, как избежать заражения, при положительном результате и признаках поражения ЦНС – исключение токсоплазменного энцефалита</li> <li>• Серологическое исследование на IgG-антитела к цитомегаловирусу: при отрицательном результате – консультация о том, как избежать заражения, при положительном результате и низком числе лимфоцитов CD4 – исключение цитомегаловирусного ретинита и гастроэнтерита</li> <li>• Ежегодное цитологическое исследование мазка с шейки матки, окрашенного по Папаниколау, у женщин; показано также ежегодное обследование на рак заднепроходного канала у пациентов, практикующих анальные половые сношения.</li> <li>• Если имеются признаки ИППП: мазок на гонорею и <i>Chlamydia trachomatis</i> из влагалища, мочеиспускательного канала или заднепроходного канала</li> <li>• Если имеются признаки менингита или энцефалита и число лимфоцитов CD4 &lt; 200 клеток/мкл: определение криптококкового антигена в сыворотке и спинномозговой жидкости</li> </ul>	

#### Общие лабораторные исследования

- Общий анализ крови (лейкоцитарная формула, подсчет тромбоцитов и эритроцитов, гемоглобин)
- Биохимические показатели функции печени: аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаратаминотрансфераза (АсАТ), щелочная фосфатаза (увеличение активности этих ферментов указывает на поражение печени, однако при хроническом гепатите С тяжелое нарушение функции печени возможно при нормальной активности печеночных ферментов)
- Билирубин: уровень бывает повышен при поражении печени, однако некоторые АРВ-препараты (индинавир, атазанавир) приводят к подъему уровня билирубина без изменения активности печеночных ферментов, и это не означает поражения печени
- Функция почек: креатинин сыворотки и рСКФ (<http://www.cphiv.dk/TOOLS/tabid/282/Default.aspx>); протеинурия
- Лактатдегидрогеназа (маркер распада клеток, активность фермента повышена при лимфомах, тяжелых легочных инфекциях, инфаркте миокарда, повреждении мышц и др.)
- Глюкоза – если уровень превышает верхнюю границу нормы, повторяют измерение глюкозы в пробе крови, взятой натощак
- Амилаза – для выявления панкреатита; при хроническом панкреатите может быть в пределах нормы
- Тест на беременность (у женщин репродуктивного возраста)

<sup>a</sup> Желательно проводить измерения в одной и той же лаборатории, имеющей сертификат о надлежащем качестве исследований.

<sup>b</sup> Подробнее об исследованиях на вирусные гепатиты см. Протокол 6 (2007г.) «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией» и пересмотренный Протокол 7 (обновленная версия 2011г.) «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией».

Таблица 4.	Дополнительные исследования
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Холестерин – общий, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); триглицериды; если уровни превышают верхние границы нормы, проводят исследование натощак; повышенные уровни могут быть наследственными, обусловленными диетой (низкий холестерин ЛПВП и высокий уровень триглицеридов) или медикаментозным лечением – рассчитывают 10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений по уравнению (<a href="http://www.cphiv.dk/TOOLS/tabid/282/Default.aspx">http://www.cphiv.dk/TOOLS/tabid/282/Default.aspx</a>)</li><li>• Исследование на наличие мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ (генотипическое исследование устойчивости) (17–22)</li><li>• Исследование на HLA В*5701 у пациентов, которым показано назначение абакавира (23)</li><li>• Рентгенография грудной клетки</li><li>• Тест с кровью на продукцию <math>\gamma</math>-интерферона, специфичный для <i>M. tuberculosis</i> (предпочтителен), или кожная туберкулиновая проба у пациентов без симптомов туберкулеза, не имеющих туберкулеза в анамнезе (положительный результат может означать перенесенный туберкулез, латентное инфицирование или вакцинацию против туберкулеза; при низком числе лимфоцитов CD4 вероятны ложноотрицательные результаты<sup>a</sup> (24)</li><li>• Микроскопия мазка мокроты при наличии признаков активного туберкулеза<sup>a</sup></li><li>• Исследование глазного дна, особенно при низком числе лимфоцитов CD4 (с целью выявления ретинита) (25)</li><li>• ЭКГ – аритмии с удлинением интервалов QT (метадон?) и PQ, подъем или депрессия сегмента ST (ИБС), признаки перенесенного инфаркта миокарда; ЭКГ дает исходные данные для последующего сравнения в случае возникновения сердечно-сосудистых осложнений в ходе оказания помощи (26)</li></ul>

<sup>a</sup> Подробнее см. пересмотренный Протокол 4 (в печати.) «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией».

В зависимости от имеющихся и подозреваемых сопутствующих заболеваний пациенту могут потребоваться дополнительные исследования (см. Таблицу 5). Например, при сочетании ВИЧ-инфекции с гепатитом С или В проводят ультразвуковое исследование и биопсию печени, при желудочно-кишечных заболеваниях – эндоскопию верхних и нижних отделов ЖКТ (результаты исследования следует сопровождать фотографиями), при диарее – микроскопическое исследование кала, при поражении ЦНС – люмбальную пункцию, компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, при заболеваниях легких – исследование аспирата из трахеи и бронхоскопию, а при кожных болезнях – биопсию кожи. Полезно в таких случаях консультироваться со специалистами. Проводят вакцинацию против гепатитов А и В, если она показана по результатам серологического исследования на вирусные гепатиты.

Таблица 5.	Консультации специалистов (по необходимости)
<p><b>Показания для консультаций специалистов</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гепатолог – при признаках дисфункции печени у ВИЧ-инфицированного с гепатитом С или В</li> <li>• Невропатолог – при признаках поражения ЦНС или периферической нейропатии</li> <li>• Психиатр – при признаках психического расстройства</li> <li>• Офтальмолог – при снижении остроты зрения (исследование сетчатки)</li> <li>• Эндоскопист или бронхоскопист – при признаках желудочно-кишечных и легочных заболеваний соответственно</li> <li>• Гинеколог (ежегодное гинекологическое исследование, включающее цитологическое исследование мазка с шейки матки, окрашенного по Папаниколау, рекомендуется всем ВИЧ-инфицированным женщинам)</li> <li>• Эндокринолог – при признаках сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы и т. п.</li> <li>• Кардиолог – при признаках ИБС</li> <li>• Нефролог – если рСКФ &lt; 60 мл/мин, особенно при наличии протеинурии</li> <li>• Проктолог – для выявления остроконечных кондилом и рака заднепроходного канала</li> <li>• Онколог и гематолог – при выявлении злокачественного новообразования или подозрении на него</li> <li>• Другие специалисты (по показаниям)</li> </ul>	

## 2. Консультирование по вопросам, связанным с ВИЧ-инфекцией

Консультирование – важнейший компонент стратегии ведения ВИЧ-инфицированных и подходящий момент для установления доверительных отношений между пациентом и работником здравоохранения (*сильная рекомендация, С*).

Консультирование нужно начинать с выяснения и обсуждения психологических и социальных условий жизни пациента. Это может помочь в налаживании сотрудничества с ним в процессе лечения. Необходимо выяснить следующее:

- наличие полового партнера и отношения с ним;
- трудовая занятость, вид и условия работы;
- лица, которые знают или которых нужно проинформировать о том, что у пациента ВИЧ-инфекция;
- лица, с которыми медицинские работники могут обсуждать состояние здоровья пациента;
- отношения с родственниками;
- наличие зависимости от психоактивных веществ и особенности образа жизни, которые могут отрицательно сказаться на лечении (*27–29*).

Работники здравоохранения, которые консультируют ЛЖВ, должны в обязательном порядке обсудить с пациентом ряд вопросов и убедиться, что он все понял. В роли консультантов могут выступать врачи, медицинские сестры и другие специалисты; если в консультировании принимают участие не один, а несколько членов команды, их усилия должны быть скоординированы, а советы последовательны и предельно понятны.

Ключевые вопросы в консультировании:

- Нужно разъяснить пациенту необходимость мер по снижению риска передачи ВИЧ (безопасный секс, стерильные принадлежности для инъекций и т. п.) (*30–33*).
- Следует объяснить пациенту, почему важно рассказать о своем ВИЧ-статусе сексуальным партнерам, а возможно, также друзьям и членам семьи: это даст пациенту психологическую поддержку и поддержку при проведении лечения со стороны близких, послужит стимулом для тестирования их на ВИЧ и позволит предупредить передачу инфекции. Раскрытие ВИЧ-статуса кому бы то ни было, за исключением работников здравоохранения, проводится *исключительно* по инициативе самого ВИЧ-инфицированного (если иного не требует законодательство). Работники здравоохранения должны разъяснить пациенту, что возможные негативные последствия раскрытия ВИЧ-статуса (предвзятое, враждебное отношение со стороны окружающих, дискриминация, социальная изоляция, ограничения на поездки и получение социальной помощи и страховок) будут по мере возможности сведены к минимуму.

В некоторых обстоятельствах разумнее посоветовать пациенту ограничить раскрытие ВИЧ-статуса очень узкому кругу лиц.

- Обсуждение доступности лечения, его преимуществ, подготовки к нему, отдаленных последствий и важности соблюдения режима лечения.
- Пациента следует ознакомить с признаками возможных оппортунистических инфекций (ОИ), предупредить о необходимости обратиться к врачу в случае их появления и снабдить координатами врача. Подробнее см. Протокол 2 (2007г.) *«Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа»*.
- Пациентам, употребляющим наркотики, необходимо объяснить, как важно отказаться от этой привычки. Если ВИЧ-инфицированный не хочет или не может отказаться от наркотиков, нужно рассказать ему о мерах по снижению вреда, в том числе о сокращении потребления наркотиков, отказе от инъекционных наркотиков, о недопустимости совместного использования шприцев, игл и других принадлежностей, а также о наркологическом лечении, включая заместительную терапию опиоидами. Известно, что беспорядочный образ жизни, часто связанный с длительным употреблением наркотиков, препятствует соблюдению режима АРТ (34, 35), поэтому и сам пациент, и работники здравоохранения должны делать все возможное, чтобы свести к минимуму негативное влияние употребления наркотиков на лечение ВИЧ-инфекции. Подробнее см. Протокол 5 (2007г.) *«ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»*.
- Необходимо обсудить меры профилактики других инфекций, в том числе ИППП и вирусных гепатитов (см. раздел II.3 ниже).
- Основываясь на оценке социальных условий жизни пациента, следует поощрять его вести здоровый образ жизни – наладить сон, питание, заниматься физкультурой.
- Перед началом АРТ консультирование должно включать следующие вопросы:
  - соблюдение режима лечения (см. раздел II.4.3 ниже);
  - побочные эффекты АРВ-препаратов (см. раздел II.5.5 ниже);
  - лекарственные взаимодействия (см. раздел II.5.6 ниже);
  - необходимость надежной контрацепции, если схема АРТ будет содержать эфавиренз (подробнее см. Протокол 9 (2007г.) *«Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ»*);
  - порядок предоставления помощи и лечения в данном лечебном учреждении, включая обязанности пациента (график визитов к врачу, обещание снабжать назначенными препаратами, вопросы медицинской страховки и др.).
- Пациентов нужно проинформировать об их ответственности перед законом и об их правах и при необходимости направить в соответствующие службы.
- Пациентам следует рассказать о риске, который несет для них вакцинация (в том числе вакцинация перед поездками), и риске, обусловленном профессиональной деятельностью (подробнее см. Протокол 12 (2007г.) *«Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции»*).

### **3. Профилактика оппортунистических и других инфекций**

- Меры по предупреждению активного туберкулеза имеют первостепенную важность для ЛЖВ, проживающих в местностях с высокой заболеваемостью туберкулезом, и выходцам из таких местностей. Подробнее см. пересмотренный Протокол 4 (в печати) *«Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией»*.
- Поскольку ВИЧ-инфекция часто сочетается с гепатитами В и С, что создает дополнительные медицинские проблемы, профилактика этих инфекций чрезвычайно важна.
- ЛЖВ должны быть вакцинированы против гепатитов А и В, гриппа и инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, если они ранее не болели этими заболеваниями и не получали прививки против них. Подробнее см. Протокол 12 (2007г.) *«Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции»*.
- Все пациенты с числом лимфоцитов CD4 < 200 клеток/мкл нуждаются в медикаментозной профилактике некоторых ОИ, в частности пневмоцистной пневмонии (возбудитель

*Pneumocystis jirovecii*) и токсоплазмоза. Профилактику отменяют только в том случае, если после начала АРТ число лимфоцитов CD4 увеличилось и дольше 3 месяцев превышает 200 клеток/мкл. Подробнее см. Протокол 2 (2007г.) «Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа».

## 4. Антиретровирусная терапия

### 4.1. Начало АРТ

Оптимальное время для начала АРТ все еще остается предметом дискуссии (36–40). Анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований, когортных исследований, а также имеющихся рекомендаций показывает, что большинство специалистов считают наилучшими критериями для начала АРТ клиническую стадию ВИЧ-инфекции (3 или 4 по классификации ВОЗ) и число лимфоцитов CD4 (37, 39–50). Перед началом АРТ с пациентом нужно начать работу, направленную на обеспечение его приверженности лечению (см. раздел II.4.3 ниже).

#### 4.1.1. Клинические и иммунологические критерии

Группа ЛЖВ	Клиническая стадия по классификации ВОЗ <sup>а</sup>	Число лимфоцитов CD4	Рекомендация <sup>б</sup>
Лица без клинической симптоматики <sup>в</sup>	1	≤ 350 клеток/мкл <sup>г</sup>	Начинать АРТ (сильная, А)
	1	> 350 клеток/мкл <sup>г</sup>	Отложить начало АРТ <sup>г</sup> (умеренная, В)
Лица с клинической симптоматикой <sup>в</sup>	2	≤ 350 клеток/мкл <sup>г</sup>	Начинать АРТ (сильная, А)
	2	> 350 клеток/мкл <sup>г</sup>	Отложить начало АРТ <sup>г</sup> (умеренная, В)
	3	Независимо от числа лимфоцитов CD4	Начинать АРТ (сильная, А)
	4	Независимо от числа лимфоцитов CD4	Начинать АРТ (сильная, А)
Хронический гепатит В, требующий лечения <sup>д</sup>		Независимо от числа лимфоцитов CD4	Начинать АРТ (умеренная, В)
Активный туберкулез <sup>е</sup>		Независимо от числа лимфоцитов CD4	Начинать АРТ (сильная, С)
Гепатит С, требующий лечения		< 500 клеток/мкл	Начинать АРТ (умеренная, В)
		≥ 500 клеток/мкл	Можно начать АРТ (условная, С)
Беременные <sup>ж</sup>		Независимо от числа лимфоцитов CD4	Начинать АРТ (сильная, А) – если общее состояние здоровья неплохое и число лимфоцитов CD4 > 350 клеток/мкл, начало АРТ можно отложить до второго триместра беременности

<sup>а</sup> См. описание клинических стадий в Приложении 2.

<sup>б</sup> Чем сильнее снижено число лимфоцитов CD4 ниже уровня 350 клеток/мкл, тем выше риск тяжелых ВИЧ-ассоциированных заболеваний и смерти в случае отсутствия лечения: если ресурсы для проведения АРТ ограничены, в первую очередь ее нужно назначать лицам с самым низким числом лимфоцитов CD4.

<sup>в</sup> Термин «симптоматика» относится исключительно к заболеваниям, соответствующим клиническим стадиям инфекции по классификации ВОЗ, и не относится к симптомам других сопутствующих заболеваний.

<sup>г</sup> Когда число лимфоцитов CD4 снизится до 400–450 клеток/мкл, пациента начинают постепенно готовить к началу АРТ, объясняя ему надвигающуюся потребность в лечении. Нужно обеспечить регулярность визитов к врачу и подсчета числа лимфоцитов CD4.

<sup>а</sup> См. пересмотренный Протокол 7 (2011 г.) «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией».

<sup>е</sup> См. пересмотренный Протокол 4 (в печати) «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией».

<sup>ж</sup> Беременность у ВИЧ-инфицированной женщины служит абсолютным показанием к АРТ независимо от числа лимфоцитов CD4, поскольку АРТ снижает риск передачи ВИЧ от матери ребенку. АРТ можно отложить до начала второго триместра, если у женщины клиническая стадия 1 или 2 по классификации ВОЗ и число лимфоцитов CD4 превышает 350 клеток/мкл. Вопрос о том, нужно ли после окончания беременности отменять АРТ женщинам без клинической симптоматики и с числом лимфоцитов CD4 > 350 клеток/мкл, которые начали ее во время беременности, остается открытым – см. «Антиретровирусные препараты для лечения беременных и профилактики ВИЧ-инфекции у новорожденных: Рекомендации с позиций общественного здравоохранения» (51).

Решение о начале АРТ должно основываться на результатах двух измерений числа лимфоцитов CD4, сделанных желательно с интервалом не менее 7 дней, поскольку этот показатель сам по себе подвержен колебаниям и поскольку двойной подсчет позволяет исключить лабораторную ошибку и другие причины погрешности (например, интеркуррентное заболевание). При наличии у пациента острого интеркуррентного заболевания повторный подсчет лимфоцитов CD4 проводят только после его излечения. Однако, если пациент себя плохо чувствует или быстрое повторное измерение числа лимфоцитов CD4 невозможно, задержки с назначением АРТ быть не должно. Если вообще нет возможности провести подсчет лимфоцитов CD4, решение о начале АРТ можно принять на основании одной клинической картины (клинические признаки стадии 3 или 4).

Исходное число лимфоцитов CD4 (измеренное перед назначением АРТ, желательно в отсутствие у пациента какой-либо ОИ) – важнейший показатель для определения прогноза, оценки последующего иммунологического ответа на АРТ и целесообразности использовать неврирапин в схеме первого ряда (см. раздел II.4.2).

#### **4.1.2. Роль вирусной нагрузки (концентрации РНК ВИЧ)**

У ВИЧ-инфицированных, еще не получающих АРТ, высокая вирусная нагрузка сочетается с более быстрой утратой лимфоцитов CD4 (14, 52, 53). Для ЛЖВ без клинической симптоматики, имеющих высокую вирусную нагрузку (а именно, превышающую 100 000 копий/мл), особенно важны регулярные визиты к врачу и регулярный подсчет лимфоцитов CD4 (не реже чем один раз в 3 месяца), когда их число приближается к 350 клеток/мкл – уровню, при котором показано начало АРТ.

Высокая вирусная нагрузка сама по себе не является критерием для начала АРТ. Исходное значение этого показателя (измеренное перед назначением АРТ) помогает в дальнейшем следить за эффективностью терапии (см. раздел II.4.4 ниже).

Измерение вирусной нагрузки обходится дороже и менее доступно, чем подсчет числа лимфоцитов CD4. Отсутствие данных о вирусной нагрузке не должно быть поводом для откладывания начала АРТ или причиной отказа пациенту в лечении. Если ресурсы для определения вирусной нагрузки ограничены, это исследование в первую очередь используют для оценки эффективности АРТ (см. раздел II.4.4), а не для наблюдения за состоянием лиц, которым АРТ еще не назначена.

#### 4.1.3. Исследование лекарственной устойчивости

Распространенность устойчивости ВИЧ к АРВ-препаратам среди пациентов, еще не начавших АРТ (первичная, или передаваемая, устойчивость), неодинакова в разных странах и зависит от нескольких факторов, в том числе от времени, прошедшего с тех пор, как АРТ стала доступной в той стране, от жителей которой произошло заражение, от вида применявшейся там АРТ и от того, насколько эффективно она подавляла репликацию ВИЧ (17–19, 54). В Западной Европе, где АРТ доступна уже более двух десятилетий, у многих ЛЖВ возбудитель приобрел лекарственную устойчивость в ходе терапии (вторичная, или приобретенная, устойчивость). Однако у еще большего числа ЛЖВ вследствие последних достижений АРТ ВН снижена до неопределяемого уровня, поэтому роль передачи устойчивых штаммов ВИЧ неясна (55). Если 10 лет назад частота первичной устойчивости ВИЧ превышала здесь 10%, то сейчас в большинстве регионов она упала и стала значительно ниже 10%. Тем не менее в подобной ситуации рекомендация как можно быстрее после постановки диагноза ВИЧ-инфекции оценить лекарственную устойчивость возбудителя сохраняет свою силу. В Восточной Европе риск передачи устойчивых штаммов ВИЧ изучен хуже (56), но, по-видимому, невысокий, поэтому рекомендуемые ниже схемы АРТ первого ряда (раздел П.4.2) вероятно будут эффективны у ранее не леченных пациентов (32).

Очень важно использовать стратегии, основанные на результатах популяционных исследований лекарственной устойчивости ВИЧ на местах. Это позволит наблюдать за появлением и распространением устойчивых штаммов вируса и реагировать на ранниестораживающие показатели, чтобы свести к минимуму частоту появления устойчивых штаммов и их дальнейшее распространение (57, 58). ВОЗ не рекомендует определять лекарственную чувствительность возбудителя у пациентов перед назначением им терапии в тех странах, где общественное здравоохранение предоставляет АРТ лишь по одной схеме первого ряда, поскольку результаты исследования здесь не смогут повлиять на выбор АРВ-препаратов. В то же время необходимо принимать во внимание результаты дозорного эпидемиологического надзора, показывающие, что на популяционном уровне устойчивость превышает 5%, и, если есть такая возможность, соответствующим образом адаптировать национальные рекомендации, касающиеся АРТ первого ряда. Дополнительную информацию об исследованиях лекарственной устойчивости, а также перечень мутаций, отслеживаемых Всемирной программой эпиднадзора за лекарственной устойчивостью ВИЧ, можно найти в Приложении 4 (59). Там, где ресурсов достаточно и общественное здравоохранение предоставляет АРТ более чем по одной схеме первого ряда, определение лекарственной чувствительности возбудителя перед назначением пациенту терапии может помочь в выборе оптимальной схемы АРТ; однако высокая стоимость и ограниченная доступность исследования будут препятствием для широкого использования этого метода.

#### 4.1.4. Возраст пациента

Помимо болезней, перечисленных в Приложении 2, и сам ВИЧ, и вызываемый им иммунодефицит могут повысить риск ряда возрастных заболеваний либо пагубно отразиться на их лечении (60–70). Наглядный пример – гепатит, особенно у ВИЧ-инфицированных, коинфицированных вирусами гепатитов В и С (60, 61) (см. пересмотренный Протокол 7 (обновленная версия 2011 г.) «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией» и Протокол 6 (2007 г.) «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»); по этой причине АРТ таким пациентам рекомендуется начинать, когда число лимфоцитов CD4 еще находится в диапазоне 350–500 клеток/мкл (см. табл. 6).

Вопрос о том, вызывает ли ВИЧ (а следовательно, способна ли АРТ предотвратить) другие возрастные заболевания, в частности сердечно-сосудистые заболевания (64, 69, 71–73), хронические обструктивные заболевания легких (74, 75), тубуло- и гломерулопатии (помимо хорошо известной ВИЧ-нефропатии) (68, 76–80), неврологические и когнитивные расстройства (помимо ВИЧ-энцефалопатии) (81–85) и злокачественные новообразования (помимо СПИД-индикаторных) (66, 67, 86, 87), остается открытым. Однако для того, чтобы учесть риск этих заболеваний в рекомендациях по началу АРТ у пациентов без клинической симптоматики,

пока не хватает данных. Неизвестно, чего больше принесет АРТ таким ЛЖВ – пользы или вреда. В то же время у пациентов, уже имеющих заболевания почек, тяжелые неврологические или когнитивные нарушения либо требующие лучевой или химиотерапии злокачественные новообразования, не входящие в число СПИД-индикаторных, целесообразно начинать АРТ независимо от числа лимфоцитов CD4 (*умеренная рекомендация, В*).

#### **4.1.5. Передача ВИЧ**

АРТ снижает риск передачи ВИЧ окружающим (88, 89), и с целью предупреждения передачи вируса от матери ребенку ее назначают ВИЧ-инфицированным беременным (6). Когортные исследования показывают, что АРТ снижает риск передачи ВИЧ половым путем (7, 90–93); по-видимому, аналогичным образом снижается и риск передачи инфекции через общие иглы и шприцы (30). Считается, что на фоне приема АРТ и при вирусной нагрузке ниже 50 копий/мл существенно снижен риск передачи ВИЧ половым путем (94–95).

Пациентам, практикующим секс без защитных средств с не инфицированными ВИЧ партнерами, целесообразно начинать АРТ независимо от числа лимфоцитов CD4, если позволяют ресурсы и если сами пациенты на этом настаивают, при условии, что они осознают: однажды начатая АРТ будет продолжаться пожизненно и может сопровождаться тяжелыми побочными эффектами (*умеренная рекомендация, А*). Во всех остальных случаях неясно, служит ли АРТ эффективным профилактическим вмешательством для борьбы с распространением ВИЧ-инфекции. Проведение АРТ не должно подменять собой обычные меры предосторожности, в частности использование презервативов.

#### **4.1.6. Начало АРТ у пациентов с ОИ**

Пациентам с ОИ нужно начинать АРТ независимо от числа лимфоцитов CD4 (табл. 6). При выборе времени для начала АРТ учитывают характер имеющейся ОИ (доступность медикаментозного лечения, степень тяжести), возможность лекарственных взаимодействий<sup>2</sup> (96), побочные эффекты средств для лечения ОИ и АРВ-препаратов, а также глубину иммунодефицита, которая определяет риск возникновения других ОИ и риск развития синдрома восстановления иммунитета (см. раздел 5.3) (97–99). Этой теме в последнее время было посвящено несколько рандомизированных контролируемых исследований (100–102).

АРТ рекомендуется начинать как можно быстрее после того, как начато лечение ОИ и стало ясно, что оно неплохо переносится пациентом (обычно не позже чем через 2 недели) (*сильная рекомендация, А*). Это особенно важно для пациентов с числом лимфоцитов CD4 < 100 клеток/мкл.

## **4.2. Схемы АРТ первого ряда**

Для схем АРТ первого ряда рекомендуется комбинация двух нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) с эфавирензом (ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы [ННИОТ]). Если эфавиренз использовать нельзя, его заменяют на усиленный ритонавиром ингибитор протеазы (ИП) или невирапин (альтернативные препараты); приемлема замена эфавиренза на третий НИОТ или ралтегравир (см. табл. 7). Составить нуклеозидную основу схемы из двух НИОТ можно разными способами. Рекомендуемые дозы препаратов приведены в Приложении 5.

<sup>2</sup> <http://www.hiv-druginteractions.org>

Таблица 7.	Рекомендуемые схемы АРТ первого ряда – предпочтительные, альтернативные и приемлемые			
	Схема АРТ	Комбинация НИОТ		Третий препарат
		Первый препарат	Второй препарат	
Предпочтительные	2 НИОТ + эфавиренз	Эмтрицитабин <sup>d</sup> или ламивудин <sup>d</sup>	Тенофовир <sup>d</sup>	Эфавиренз
Альтернативные	2 НИОТ + 1 ИП/ритонавир <sup>a</sup> или невирапин <sup>b</sup>		Абакавир или зидовудин <sup>c</sup>	ИП/ритонавир <sup>a</sup> или невирапин <sup>b</sup>
Приемлемые			Зидовудин или тенофовир <sup>c</sup>	Абакавир или тенофовир либо ралтегравир

<sup>a</sup> Атазанавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир (предпочтительные препараты), дарунавир/ритонавир (альтернативные препараты) и фосампренавир/ритонавир и саквинавир/ритонавир (приемлемые препараты).

<sup>b</sup> Невирапин – альтернативный препарат в условиях ограниченных ресурсов, поскольку он дешев, входит в состав комбинированных препаратов с фиксированным содержанием активных веществ и хорошо изучен в плане эффективности и безопасности. Однако невирапин может вызвать тяжелые побочные эффекты вскоре после начала лечения, и в Европе имеются более безопасные альтернативные препараты. Безопаснее всего использовать невирапин у лиц с низким числом лимфоцитов CD4.

<sup>в</sup> Возможно использование только двух комбинаций из трех НИОТ, а именно ламивудин или эмтрицитабин + зидовудин + абакавир и зидовудин + ламивудин или эмтрицитабин + тенофовир; их применяют только в том случае, если более эффективные и более безопасные схемы недоступны или противопоказаны.

<sup>г</sup> Предпочтительная комбинация для ВИЧ-инфицированных, страдающих хроническим гепатитом В (независимо от того, требует ли лечения или нет).

<sup>д</sup> Ставудин и диданозин в таблице не указаны, но могут быть использованы в особых ситуациях. Ставудин – приемлемый препарат, когда нет более безопасных вариантов, поскольку он первое время хорошо переносится, входит в состав комбинированных препаратов с фиксированным содержанием активных веществ и является самым дешевым из всех АРВ-препаратов; однако назначают его только на короткий срок (не более 6 месяцев). Вместо ставудина можно использовать диданозин, но он тоже обладает сильной митохондриальной токсичностью.

Рекомендуемые дозы препаратов см. в Приложении 5.

#### 4.2.1. Выбор комбинации двух НИОТ

Нуклеозидную основу схемы АРТ первого ряда составляет комбинация двух НИОТ.

- Одним из двух НИОТ должен быть ламивудин или эмтрицитабин, которые обладают сходной эффективностью и не имеют клинически значимых побочных эффектов (103–105); эти препараты взаимозаменяемы. Устойчивость к препаратам развивается быстро, если АРТ не полностью подавляет репликацию ВИЧ.
- Вторым НИОТ должен быть один из пяти препаратов, перечисленных ниже. Все они обладают сопоставимой противовирусной активностью (при условии переносимости). Если режим АРТ не полностью подавляет репликацию ВИЧ, устойчивость ко всем препаратам развивается медленно (несмотря на различие основных мутаций устойчивости). Побочные эффекты у этих препаратов разные.
  - Не аналоги тимидина
    - Тенофовир переносится лучше зидовудина (106–107) и ставудина (см. ниже). Основным побочным эффектом – острое поражение почек (нарушение функции проксимальных канальцев, известное как синдром Фанкони), которое встречается относительно редко (0,5–1%) и может развиваться вскоре после начала лечения (108–110). Прогрессирует ли поражение почек, остается под вопросом (111). Кроме того, тенофовир может нарушить минерализацию костей (112).
    - Абакавир у пациентов с высокой вирусной нагрузкой обладает меньшей противовирусной активностью, чем тенофовир (113, 114). Переносится он лучше, чем зидовудин (115) и ставудин (см. ниже). Однако у носителей аллеля гистосовместимости HLA (В\*5701) абакавир вызывает реакцию гиперчувствительности обычно в первые

6 недель после начала лечения (23, 116). Поэтому перед назначением абакавира рекомендуется провести генетическое исследование для выявления HLA В\*5701 и при его обнаружении абакавир не назначают. Распространенность этого аллеля среди европейцев составляет 3–10%, среди африканцев и азиатов она существенно ниже. Следует соблюдать осторожность, назначая абакавир совместно с другими препаратами, обладающими сходными побочными эффектами (например, с триметопримом/сульфаметоксазолом, невирапином или фосампренавиром). Длительный прием абакавира ассоциируется с повышенным риском ишемической болезни сердца у лиц со скрытым риском сердечно-сосудистых заболеваний (117), однако, это еще не доказано.

- Диданозин в комбинации с зидовудином (или эмтрицитабином) и эфавирензом проявляет хорошую противовирусную активность (118, 119). Он может вызвать периферическую нейропатию и панкреатит (120, 121), а наблюдательные исследования показали, что длительный прием диданозина повышает риск портальной гипертензии нецирротического происхождения (122). Препарат недорог и может служить заменой ставудину (см. ниже), когда нет других, более безопасных и лучше изученных, средств.
- Аналоги тимидина
  - Зидовудин (известный также как азидотимидин) применяется уже более двух десятилетий (123–126). Он может вызвать тошноту, анемию и нейтропению в первые недели после начала лечения. Через несколько лет прием зидовудина способен привести к липодистрофии (107–127).
  - Ставудин дешевле зидовудина, хорошо переносится и не угнетает кроветворение, в связи с чем широко используется во многих странах. Однако отдаленные побочные эффекты у него тяжелые: периферическая нейропатия, лактацидоз и липоатрофия (128–135). Поэтому ставудин обычно не рекомендуется. Однако, поскольку побочные эффекты появляются только через несколько месяцев приема, ставудин допустимо использовать в течение короткого времени (не дольше 6 месяцев), если нет других, более безопасных, препаратов. Независимо от веса пациента доза ставудина должна быть 30 мг 2 раза в сутки (136).

Не аналоги тимидина предпочтительнее аналогов тимидина (умеренная рекомендация, А); порядок предпочтения таков: тенофовир > абакавир > зидовудин > диданозин и ставудин.

Преимущества тенофовира и абакавира – лучшая переносимость и лучший профиль лекарственной устойчивости. Использование абакавира дает в дальнейшем больший выбор НИОТ для комбинации с ингибиторами протеазы (ИП) в схемах второго ряда, если схема первого ряда утратит эффективность. Оба препарата принимают 1 раз в сутки (в отличие от аналогов тимидина, требующих двукратного приема). Недостатками этих препаратов являются высокая стоимость, проблемы с доступностью и трудности лицензирования.

Другие НИОТ и другие комбинации не рекомендуются для АРТ первого ряда (например, комбинация тенофовира с диданозином) (137–140). Следующие комбинации строго противопоказаны:

- зидовудин и ставудин;
- ламивудин и эмтрицитабин;
- диданозин и ставудин, особенно у беременных.

#### 4.2.2. Выбор третьего препарата

- При формировании АРТ первого ряда к двум НИОТ можно добавлять препараты трех классов: ННИОТ, ИП и ралтегравир (ингибитор интегразы); можно также использовать схему из трех НИОТ.
- В настоящее время известны три ННИОТ, которые используются в схемах АРТ; одновременно можно применять лишь один из них. Эти препараты имеют различные спектры побоч-

ных эффектов, разную степень предпочтительности и разную очередность использования в схемах АРТ.

- Эфавиренз обладает самой высокой противовирусной активностью (124, 141–145), а спектр его лекарственных взаимодействий позволяет применять этот препарат одновременно с противотуберкулезными средствами, не снижая доз. Два главных недостатка препарата – тяжелое побочное действие на центральную нервную систему (ЦНС) и тератогенность (146)<sup>3</sup>. Побочные эффекты на ЦНС возникают у многих больных и проявляются сразу же после начала лечения; со временем их интенсивность снижается. Пациентам следует подробно рассказать о побочном действии на ЦНС и посоветовать принимать эфавиренз только перед сном. Препарат не назначают лицам с тяжелым психическим заболеванием в анамнезе, поскольку он может спровоцировать рецидив. Эксперименты на животных продемонстрировали возможность тератогенного действия эфавиренза, поэтому женщинам детородного возраста его назначают только тогда, когда используется надежная контрацепция. В то же время эфавиренз не противопоказан беременным во втором и третьем триместрах (см. обновленную версию Протокола 10 (обновленная версия 2012г.) «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку»). Препарат существенно снижает концентрацию метадона в крови, приводя к абстинентному синдрому; при совместном применении требуется увеличение дозы метадона. И наоборот, после отмены эфавиренза концентрация метадона возрастает столь сильно, что может развиваться угрожающее жизни состояние.
- Невирапин обладает противовирусной активностью, по-видимому, сопоставимой с таковой эфавиренза и усиленного ритонавиrom атазанавира (147–150). Однако он вызывает тяжелую сыпь и гепатит, который развивается в первые 6 недель после начала лечения (151–155). Риск гепатита выше у женщин (по сравнению с мужчинами) и у лиц, начавших принимать невирапин при относительно высоком числе лимфоцитов CD4. Из-за этого у пациентов со среднетяжелым или тяжелым нарушением функции печени, гепатитами В и С, у женщин с числом лимфоцитов CD4 > 250 клеток/мкл и мужчин с числом лимфоцитов CD4 > 400 клеток/мкл, начинающих АРТ, препарат применяют с осторожностью и только тогда, когда нет других, более безопасных, средств. В то же время для пациентов, у которых репродукция ВИЧ уже подавлена с помощью АРТ, число лимфоцитов CD4 при назначении невирапина не имеет значения (155). Для лучшей переносимости в первые 2 недели препарат назначают в половине рекомендуемой дозы. После начала лечения измеряют активность АлАТ (это особенно важно для пациентов с нарушенной функцией печени, см. табл. 10): если она более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы, невирапин отменяют. Препарат нельзя использовать одновременно с рифампицином (противотуберкулезное средство); кроме того, он влияет на метаболизм метадона, дозы которого нужно корректировать.
- Этравирин в схемах АРТ первого ряда не используется (см. «Резервные схемы АРТ» и раздел II.4.5) (156–157).

Эфавиренз предпочтительнее невирапина (*умеренная рекомендация, В*). Этравирин в схемах АРТ первого ряда не используется (*умеренная рекомендация, С*); см. раздел II.4.5. ННИОТ противопоказаны, если возбудителем инфекции служит ВИЧ-2, поскольку он обладает природной устойчивостью к этому классу препаратов (*сильная рекомендация, В*) (158).

И эфавиренз, и невирапин можно принимать 1 раз в сутки (147, 159). Если АРТ подавляет репликацию ВИЧ не полностью, к ним быстро развивается устойчивость. Поскольку препараты имеют сходный профиль резистентности, к ним развивается полная перекрестная устойчивость (160). Оба препарата обладают серьезными побочными эффектами, требующими тщательного наблюдения, особенно в первое время после их назначения. Невирапин оказывает более тяжелое побочное действие и, кроме того, вступает во взаимодействие с рядом других лекарственных средств. Тем не менее, если первые 3–4 месяца приема эфавиренза или невирапина прошли без

<sup>3</sup> См. также [www.APRegistry.com](http://www.APRegistry.com).

побочных эффектов и схема АРТ оказалась эффективной, каждый из этих препаратов обычно применяется подолгу.

- Ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром. Ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром. Рекомендуется комбинировать активные ИП с низкой дозой ритонавира, который увеличивает их сывороточную концентрацию (161–163), однако этот принцип работает не со всеми ИП. Во многих странах в рамках подхода к АРТ с позиций общественного здравоохранения усиленные ритонавиром ИП оставляют для схем АРТ второго ряда. ИП намного дороже ННИОТ. Альтернативой эфавирензу служит невирапин. Тем не менее во многих европейских странах в качестве альтернативы эфавирензу в схемах АРТ первого ряда используют усиленные ритонавиром ИП. Есть несколько усиленных ритонавиром ИП, которые могут быть включены в схему первого ряда: атазанавир/ритонавир (164, 165), лопинавир/ритонавир (166–168), дарунавир/ритонавир (169–170), фосампренавир/ритонавир (171) и саквинавир/ритонавир (161, 172). Атазанавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир можно принимать 1 раз в сутки (173, 174). Атазанавир/ритонавир вызывает желтуху и нефролитиаз (171–175), лопинавир/ритонавир – тошноту и диарею, дарунавир/ритонавир – сыпь, фосампренавир/ритонавир – сыпь и диарею. Кроме того, ИП увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (176). Усиленные ритонавиром ИП нельзя принимать одновременно с рифампицином, назначаемым для лечения туберкулеза; замена рифампицина на рифабутин (150 мг 3 раза в неделю) предоставляет такую возможность. ИП вступают во взаимодействие с препаратами, применяющимися для лечения других сопутствующих заболеваний (см. Приложение 6). Устойчивость к ИП развивается медленно, поэтому эти препараты предпочтительны, когда имеются сомнения в соблюдении пациентом режима лечения. Назначают их и тогда, когда ННИОТ противопоказаны.
- Ингибитор интегразы. Единственный представитель этого класса препаратов – ралтегравир – в составе схем первого ряда обладает эффективностью, сопоставимой с эффективностью предпочтительных препаратов (143, 177). Тяжелые побочные эффекты на сегодняшний день не наблюдались. При проведении АРТ в рамках общественного здравоохранения ралтегравир обычно оставляют для резервных схем, поскольку он дорог, к нему легко возникает устойчивость возбудителя и практически отсутствуют сведения об отдаленных побочных эффектах препарата.
- Допустимо использовать две схемы из трех НИОТ. Однако обе они менее эффективны, чем схемы, состоящие из препаратов разных классов, поэтому их применяют только тогда, когда невозможно применение других, более эффективных, схем.
  - Зидовудин + ламивудин + абакавир: как схема АРТ первого ряда она уступает по противовирусной активности предпочтительным схемам, особенно у пациентов с высокой вирусной нагрузкой (126, 178, 179).
  - Зидовудин + ламивудин + тенофовир: как схема АРТ первого ряда она сопоставима по активности с предпочтительными и альтернативными схемами. В настоящее время эта схема изучается в рандомизированных контролируемых исследованиях, которые проводятся в условиях ограниченных ресурсов (180).

Следующие препараты и их комбинации не рекомендуется использовать в схемах АРТ первого ряда.

- Другие схемы из трех НИОТ либо имеют низкую противовирусную активность, например, тенофовир + абакавир + ламивудин (181) и ставудин + диданозин + абакавир (182, 183), либо еще недостаточно изучены.
- Индинавир вызывает состояние, подобное отравлению ретиноидами, нефролитиаз и нарушение функции почек (124, 161).
- Нелфинавир обладает непредсказуемой всасываемостью из ЖКТ, что может привести к вирусологической неудаче лечения (166).
- Маравирок (184, 185) очень дорог и активен только против штаммов ВИЧ, проявляющих тропность к клеткам с корцепторами CCR5, поэтому перед его назначением необходима оценка тропности возбудителя (в настоящее время проводится в некоторых вирусологических лабораториях).

- Энфувиртид не испытывался как компонент схем АРТ первого ряда, требует подкожного введения, дорог и в настоящее время применяется редко.

#### 4.2.3. Выбор схемы АРТ первого ряда в особых ситуациях

- *Хронический гепатит В:*  
предпочтительная схема – комбинация тенофовира и эмтрицитабина (или ламивудина) (*сильная рекомендация, А*). Оба препарата активны также в отношении вируса гепатита В. Когда ламивудин или эмтрицитабин назначаются в сочетании с абакавиром или аналогами тимидина (зидовудином, ставудином), вирус гепатита В быстро приобретает лекарственную устойчивость (188). У пациентов с хроническим гепатитом В повышен риск гепатотоксического действия противовирусных препаратов (189, 190). См. также обновленную версию Протокола 7 (2011г.) «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией».
- *Туберкулез:*  
рифампицин снижает сывороточные концентрации невирапина (191), эфавиренза (192, 193), всех усиленных ритонавиром ИП (194–197) и ралтегравира, поэтому у пациентов, получающих АРТ, рифампицин рекомендуется заменять рифабутином (*сильная рекомендация, В*). Если рифабутин недоступен, предпочтительными схемами служат эфавиренз + 2 НИОТ (193, 198, 199) и схемы из трех НИОТ (зидовудин + ламивудин + абакавир, зидовудин + ламивудин + тенофовир и зидовудин + эмтрицитабин + тенофовир). Если используется альтернативная схема, то в дальнейшем, после отмены рифампицина как противотуберкулезного препарата, рекомендуется переход на другую, более эффективную, схему АРТ.
- *Женщины репродуктивного возраста*  
назначение эфавиренза возможно только при условии надежной контрацепции; в противном случае рекомендуются другие схемы АРТ.
- *ЛЖВ, получающие заместительную терапию опиоидами:*  
при использовании эфавиренза, невирапина и лопинавира/ритонавира дозу метадона необходимо увеличить, чтобы предупредить возникновение абстинентного синдрома (200–203). При пересмотре схемы АРТ и отмене перечисленных АРВ-препаратов необходима осторожность, поскольку возможна передозировка метадона. У пациентов, получающих АРТ, вместо метадона лучше использовать более безопасный препарат бупренорфин.
- *Ожидаемая низкая приверженность:*  
вместо усиленных ритонавиром ИП рекомендуется использовать ННИОТ, чтобы снизить риск возникновения лекарственной устойчивости возбудителя.
- *Психические расстройства:*  
в этой ситуации эфавиренз относительно противопоказан, в связи с чем рекомендуется использовать другие схемы АРТ.
- *Боязнь побочных эффектов:*  
некоторые ЛЖВ имеют непреодолимый страх перед симптомами со стороны ЦНС, которые вызывает эфавиренз, и это удерживает их от начала АРТ. В такой ситуации рекомендуется использовать другие схемы АРТ.

#### 4.3. Приверженность АРТ

Для того чтобы АРТ на протяжении длительного времени была эффективной, необходимо строгое соблюдение назначенной схемы лечения, начиная с самого первого дня (204–207). Под строгим соблюдением (высоким уровнем приверженности) подразумевается ежедневный прием всех препаратов в назначенных суточных дозах на протяжении всего времени лечения. Несоблюдение режима лечения (низкий, или недостаточный, уровень приверженности) имеет

отрицательные последствия для пациентов, общественного здравоохранения и национальной экономики.

- Поскольку несоблюдение пациентами режима лечения приводит к возникновению мутаций устойчивости и отбору устойчивых штаммов ВИЧ, возможности дальнейшего выбора активных препаратов снижаются (208–210). Если у возбудителя возникло достаточное количество мутаций, сделавших его абсолютно нечувствительным к тому или иному препарату, пациент никогда больше не сможет использовать этот препарат. Более того, появление мутаций устойчивости часто означает не только нечувствительность возбудителя к одному или нескольким препаратам применяемой схемы АРТ, но и устойчивость ко всем препаратам того же класса (перекрестную устойчивость), что еще больше снижает возможности дальнейшего выбора активных препаратов.
- С ростом распространенности устойчивых штаммов ВИЧ растет вероятность их передачи вновь инфицированным (211). Заражение устойчивым штаммом вируса снижает возможности выбора эффективной схемы первого ряда и отрицательно сказывается на результатах АРТ, если перед ее назначением не проводится исследование лекарственной устойчивости.
- Распространение устойчивых штаммов ВИЧ ведет к увеличению использования схем АРТ второго и третьего ряда, а также резервных схем, которые, как правило, дороже схем первого ряда.
- Несоблюдение режима лечения повышает риск прогрессирования болезни (212, 213), а следовательно, увеличивает затраты на лечение ОИ.

Ответственность пациента – принимать все назначенные препараты в назначенных дозах, обязанность врача, назначающего АРТ – добиться, чтобы пациент осознал важность соблюдения режима лечения, и обеспечить ему необходимые меры поддержки для соблюдения врачебных предписаний (214).

#### **4.3.1. Причины недостаточной приверженности и способы ее повышения**

Персонал, предоставляющий помощь и лечение, должен выявлять факторы, которые приводят к несоблюдению режима терапии, и содействовать их устранению (сильная рекомендация, В).

##### **4.3.1.1. Факторы, относящиеся к пациенту, и меры их устранения**

Роль самих пациентов является определяющей. На основании демографических и социальных характеристик невозможно предсказать, насколько тщательно пациент будет соблюдать режим лечения (215, 216), кроме того, у одного и того же больного с течением времени уровень приверженности может меняться (217). Низкий уровень приверженности время от времени наблюдается у большинства ЛЖВ, получающих АРТ.

*Причины несоблюдения режима лечения включают:*

- употребление наркотиков (218) и алкоголя (возможна нерегулярность приема любых препаратов);
- плохое питание;
- религиозные убеждения (219);
- страх, что из-за регулярного приема препаратов ВИЧ-статус перестанет быть тайной;
- боязнь побочных эффектов и сомнения в необходимости медикаментозного лечения (220);
- психические заболевания, в том числе депрессия (221);
- недоступность АРТ (в том числе трудности с доступом к медицинской помощи);
- «таблеточная усталость»;
- лишение свободы (222).

*Способы поддержки приверженности:*

- постоянное разъяснение необходимости АРТ и соблюдения режима лечения;
- своевременное преодоление заблуждений пациента;
- регулярная оценка соблюдения режима АРТ;

- помощь равных консультантов;
- регулярная оценка психического здоровья;
- оценка поведенческих навыков, необходимых для соблюдения режима лечения;
- обращение за помощью в специализированные социальные службы и другие учреждения.

#### 4.3.1.2. Факторы, относящиеся к работникам здравоохранения

Оказывая поддержку пациентам, работники здравоохранения должны четко понимать необходимость высокого уровня приверженности и роль соблюдения режима лечения в предупреждении развития лекарственной устойчивости. Профессионалы, работающие с ЛЖВ, должны постоянно повышать уровень знаний о способах повышения приверженности лечению. Существует ряд стратегий, которые должны помочь персоналу обеспечить высокий уровень приверженности АРТ.

- Во всех центрах по лечению ВИЧ-инфекции необходимо иметь письменный, регулярно пересматриваемый план действий по укреплению приверженности.
- Медицинских работников нужно привлекать к участию в программах укрепления приверженности (223).
- Изучение предпочтений пациентов в отношении лечения может способствовать повышению приверженности.
- Помощь в соблюдении режима лечения необходимо предлагать всем пациентам, поскольку у всех в процессе лечения могут наблюдаться колебания уровня приверженности.
- Предоставление помощи в соблюдении режима лечения необходимо продолжать как при назначении схем второго ряда, так и резервных схем АРТ. Вирусологическая неудача обычно является следствием несоблюдения режима лечения, поэтому она служит важнейшим поводом для укрепления приверженности и оказания поддержки (224).
- Поскольку тщательное соблюдение режима лечения требует постоянных, а не разовых усилий (225), поддержку необходимо предлагать и в начале АРТ, и при изменении схемы лечения, и во время плановых визитов к врачу.
- Медицинские работники должны быть уверены в том, что пациент хорошо понимает особенности ВИЧ-инфекции и существование связи между соблюдением назначений и развитием лекарственной устойчивости; знает о возможных побочных эффектах АРТ. Устная информация должна подкрепляться письменными рекомендациями.
- Персонал должен предлагать пациентам использовать все способы, облегчающие соблюдение режима лечения (от ведения дневника или графика приема препаратов, использования аптечки-органайзера и электронных напоминающих устройств, до привлечения членов семьи и друзей, которые будут напоминать о приеме таблеток) (226).
- Соблюдение режима терапии улучшается, если пациенты положительно оценивают свои отношения с врачом и другим персоналом (227).
- Первую оценку соблюдения режима лечения необходимо провести (например, по телефону) через два дня после начала терапии или замены схемы, для того чтобы выяснить, нуждается ли пациент в дополнительной информации или в решении проблем, оставшихся без внимания.
- Обсуждая с пациентом проблему приверженности, следует побуждать его к диалогу и задавать открытые вопросы (например, «Расскажите, пожалуйста, как вы принимали препараты на прошлой неделе»).
- Сотрудничество между лечебными учреждениями и общественными организациями может помочь донести необходимую информацию до населения; это особенно касается труднодоступных групп населения и некоторых этнических групп.
- Пациенту должен быть обеспечен постоянный и непрерывный доступ к АРТ, после того как она начата.

#### 4.3.1.3. Факторы, относящиеся к схеме лечения, и меры их устранения

- При схемах, требующих приема препаратов более 2 раз в сутки, режим лечения соблюдается хуже (228), хотя различий в уровне приверженности при приеме препаратов 1 или 2 раза в сутки, по-видимому, нет (229). Тем не менее образ жизни некоторых пациентов препятствует двукратному приему препаратов, поэтому однократный прием способствует повышению их

приверженности лечению.

- Малое число таблеток повышает вероятность хорошего вирусологического ответа на лечение (230).
- Уровень приверженности лечению не коррелирует с каким-либо определенным классом АРВ-препаратов. Однако противоречия в требованиях, касающихся привязки приема различных препаратов к приему пищи, могут затруднять соблюдение режима (231).
- На соблюдение режима лечения могут повлиять лекарственные взаимодействия и побочные эффекты. Препятствием может стать ожидание пациентом дискомфорта после приема препарата. Пациенты могут пропускать прием из-за тошноты или рвоты, а усталость может заставить их проспать время приема последней дозы (232).

*Способы поддержки приверженности (233):*

- привязка режима лечения к образу жизни пациента (режиму питания, сна, работы);
- учет индивидуальных предпочтений пациента, касающихся размера и количества таблеток, лекарственных форм, особенностей диеты и т. п.;
- демонстрация пациенту самих таблеток перед выбором схемы лечения;
- просвещение по вопросам, связанным с побочными эффектами препарата: какие именно эффекты, когда могут возникнуть, исчезнут ли они при продолжении приема препарата, как с ними справляться, что делать при их появлении (например, обратиться к врачу за советом, ни в коем случае не прекращать прием препарата без предварительной консультации и т. д.);
- выдача препаратов при первом назначении АРТ в небольших количествах через короткие промежутки времени помогает выявить проблемы с соблюдением режима лечения до того, как они приведут к развитию устойчивости;
- ограничение возможностей перерывов в лечении и неправильного применения препаратов;
- использование схем с однократным приемом препаратов и комбинированных препаратов с фиксированным содержанием активных веществ позволяет уменьшить количество таблеток и полезно на ранних стадиях терапии (234);
- прием препаратов под контролем персонала (DOT-терапия) (235, 236), особенно госпитализированными больными и потребителями наркотиков;
- изменение образа жизни, препятствующего соблюдению режима терапии (социальная и психологическая поддержка, лечение психических расстройств (237), заместительная терапия опиоидами (238), дисульфирам);
- регулярное общение с пациентами (239).

#### **4.4. Успех и неудача АРТ**

Все пациенты должны находиться под регулярным наблюдением квалифицированных медицинских работников курируемых специалистом по лечению ВИЧ-инфекции. В идеале иммунологические и вирусологические исследования должны быть доступны всем пациентам. Об успехе АРТ судят по вирусологическим, иммунологическим и клиническим критериям (см. табл. 8).

Показатель	Вирусологические		Иммунологические	Клинические	
	Вирусная нагрузка		Число лимфоцитов CD4	Клиническая стадия по классификации ВОЗ	Переносимость
Сроки <sup>а</sup>	24 недели <sup>б</sup>	48 недель <sup>б</sup> и далее	24–48 недель и далее	Через 12 недель после начала АРТ клинические проявления должны отсутствовать или их должно быть мало <sup>в</sup>	Постоянная оценка
Цель <sup>а</sup>	< 200 копий/мл	< 50 копий/мл	Повышение от исходного уровня как минимум на 50 клеток/мкл	Стадия 1 или 2 <sup>в</sup>	Через 3 месяца после начала приема АРВ-препарата клинически проявляющиеся побочные эффекты должны отсутствовать (а также субклинические, которые со временем могут проявиться клинически)

<sup>а</sup> Время оценки после начала АРТ указано приблизительно.

<sup>б</sup> Вирусная нагрузка уменьшается постепенно: у большинства пациентов (за исключением имеющих изначально высокую вирусную нагрузку) через 24 недели АРТ она должна быть < 50 копий/мл либо демонстрировать выраженную тенденцию снижения до этого уровня.

<sup>в</sup> Дополнительную информацию о синдроме восстановления иммунитета см. в разделе II.5.3 ниже.

Под неудачей АРТ понимают и недостаточный ответ на лечение (меньше ожидаемого, см. табл. 8), и наличие побочных эффектов, которые препятствуют продолжению лечения по данной схеме (независимо от того, эффективна она или нет). Очень важно, чтобы это положение осознали все медицинские работники, предоставляющие помощь и лечение ЛЖВ: оно отвечает на вопрос, когда нужно менять компоненты схемы АРТ. Оценка ответа на лечение и побочных эффектов препаратов является неотъемлемой частью предоставляемой помощи (см. раздел II.5).

Неудачу АРТ можно выявить с помощью клинических, иммунологических и вирусологических критериев. Поскольку первой целью АРТ служит предотвращение репликации ВИЧ, вирусологический ответ – наиболее прямой и чувствительный показатель успеха лечения или его неудачи. Однако измерение вирусной нагрузки доступно не во всем Европейском регионе ВОЗ, в связи с чем многие специалисты вместо нее используют менее специфичные иммунологические и клинические критерии. Рандомизированные контролируемые исследования (240, 241) показали, что оценка эффективности АРТ на основании одних лишь клинических критериев приводит к повышению риска смерти и прогрессирования ВИЧ-инфекции, а также к неоправданным пересмотрам схемы АРТ у пациентов с хорошим вирусологическим ответом на лечение (см. табл. 8); однако и в этом случае АРТ приносит существенную пользу больным.

#### 4.4.1. Вирусологический ответ и вирусологическая неудача

- Вирусная нагрузка – самый ранний показатель успеха или неудачи АРТ. У пациентов, соблюдающих режим лечения, через 2–4 недели после начала АРТ она падает на один-два порядка.
- Если вирусная нагрузка не упала ниже 200 копий/мл на 24-й неделе лечения или ниже 50 копий/мл на 48-й неделе лечения, говорят о вирусологической неудаче. У пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой достижение уровня ниже 50 копий/мл занимает больше времени, однако через 48 недель после начала лечения у каждого ВИЧ-инфицированного, если АРТ эффективна, вирусная нагрузка должна быть ниже 50 копий/мл (15).

- Если вирусная нагрузка уже снизилась до нужного уровня, а затем проведенное дважды измерение с интервалом как минимум 2 недели показывает, что она вновь возросла до уровня выше 200 копий/мл, и пациент при этом продолжает АРТ, говорят о возвратной виремии – как форме вирусологической неудачи лечения (242).
- Если при вирусологической неудаче просто продолжать прием АРВ-препаратов и ничего не предпринимать, высок риск постепенного накопления у ВИЧ мутаций лекарственной устойчивости (если их еще нет) (210, 243–245). Если же вирусная нагрузка удерживается на уровне ниже 200 копий/мл, мутации устойчивости у ВИЧ, по-видимому, не возникают (246).
- Небольшие подъемы вирусной нагрузки от уровня, не поддающегося количественному определению (например, 50 или 400 копий/мл), до уровня, не превышающего 1000 копий/мл, называются «всплесками» (247, 248). Они могут регистрироваться и без появления устойчивых штаммов вируса (248), но тем не менее должны стать поводом для обсуждения с пациентом вопросов соблюдения режима лечения (248). Вирусную нагрузку следует измерить еще раз через 2–4 недели.
- Хороший вирусологический ответ на лечение следует использовать в качестве подкрепляющего стимула при обсуждении с пациентом вопросов приверженности; недостаточный вирусологический ответ – четкий сигнал, требующий тщательной проверки соблюдения пациентом режима лечения (см. раздел П.4.3) (249). Помимо несоблюдения режима лечения причинами вирусологической неудачи могут быть первичная лекарственная устойчивость, взаимодействие препаратов, а также лабораторная ошибка.
- Если причина вирусологической неудачи не выявлена и приняты все возможные меры по поддержке приверженности лечению, показан переход на схему АРТ второго ряда (250) (*сильная рекомендация, В*).

#### 4.4.2. Иммунологический ответ

- Число лимфоцитов CD4 само по себе может служить показателем успеха или неудачи лечения.
- В среднем за первый год АРТ число лимфоцитов CD4 увеличивается на 150 клеток/мкл (251, 252). Если в течение первого года АРТ число лимфоцитов CD4 не повысилось более чем на 50 клеток/мкл говорят об иммунологической неудаче лечения. Недостаточный иммунологический ответ может быть обусловлен вирусологической неудачей лечения, возрастом и принимаемыми АРВ-препаратами (зидовудин (253), комбинация диданозина и тенофовира) (137–140).
- Не доказано, что пересмотр схемы АРТ и меры по поддержке приверженности лечению приведут к улучшению клинических результатов, если иммунологическая неудача лечения наблюдается на фоне хорошего вирусологического ответа (см. выше).
- Повторная оценка соблюдения режима лечения и меры по поддержке приверженности, а также переход на схему АРТ второго ряда у пациентов с не повысившимся числом лимфоцитов CD4 или, что более важно, понизившимся числом лимфоцитов CD4, показаны только если измерение вирусной нагрузки недоступно.

#### 4.4.3. Клинический ответ

Обычно через недели или месяцы после начала АРТ симптомы ВИЧ-инфекции либо вообще пропадают (стадия 1 по классификации ВОЗ), либо сводятся к минимуму (стадия 2). Некоторые ОИ, свидетельствующие о стадии 3 или 4, на фоне успешной АРТ могут рецидивировать, например, как проявление синдрома восстановления иммунитета (254–258). Кроме того, восстановление функций иммунной системы под действием АРВ-препаратов занимает время, и, пока этого не произошло, у пациентов с хорошим вирусологическим ответом на первом году терапии могут развиваться ОИ. Однако появление после начала АРТ новых или рецидивирующих клинических проявлений, характерных для клинических стадий ВИЧ-инфекции 3 или 4 по классификации ВОЗ (ОИ или другие обусловленные ВИЧ-инфекцией заболевания), может свидетельствовать и о недостаточной эффективности лечения, поэтому важно проверить, связано ли возникновение ОИ с вирусологической неудачей. При вирусологической неудаче

необходимо лечить как ОИ, так и ВИЧ-инфекцию (выяснение причин неэффективности АРТ и, при необходимости, коррекция схемы АРТ), а при хорошем вирусологическом ответе на АРТ лечения требуют только ОИ. Без лабораторных исследований разграничить две описанные ситуации невозможно, и возникновение ОИ часто ведет к переходу на схему АРТ второго ряда. Такая тактика, хоть и заслуживает внимания, все равно влечет за собой неоправданный пересмотр схемы АРТ у многих пациентов (240, 259–261). Следовательно, при возникновении на фоне АРТ ОИ рекомендуется использовать все возможности, чтобы определить у пациента и число лимфоцитов CD4 и вирусную нагрузку (*сильная рекомендация, B*).

#### 4.4.4. Расхождение между вирусологическим и иммунологическим ответом

У некоторых пациентов с вирусологической неудачей лечения число лимфоцитов CD4 на протяжении некоторого периода времени остается неизменным или увеличивается (262–264). В такой ситуации приоритет должен отдаваться вирусологическим показателям – они служат главным критерием для решения о пересмотре схемы АРТ. Если же ответ на терапию оценивают только по числу лимфоцитов CD4, не измеряя вирусной нагрузки, АРТ может быть ошибочно сочтена успешной. Поэтому регулярное измерение вирусной нагрузки рекомендуется всем пациентам, получающим АРТ (*сильная рекомендация, A*).

#### 4.5. Схемы АРТ второго ряда

- Когда схема АРТ первого ряда терпит неудачу, причины недостаточного ответа на лечение расследованы и все необходимые меры приняты, а ситуация не улучшается, рекомендуется перевести пациента на схему второго ряда, заменив все АРВ-препараты (265).
- Схема АРТ второго ряда – это следующая схема, на которую переходят сразу же после неудачи схемы первого ряда. При проведении АРТ в рамках общественного здравоохранения для схем второго ряда предпочтительно резервировать ИП. В качестве оптимального решения рекомендуются усиленные ритонавиром ИП, дополненные двумя НИОТ.
- Перед пересмотром схемы АРТ, пока пациент еще получает терапию по схеме первого ряда, рекомендуется определить лекарственную устойчивость возбудителя: в схему второго ряда следует включить препараты как минимум двух классов, к которым, согласно полученным результатам, должна быть сохранена чувствительность (*сильная рекомендация, B*).
- В условиях, когда своевременно определить лекарственную устойчивость возбудителя невозможно или эти исследования вообще недоступны, выбор препаратов для схемы второго ряда зависит от состава схемы первого ряда; рекомендации приведены в табл. 9 (*сильная рекомендация, B*).

В табл. 9 приведены рекомендации по составлению схем второго ряда в условиях, когда определение лекарственной устойчивости возбудителя недоступно или затруднено. Рекомендуется заменять как минимум два препарата.

##### 4.5.1. Выбор НИОТ

- Минимальные изменения при выборе схемы второго ряда – один или два новых НИОТ, как указано в табл. 9.
- Рекомендации по выбору НИОТ для схемы второго ряда основаны в первую очередь на сведениях о том, какие типы мутаций устойчивости вызывают те или иные препараты. Комбинации, отличные от приведенных в табл. 9, могут оказаться недостаточно эффективными (а некоторые даже обладают антагонистическим действием на ВИЧ), поэтому их не рекомендуется назначать без консультации со специалистом.
- Если схема первого ряда включала аналог тимидина, рекомендуется выбрать тенофовир (предпочтительный препарат) или абакавир (альтернативный препарат). И наоборот, если схема первого ряда включала не аналог тимидина, следует выбрать зидовудин в комбинации с диданозином или ламивудином; приемлем выбор ставудина (вместо зидовудина).
- Если схема первого ряда включала ламивудин или эмтрицитабин, некоторые специалисты рекомендуют сохранить их в схеме второго ряда, несмотря на возможность возникновения к ним мутаций устойчивости. Имеются данные, что даже в случае устойчивости ВИЧ к

ламивудину препарат эффективен в вирусологическом и клиническом отношении (266, 267); в то же время маловероятно, чтобы продолжение приема ламивудина помогло схеме второго ряда достичь полного подавления репликации ВИЧ (268). Альтернативная рекомендация – заменить ламивудин или эмтрицитабин на этравирин или ралтегравир.

Схема первого ряда, потерпевшая неудачу	Схемы АРТ второго ряда, рекомендуемые при вирусологической неудаче схемы первого ряда в условиях, когда своевременно определить лекарственную устойчивость возбудителя для выбора препаратов невозможно <sup>а</sup>					
	Схемы второго ряда					
	Предпочтительные		Альтернативные		Приемлемые	
	НИОТ	Третий препарат	НИОТ	Третий препарат	НИОТ	Третий препарат
Зидовудин или ставудин + ламивудин или эмтрицитабин + (эфавиренз или невирапин)	Тенофовир + ламивудин или эмтрицитабин <sup>б</sup>	Лопинавир/ритонавир <sup>в</sup> или атазанавир/ритонавир	Абакавир + ламивудин или эмтрицитабин <sup>б</sup>	Дарунавир/ритонавир <sup>в</sup>	Диданозин + ламивудин или эмтрицитабин <sup>б</sup>	Фосам-пренавир/ритонавир или саквинавир/ритонавир
Тенофовир или абакавир + ламивудин или эмтрицитабин + (эфавиренз или невирапин)	Зидовудин + диданозин	Лопинавир/ритонавир <sup>в</sup> или атазанавир/ритонавир	Зидовудин + ламивудин или эмтрицитабин <sup>б</sup>	Дарунавир/ритонавир <sup>в</sup>	Ставудин + ламивудин или эмтрицитабин <sup>б</sup>	Фосам-пренавир/ритонавир или саквинавир/ритонавир
2 НИОТ + усиленный ритонавиром ИП	Те же	Дарунавир/ритонавир <sup>в</sup>	Те же	Лопинавир/ритонавир <sup>в</sup>	Те же	Ралтегравир
2 НИОТ + ралтегравир	Те же	Лопинавир/ритонавир <sup>в</sup> или атазанавир/ритонавир	Те же	Дарунавир/ритонавир <sup>в</sup>	Те же	Фосам-пренавир/ритонавир или саквинавир/ритонавир
3 НИОТ	Те же	Лопинавир/ритонавир <sup>в</sup> или атазанавир/ритонавир	Те же	Дарунавир/ритонавир <sup>в</sup>	Те же	Фосам-пренавир/ритонавир или саквинавир/ритонавир

<sup>а</sup> Настоятельно рекомендуется определить лекарственную устойчивость возбудителя и на основании полученных результатов выбирать препараты для схемы второго ряда.

<sup>б</sup> Ламивудин или эмтрицитабин не заменяют, несмотря на неудачу схемы первого ряда. Это спорная рекомендация, поскольку некоторые специалисты предпочитают включать в состав схемы второго ряда три полностью активных препарата, таких как этравирин и ралтегравир. В то же время есть ряд данных, что сохранение в составе АРТ ламивудина даже при устойчивости к нему возбудителя приносит пациентам пользу (266).

<sup>в</sup> Лопинавир/ритонавир приводится здесь в качестве предпочтительного препарата, а дарунавир/ритонавир – в качестве альтернативного препарата из числа усиленных ритонавиром ИП в связи с различиями в их стоимости и с тем, что дарунавир/ритонавир предпочтительнее оставлять для резервных схем АРТ. Ранее не получавшим ИП пациентам дарунавир/ритонавир назначают в дозе 800/100 мг 1 раз в сутки, а пациентам с вирусологической неудачей схемы АРТ первого ряда на основе ИП – в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки.

Рекомендуемые дозы АРВ-препаратов см. в Приложении 5.

#### 4.5.2. Выбор ИП

- Если схема первого ряда включала ННИОТ, в схему второго ряда рекомендуется включить усиленный ритонавиром ИП. Можно использовать этравирин, если результаты определения лекарственной устойчивости показывают, что возбудитель сохранил к нему чувствительность; однако в схемах второго ряда этравирин должен сочетаться с усиленным ритонавиром ИП (269).
- ИП различаются между собой по числу мутаций, необходимых для развития устойчивости к ним (так называемый генетический барьер), а также по спектру побочных эффектов, количеству таблеток, суточной дозе и стоимости.
- Одним из препаратов с самым высоким генетическим барьером является дарунавир, усиленный ритонавиром; несколько ниже этот барьер у лопинавира, усиленного ритонавиром (270).
- Профили устойчивости атазанавира, фосампренавира и саквинавира, усиленных ритонавиром различаются мало, и клинического значения для схем второго ряда это почти не имеет.
- Выбирая ИП, необходимо учитывать возможные побочные эффекты, сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия, а также предпочтения пациента.
- Если потерпевшая неудачу схема первого ряда включала ИП, выбор схемы второго ряда должен быть основан на профиле лекарственной устойчивости. Если исследование лекарственной устойчивости возбудителя недоступно, причиной неэффективности схемы первого ряда следует считать устойчивость к входящим в нее ИП (см. раздел II.4.4 выше).
- Лопинавир, усиленный ритонавиром или атазанавир, усиленный ритонавиром – предпочтительные препараты для схемы АРТ второго ряда (*умеренная рекомендация, А*). Если возбудитель имеет первичную (передаваемую) или вторичную (приобретенную) устойчивость к ИП или есть основания подозревать ее, предпочтительным препаратом из усиленных ритонавиром ИП становится дарунавир/ритонавир (*сильная рекомендация, А*).

#### 4.6. Резервные схемы АРТ

При неудаче схемы АРТ второго ряда (согласно вирусологическим, иммунологическим и клиническим критериям), решают вопрос о переходе на резервную схему терапии. Резервными называют схемы, включающие препараты, активные даже против штаммов с частичной лекарственной устойчивостью. Это сложные схемы, которые требуют от врача больших знаний и опыта в области АРТ. В этой ситуации крайне желательно провести исследование лекарственной устойчивости. В некоторых случаях лучше подождать несколько месяцев результатов исследования, чтобы назначить резервную схему, хотя такая тактика небезопасна, особенно при низком числе лимфоцитов CD4.

- По возможности следует использовать два или три активных препарата, желательно из новых классов, например дарунавир, усиленный ритонавиром, ралтегравир или этравирин (156, 157, 271–275), а также по возможности оптимизировать нуклеозидную основу. При условии соблюдения режима лечения такой подход у большинства пациентов заново и надолго обеспечивает вирусологический ответ.
- Генетический барьер к дарунавиру ритонавиром оказался выше, чем к лопинавиру ритонавиром, а его эффективность, согласно имеющимся данным, сопоставима с эффективностью лопинавира ритонавиром или превосходит ее (270).
- Ралтегравир должен использоваться только в комбинации с другими активными препаратами (276–278). Ралтегравир не служит подходящей заменой усиленным ритонавиром ИП на поздних этапах АРТ (279).
- Этравирин также может быть потенциально полезен, но возбудитель может оказаться к нему нечувствительным вследствие приобретенной перекрестной устойчивости, если ранее в ходе АРТ применялись эфавиренз и (или) невирапин (269).
- Если штамм ВИЧ проявляет тропность к клеткам с корцепторами CCR5, можно использовать маравирик (280). Раньше применялся энфувиртид, но он дорог и им неудобно пользоваться.
- При составлении резервной схемы следует избегать комбинаций из двух и более ИП (кроме усиленных ритонавиром) (281), двух и более ННИОТ и более чем трех НИОТ.

- У некоторых пациентов все возможные варианты эффективной терапии оказываются исчерпаны, и ни одна схема АРТ не обеспечивает длительного вирусологического ответа. В этом случае следует продолжать попытки найти лучшую комбинацию препаратов, чтобы, если и не подавить репликацию ВИЧ, то хотя бы добиться улучшения иммунологического и клинического статуса. АРТ в таких обстоятельствах не прекращают (282), поскольку польза от нее все равно есть: по-видимому, она позволяет предотвратить или замедлить снижение числа лимфоцитов CD4 (см. ниже).

#### 4.7. Плановый перерыв в лечении

До 2006г. специалисты довольно мягко относились к временному прерыванию АРТ у пациентов с высоким числом лимфоцитов CD4 и допускали плановые перерывы в лечении на время хирургических вмешательств и других кратковременных отклонений от нормального образа жизни. Однако проведенные в 2005–2006 гг. исследования показали, что перерывы в лечении повышают риск прогрессирования ВИЧ-инфекции и риск тяжелого поражения внутренних органов, а также ведут к отбору устойчивых штаммов ВИЧ независимо от того, полностью или частично была подавлена репликация ВИЧ на фоне АРТ (282–288). Поэтому плановые перерывы в лечении не рекомендуются; пациентам надо доходчиво объяснять, что у них всегда должен быть запас необходимых препаратов, чтобы ни при каких обстоятельствах не прерывать АРТ, и что они сами должны об этом заботиться (*сильная рекомендация, А*).

Единственная клиническая ситуация, для которой нет однозначных рекомендаций по поводу продолжения или прерывания АРТ, – женщины, начавшие АРТ во время беременности на фоне такого числа лимфоцитов CD4, которое превышает рекомендуемые в настоящее время пороговые показатели. Однако многие специалисты предпочитают продолжать АРТ после окончания беременности; исключение составляют женщины, у которых на момент назначения АРТ были очень низкая вирусная нагрузка и высокое число лимфоцитов CD4 (*умеренная рекомендация, В*).

Если по какой бы то ни было причине ВИЧ-инфицированный вынужден приостановить АРТ, в целях безопасности это должно делаться под наблюдением медицинского персонала. В случае когда схема включает ННИОТ, рекомендуется придерживаться одной из двух тактик (289), направленных на снижение риска отбора устойчивых к этим препаратам штаммов ВИЧ (который уменьшает шансы на длительный вирусологический ответ после возобновления лечения по схеме, содержащей ННИОТ) (*умеренная рекомендация, В*):

- ступенчатая тактика: ННИОТ отменяют за неделю до отмены НИОТ (риск развития устойчивости к ННИОТ при этом остается, но, по-видимому, он намного ниже);
- заместительная тактика: ННИОТ заменяют на усиленный ритонавиром ИП и через три недели отменяют сразу все АРВ-препараты.

У ВИЧ-инфицированных с хроническим гепатитом В при отмене АРВ-препаратов, активных в отношении вируса гепатита В, может возобновиться репликация этого вируса и ухудшиться функция печени (290–293).

После прекращения АРТ ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее, чем у ЛЖВ, которые ее еще не начинали (и которым АРТ еще не показана). ВН начинает расти в первые 4–6 недель после отмены АРВ-препаратов, а число лимфоцитов CD4 в первые 3–8 месяцев достигает уровня, который был до начала АРТ. Примерно за такое же время происходит рост уровня ДНК вируса гепатита В, если ВИЧ-инфицированный страдает хроническим гепатитом В (293). Кроме того, перерыв в лечении может привести к появлению симптомов острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции и тромбоцитопении (294, 295). После прекращения АРТ пациенты должны посещать врача не реже одного раз в два месяца; возобновлять АРТ следует как можно быстрее (*сильная рекомендация, А*) и желателно после того, как лабораторными методами будет продемонстрирована чувствительность возбудителя к выбранной схеме АРТ.

## 5. Медицинское наблюдение за ЛЖВ

С того момента, как у пациента диагностирована ВИЧ-инфекция, необходимо обеспечить ему постоянную помощь и наблюдение.

### 5.1. Наблюдение за лабораторными показателями до начала АРТ

- *Число лимфоцитов CD4*
  - Число лимфоцитов CD4 отражает выраженность иммунодефицита. Чем ниже уровень CD4, тем выше риск ОИ. Большинство ОИ возникают у ВИЧ-инфицированных после падения числа лимфоцитов CD4 ниже 200 клеток/мкл, однако ряд ОИ (туберкулез, рецидивирующие бактериальные инфекции, саркома Капоши и некоторые лимфомы) нередко встречаются и при числе лимфоцитов CD4 200–300 клеток/мкл.
  - При подсчете числа лимфоцитов CD4 бывает значительный разброс результатов, поэтому перед принятием клинических решений следует повторять исследование; кроме того, рекомендуется оценивать тенденцию изменений числа лимфоцитов CD4 во времени.
  - Если рассматривается вопрос о начале АРТ (число лимфоцитов CD4 составляет 400–450 клеток/мкл), подсчет числа лимфоцитов CD4 проводят один раз в три месяца. Медиана снижения числа лимфоцитов CD4 составляет 50 клеток/мкл в год, но скорость снижения подвержена сильным индивидуальным колебаниям и у некоторых пациентов бывает очень велика, особенно на фоне сопутствующих инфекций или высокой вирусной нагрузки.
- *Вирусная нагрузка*
  - У ЛЖВ, еще не начавших АРТ, ВН отражает скорость репликации ВИЧ в организме; кроме того, существует связь между вирусной нагрузкой и скоростью падения уровня лимфоцитов CD4. После окончания острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции ВН обычно держится на относительно постоянном уровне, а затем, по мере ускорения снижения иммунитета, начинает постепенно повышаться (53, 296). У не получающих АРТ пациентов с числом лимфоцитов CD4 выше 500 клеток/мкл ВН составляет 5000–50 000 копий/мл, тогда как у лиц с числом лимфоцитов CD4 ниже 350 клеток/мкл – 50 000–500 000 копий/мл (53). Разброс результатов при измерении вирусной нагрузки тоже бывает, но все же у не получающих АРТ пациентов колебания более, чем на порядок в течение года встречаются крайне редко.
  - За пациентами с высокой вирусной нагрузкой (> 100 000 копий/мл) следует наблюдать (клиническая картина, число лимфоцитов CD4) тщательнее, чем за пациентами с низкой вирусной нагрузкой (< 5000 копий/мл), то есть каждые 3 и 6 месяцев соответственно.
  - Измерение вирусной нагрузки стоит дорого. В условиях ограниченных ресурсов доступ к этому исследованию в первую очередь надо обеспечить пациентам, уже получающим АРТ.

Общие лабораторные исследования (см. табл. 3 выше) следует повторять каждые 6 месяцев, пока не будет решено начать АРТ или не изменятся другие обстоятельства (сопутствующие заболевания, беременность и т. д.).

### 5.2. Наблюдение за лабораторными показателями во время АРТ

Схема АРТ состоит из препаратов, способных подавлять репликацию ВИЧ. Первый показатель, по которому можно судить об эффективности АРТ, – это снижение ВН. Иммунологический ответ на лечение зависит от подавления репликации ВИЧ, и следовательно, проявляется позднее. Для наблюдения за ходом АРТ лучше использовать регулярные измерения ВН; подсчет числа лимфоцитов CD4 может быть как дополнительным так и самостоятельным (при недоступности ВН) методом оценки эффективности АРТ, а также позволяет оценить текущий риск ОИ.

Несмотря на то, что измерение ВН обходится относительно недорого, это исследование необходимо для мониторинга процесса лечения в силу ряда причин. Оно:

- позволяет выявить больных с недостаточным ответом на лечение, нуждающихся в дополнительных вмешательствах;

- является аргументом при консультировании по вопросам приверженности;
- снижает риск накопления мутаций лекарственной устойчивости у пациентов с вирусологической неудачей лечения;
- уменьшает число неоправданных переходов на более дорогие схемы АРТ второго ряда;
- обеспечивает адекватное лечение пациентов с вирусологической неудачей (см. разделы II.4.5 и II.4.6);
- регулярное исследование ВН снизит количество ЛЖВ, способных передавать ВИЧ, особенно его устойчивые штаммы (240, 297), а следовательно,
- способствует проведению АРТ по рекомендуемым схемам первого ряда (211).

Все эти преимущества, однако, реализуются только тогда, когда интервал между забором крови и получением результатов исследования не слишком велик (меньше 4 недель), а условия хранения и транспортировки образцов крови и качество лабораторной диагностики соответствуют международным стандартам. Если лабораторные исследования вообще недоступны, АРТ все равно следует проводить. В этих условиях о неудаче лечения и непереносимости АРВ-препаратов судят по клиническим признакам (240). Подобный подход сопряжен с повышенной частотой осложнений и смертностью, однако польза от АРТ и здесь намного перевешивает создаваемый ею риск.

В табл. 10 представлены рекомендации по лабораторным исследованиям после начала АРТ (умеренная рекомендация, В). Подразумевается, что у пациентов нет клинической симптоматики. Частота исследований зависит от принимаемых АРВ-препаратов и наличия гепатита В или С.

Таблица 10.	Сроки проведения лабораторных исследований после начала АРТ в зависимости от назначенных АРВ-препаратов							
	Время после начала АРТ (или назначения нового препарата)							
	Перед началом лечения	2 недели	4 недели	12 недель	24 и 36 недель	1 год	Каждые 3–6 месяцев впоследствии <sup>а</sup>	Каждый год
Вирусная нагрузка	X		(X)	(X)	X	X	(X)	X
Число лимфоцитов CD4	X		(X)	(X)	(X)	X	(X)	X
Общий анализ крови	X		X	X	(X)	X	(X)	X
Биохимические показатели функции печени <sup>б</sup>	X	X (невирапин)	X	X (невирапин)	X (невирапин)	X	(X)	X
Холестерин и триглицериды	X					(X)		(X)
Показатели функции почек	X	X (тенофовир)	X	X		X	(X)	X

X – исследование показано независимо от используемых АРВ-препаратов; X (препарат) – исследование показано пациентам, которые получают указанный в скобках АРВ-препарат; (X) – необязательное

<sup>а</sup> В отсутствие вирусологической неудачи через два года наблюдения интервал между измерениями вирусной нагрузки и клиническими осмотрами (и, возможно, подсчетами числа лимфоцитов CD4) можно увеличить до 6 месяцев.

<sup>б</sup> Пациентам с дисфункцией печени, а также больным хроническими гепатитами В и С биохимические показатели функции печени определяют во время каждого визита к врачу.

### 5.3. Синдром восстановления иммунитета

Синдром восстановления иммунитета развивается вскоре после начала АРТ, чаще у пациентов с числом лимфоцитов менее 100 клеток/мкл (98, 99, 254–258, 298). Это происходит потому, что в организме сохраняется инфекция, которая на фоне АРТ приводит к воспалительной реакции, обусловленной восстановлением и активизацией иммунной системы. Инфекция может быть бессимптомной, и тогда при развитии синдрома она проявляется клинически, либо уже клинически явной, и тогда возникают парадоксальные реакции (а именно, усугубление симптоматики на фоне грамотного лечения данной инфекции). Синдром восстановления иммунитета наблюдается почти у трети пациентов с туберкулезом, которые начали АРТ, но он не должен служить поводом для ее прекращения. Недавние исследования показали, что начало АРТ через 2 недели после начала противотуберкулезного лечения увеличивает выживаемость пациентов с низким числом лимфоцитов CD4 (101) (см. также обновленную версию Протокола 4 (в печати) «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией»). Проявления ОИ в рамках синдрома часто бывают нехарактерными: атипичные микобактерии (комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare*) могут вызвать абсцесс, а пневмоцистная пневмония может протекать с необычной рентгенологической картиной. Чаще всего активизируются туберкулез, инфекции, вызванные атипичными микобактериями, цитомегаловирусная инфекция и криптококкоз, но могут возникнуть и обострения пролеченной пневмоцистной пневмонии, и даже саркома Капоши.

Нередко бывает трудно разобраться в причинах, по которым у пациента, недавно начавшего АРТ, наступило клиническое ухудшение. Круг дифференциально-диагностического поиска широк и включает синдром восстановления иммунитета, побочные эффекты АРВ-препаратов, неэффективность как самой АРТ, так и препаратов, используемых для лечения сопутствующей инфекции. Для выяснения причины ухудшения состояния нужно знать спектр побочных эффектов всех лекарственных средств и провести необходимые лабораторные исследования (показатели функции печени и почек, определение чувствительности возбудителей к антимикробным средствам). Синдром восстановления иммунитета сам по себе означает, что АРТ действует, поэтому ее нужно продолжать и в то же время лечить ОИ. Низкие дозы глюкокортикоидов (20–60 мг/сут в пересчете на преднизолон) позволяют смягчить клинические проявления синдрома восстановления иммунитета.

### 5.4. Мониторинг приверженности лечению

У каждого пациента во время плановых визитов нужно оценивать, насколько тщательно соблюдается режим АРТ (см. раздел II.4.3). Для этого применяют различные методы (см. Приложение 7), но лучше всего регистрировать количество полученных таблеток или пользоваться стандартными опросниками, которые пациенты должны заполнять за неделю до визита. При вирусологической неудаче лечения врач обязательно должен обсудить с пациентом вопрос соблюдения режима лечения. Оптимизация приверженности лечению в первые 4–6 месяцев после начала АРТ является решающим фактором, обеспечивающим долговременный успех терапии.

Поддержка в соблюдении режима лечения должна быть частью повседневной работы персонала. Необходим индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом его потребностей на данном этапе лечения. При каждом визите медицинские работники должны убедиться, что пациент:

- имеет моральную и практическую поддержку;
- приспособил прием препаратов к своему распорядку дня;
- понимает, что несоблюдение режима лечения приводит к лекарственной устойчивости;
- осознает, что нужно принимать *все* препараты в полной дозе;
- не чувствует стеснения при приеме препаратов в присутствии других лиц;
- соблюдает предписания по обследованию в ходе лечения;
- знает о лекарственных взаимодействиях АРВ-препаратов и их побочных эффектах;
- осведомлен о тревожных симптомах, при которых он должен обратиться к врачу.

В ходе АРТ могут появиться и другие проблемы, требующие быстрых действий:

- лечение депрессии для укрепления заинтересованности в лечении и улучшения его долгосрочных результатов;
- устранение последствий лекарственных взаимодействий и коррекция доз препаратов;
- дополнительное наблюдение и обеспечение поддержки пациентам с зависимостью от психоактивных веществ или алкоголя во время срывов;
- борьба с тошнотой во время беременности (см. пересмотренный Протокол 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку (обновленная версия 2012г.).

### **5.5. Тактика при побочных эффектах АРВ-препаратов**

Побочные эффекты при приеме АРВ-препаратов встречаются часто и требуют быстрых действий (см. табл. 11). Их можно разделить на категории по следующим признакам:

- время возникновения – ранние (в первые недели лечения) или отдаленные (спустя несколько месяцев и даже лет);
- частота – частые (более чем у 10% больных), распространенные (2–10%) или редкие (менее чем у 2%);
- тяжесть – угрожающие жизни, тяжелые, среднетяжелые или легкие;
- спонтанная обратимость - разрешающиеся самостоятельно на фоне продолжающегося приема АРВ-препарата или исчезающие только после отмены вызвавшего их препарата;
- требующие отмены препарата (необратимые независимо от тяжести реакции и тяжелые обратимые реакции) или не требующие отмены препарата (легкие и среднетяжелые обратимые реакции).

Тактика устранения побочных эффектов построена на следующих принципах.

- Перед началом АРТ пациенту рассказывают о возможных побочных эффектах и том, что нужно делать в случае их появления. Важно, чтобы пациент мог обратиться к компетентному медицинскому работнику в любой момент времени, особенно в первые несколько недель после начала АРТ.
- При возникновении побочного эффекта следует оценить степень его тяжести и возможность самостоятельного разрешения. Если принимать препарат дальше нельзя, пересматривают схему АРТ; в остальных случаях пациента следует успокоить и тщательно наблюдать.
- Если у пациента имеется риск развития побочных эффектов, например, он получает один или несколько препаратов известных своей повышенной токсичностью (например, ставудин, диданозин, индинавир), или если лабораторные и клинические данные свидетельствуют о скором клиническом проявлении побочного эффекта или необратимой дисфункции того или иного органа, нужно провести упреждающий пересмотр схемы АРТ. Однако это делается только в том случае, когда доступны более безопасные и в то же время сопоставимые по противовирусной активности АРВ-препараты.
- Препарат, вызвавший побочный эффект, желательно заменять препаратом того же класса.

<b>Таблица 11.</b>		<b>Побочные эффекты АРВ-препаратов и тактика их устранения</b>	
<b>АРВ-препараты</b>	<b>Характеристика</b>	<b>Тактика</b>	
<b><i>Гепатотоксичность (признаком обычно служит увеличение печеночных ферментов)</i></b>			
НИОТ (диданозин) ННИОТ (невирапин) ИП (ритонавир, типранавир) Маравирок	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не объяснимое другими причинами увеличение печеночных ферментов</li> <li>• 8–15% для ННИОТ; ниже для ИП</li> <li>• Частота выше у пациентов, страдающих заболеваниями печени, хроническими гепатитами В и С, алкоголизмом, а также у принимающих другие гепатотоксичные препараты (например, рифампицин)</li> <li>• Спустя дни или недели (невирапин) либо недели или месяцы (другие препараты). Диданозин спустя годы вызывает развитие портальной гипертензии нецирротического происхождения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Регулярное определение печеночных ферментов</li> <li>• При продолжении приема ННИОТ или ИП уровни показателей часто возвращаются к норме</li> <li>• В тяжелых или упорных случаях ННИОТ заменяют на ИП</li> </ul>	
<b><i>Гиперчувствительность (угрожает жизни, при повторном назначении препарата – анафилактический шок)</i></b>			
Абакавир Невирапин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лихорадка и сыпь, слабость и тошнота</li> <li>• 5% (&gt; 50% у носителей аллеля HLA В*5701) (при применении абакавира)</li> <li>• Спустя 6 недель – редко</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Регулярные осмотры кожи; избегают назначения этих препаратов вместе с другими, вызывающими сыпь</li> <li>• Отмена абакавира; если гиперчувствительность весьма вероятна, препарат больше не применяют</li> <li>• Замена абакавира на тенофовир, зидовудин или ставудин</li> </ul>	
<b><i>Желтуха (гипербилирубинемия без нарушения функции печени)</i></b>			
Атазанавир Индинавир	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение уровня непрямого билирубина без изменения активности печеночных ферментов (не представляет опасности; возможен зуд, повреждение печени отсутствует, преходящая реакция)</li> <li>• 5% (гипербилирубинемия наблюдается у большинства пациентов, принимающих атазанавир)</li> <li>• В первые дни или недели лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наблюдение за клинической симптоматикой</li> <li>• Замена на другие усиленные ритонавиром ИП только в случае непереносимости</li> </ul>	
<b><i>Желудочно-кишечные нарушения</i></b>			
Лопинавир/ритонавир Фосампренавир/ритонавир Саквинавир/ритонавир Диданозин Зидовудин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тошнота и рвота (зидовудин), понос (ИП и диданозин)</li> <li>• Распространенный побочный эффект</li> <li>• После первой дозы. Тошнота и рвота, вызываемые зидовудином, обычно преходящие, тогда как понос – нет</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исключают другие причины (желудочно-кишечные инфекции, язвы)</li> <li>• После исключения других причин диареи назначают лоперамид. При тошноте и рвоте используют метоклопрамид и ондансетрон. Если не помогает, целесообразно заменить вызвавший диарею АРВ-препарат</li> </ul>	

АРВ-препараты	Характеристика	Тактика
<b>Инсулинорезистентность и сахарный диабет</b>		
Ставудин Зидовудин Индинавир	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нарушение толерантности к глюкозе, повышенный уровень глюкозы натощак</li> <li>1–5%</li> <li>Спустя месяцы после начала лечения (факторы риска – сахарный диабет в семейном анамнезе и избыток жировой клетчатки внутренних органов)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Измерение глюкозы плазмы натощак</li> <li>Соответствующая диета и физическая активность; для нормализации уровня глюкозы назначают метформин или инсулинотерапию</li> <li>Ставудин или зидовудин заменяют на тенофовир или абакавир; избегают применения индинавира</li> </ul>
<b>Лактацидоз (угрожает жизни)</b>		
В порядке убывания риска: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ставудин в комбинации с диданозином</li> <li>Ставудин</li> <li>Диданозин</li> <li>Зидовудин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тошнота, рвота, похудание, слабость, панкреатит, полиорганная недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых</li> <li>1–10 на 1000 ЛЖВ в год для диданозина и ставудина</li> <li>Обычно спустя месяцы после начала лечения, особенно у женщин с ожирением, беременных и пациентов, получающих одновременно диданозин и рибавирин (противопоказано)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Наблюдение за клинической симптоматикой. При подозрении на лактацидоз измеряют ранние лабораторные показатели (лактат, креатинфосфокиназа, <math>\text{HCO}_3^-</math>)</li> <li>При наличии клинических проявлений назначают бикарбонат натрия</li> <li>Заменяют препарат на абакавир, тенофовир, ламивудин, эмтрицитабин либо назначают схему АРТ, не содержащую НИОТ</li> </ul>
<b>Липодистрофия</b>		
Липоатрофия: Ставудин Зидовудин	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшение толщины подкожной жировой клетчатки (особенно заметно на лице, ягодицах и конечностях)</li> <li>Развивается почти у всех пациентов, достаточно долго получающих АРТ</li> <li>Обычно спустя месяцы или годы после начала лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Наблюдение за клинической симптоматикой</li> <li>Ставудин или зидовудин заменяют на тенофовир или абакавир; восстановление идет медленно (иногда занимает годы). Если липоатрофия необратима, можно использовать инъекционные филлеры</li> </ul>
Липогипертрофия: Усиленные ритонавиром ИП и другие АРВ-препараты	<ul style="list-style-type: none"> <li>Увеличение окружности живота, размеров молочных желез или отложение жира в верхней части спины («бычий горб»); в отличие от ожирения жир накапливается непропорционально.</li> <li>Редкий побочный эффект – развивается спустя месяцы после начала лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Измерение размеров и сравнение с исходными данными</li> <li>Диета и физическая активность; в тяжелых случаях замена препарата на ННИОТ; «бычий горб» устраняется хирургическими методами, но обычно рецидивирует</li> </ul>
<b>Нарушения со стороны ЦНС</b>		
Эфавиренз	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сонливость, нарушения сна, нарушения концентрации, обострение имеющихся психических заболеваний.</li> <li>Более чем у 50%</li> <li>После первой дозы; у большинства пациентов в последующие дни или недели симптомы постепенно ослабевают</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Предупреждение пациентов, психиатрический анамнез, консультация психиатра</li> <li>Отмена препарата обычно не требуется. Остаточная (менее интенсивная) симптоматика может сохраниться и позже потребовать пересмотра схемы АРТ</li> </ul>

АРВ-препараты	Характеристика	Тактика
<b>Некроз печени (угрожает жизни)</b>		
Невирапин	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лихорадка, сыпь (50%), тошнота, рвота, эозинофилия, повышение активности АлАТ и АсАТ</li> <li>У 1–2% получающих невирапин пациентов; частота выше у женщин с числом лимфоцитов CD4 &gt; 250 клеток/мкл и мужчин с числом лимфоцитов CD4 &gt; 400 клеток/мкл</li> <li>Обычно в первые 12 недель; спустя 24 недели – редко</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Биохимические показатели функции печени через 2, 4 и 12 недель, далее каждые 3 месяца</li> <li>Некроз печени угрожает жизни; в тяжелых случаях все препараты отменяют немедленно</li> <li>Лечение печеночной недостаточности согласно действующим рекомендациям</li> </ul>
<b>Нефротоксичность</b>		
Тенофовир Индинавир Атазанавир (Лопинавир/ ритонавир)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Почечная недостаточность, синдром Фанкони (только тенофовир) или нефролитиаз (только индинавир и атазанавир: редко)</li> <li>1% (тенофовир), 13% (индинавир), &lt; 0,1% (атазанавир); частота выше у пациентов с исходной дисфункцией почек</li> <li>Обычно спустя недели или месяцы после начала лечения (возникновение нефролитиаза сопряжено с периодами обезвоживания)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Измерение уровней креатинина (повышается), фосфатов и калия (снижаются), количественное определение белка в моче (содержание повышено)</li> <li>Замена тенофовира на зидовудин, абакавир или ставудин в случае синдрома Фанкони или постоянного снижения рСКФ в отсутствие других причин</li> <li>Если заменить тенофовир нечем, можно уменьшить его дозу (ориентируясь на клиренс креатинина)</li> </ul>
<b>Панкреатит</b>		
В порядке убывания риска: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ставудин в комбинации с диданозином</li> <li>Диданозин</li> <li>Диданозин в комбинации с тенофовиром</li> <li>Ставудин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Боль в животе после еды, тошнота, повышение активности амилазы и липазы</li> <li>1–7% для диданозина (факторы риска – панкреатит в анамнезе, алкоголизм, повышенный уровень триглицеридов, низкое число лимфоцитов CD4); уменьшение дозы диданозина снижает риск</li> <li>Обычно спустя недели или месяцы после начала лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Наблюдение за клинической симптоматикой</li> <li>Симптоматическое лечение: болеутоляющие средства, парентеральное питание, отмена препарата</li> <li>Замена на зидовудин, тенофовир или абакавир</li> </ul>
<b>Периферическая нейропатия</b>		
Диданозин Ставудин (Все НИОТ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Боль и парестезии в конечностях</li> <li>10–30%</li> <li>Спустя месяцы или годы после начала лечения; при низком числе лимфоцитов CD4 риск особенно высок (ВИЧ-нейропатия)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Наблюдение за клинической симптоматикой и предупреждение пациентов</li> <li>Замена препарата на другой НИОТ (тенофовир, абакавир или зидовудин) и обезболивание либо переход на схему АРТ, не содержащую НИОТ</li> </ul>

АРВ-препараты	Характеристика	Тактика
<b>Поражение костей (остеопения и остеопороз)</b>		
Тенофовир  Возможно, другие АРВ-препараты	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тенофовир быстро снижает плотность кости (у пожилых пациентов, особенно у женщин, а также мужчин с гипогонадизмом, у пациентов, получающих высокие дозы глюкокортикоидов, и у больных с авитаминозом D развивается остеопороз)</li> <li>Развитие остеопороза занимает годы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Следят за симптоматикой и определяют биохимические показатели функции печени. Если увеличена только активность щелочной фосфатазы, исключают авитаминоз D. При авитаминозе D назначают препараты витамина D</li> <li>Пациентам с риском остеопороза показаны скрининговые исследования согласно действующим рекомендациям; в диете должно быть достаточно кальция и витамина D; при патологических переломах и других признаках остеопороза назначают дифосфонаты</li> <li>Для подтверждения остеопороза желательнее провести скинтиграфию костей</li> </ul>
<b>Сердечно-сосудистые нарушения</b>		
Усиленные ритонавиром ИП  Абакавир	<ul style="list-style-type: none"> <li>ИП могут повысить уровни общего холестерина, холестерина ЛПВП и ЛПНП и триглицеридов (ставудин тоже поднимает уровень триглицеридов вследствие токсического действия на липоциты)</li> <li>ИП, а также абакавир увеличивают риск ИБС. В первую очередь это важно для пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (риск можно рассчитать по шкале Framingham)</li> <li>Спустя месяцы или годы после начала лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Липидный профиль натошак перед началом АРТ и далее ежегодно</li> <li>Диета с низким содержанием жиров (особенно насыщенных жирных кислот), физическая активность и отказ от курения. Лечение артериальной гипертензии, сахарного диабета и дислиппротеидемии согласно действующим рекомендациям (на фоне усиленных ритонавиром ИП нельзя использовать симвастатин; другие статины назначают в низкой дозе и постепенно увеличивают ее до достижения нужного липидного профиля, наблюдая при этом за побочными эффектами. Ацетилсалициловую кислоту назначают только при наличии атеросклероза в анамнезе</li> </ul>
<b>Синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз</b>		
Невирапин  Реже: эфавиренз, этравирин	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лихорадка, сыпь с пузырьками, миалгия</li> <li>0,3% для невирапина, 0,1% для эфавиренза</li> <li>Обычно в первые дни или недели лечения (особенно у женщин)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Регулярный осмотр кожи</li> <li>Антибиотики и интенсивное лечение раневых поверхностей, возможно, в ожоговом центре</li> <li>Замена препарата на усиленный ритонавиром ИП</li> </ul>
<b>Сыпь</b>		
Невирапин  Эфавиренз  Этравирин  Фосампренавир  Дарунавир  Абакавир	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пятнисто-папулезная сыпь</li> <li>15% для невирапина, ~20% для фосампренавира, 5% для абакавира</li> <li>Спустя дни или недели после начала лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Регулярный осмотр кожи</li> <li>Исключение других причин: сыпь может быть вызвана иными препаратами (например, триметоприм/сульфаметоксазол, антибиотики). При продолжении АРТ сыпь иногда разрешается самостоятельно</li> <li>Замена невирапина на эфавиренз и наоборот. Если улучшения нет, замена на усиленный ритонавиром ИП</li> </ul>

АРВ-препараты	Характеристика	Тактика
<i>Угнетение кроветворения, в том числе анемия и нейтропения</i>		
Зидовудин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемия и нейтропения (небольшое снижение числа эритроцитов и нейтрофилов при приеме зидовудина бывает всегда)</li> <li>• У 1–4%, дозозависимость.</li> <li>• Обычно в первые 4 недели, но возможно и позже, если вместе с зидовудином применяют другие препараты, угнетающие кроветворение (например, химиотерапия)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общий анализ крови через 2, 4 и 12 недель. Макроцитоз и легкая анемия распространены и обычно не требуют вмешательства</li> <li>• Замена зидовудина другим НИОТ (тенофовиром, абакавиром или ставудином); препараты эритропоэтина обычно не применяют</li> </ul>

### 5.6. Лекарственные взаимодействия

В Приложении 6 приведена информация о лекарственных взаимодействиях всех препаратов, рекомендуемых для схем АРТ первого ряда, за исключением НИОТ, которые редко вступают в клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными средствами. Кроме того, в приложение включены данные по этравирину и маравироку. Таблицы созданы на основании Европейских кратких характеристик препаратов (КХП). В табл. 15 приведены абсолютные противопоказания в соответствии с разделом 4.3 КХП. В табл. 16–18 приведена фармакокинетика лекарственных взаимодействий в соответствии с разделом 4.5 КХП и рекомендации по изменению доз, мониторингу сывороточных концентраций или запрету на совместное применение препаратов. Что касается влияния на сывороточные концентрации, то знак «↑» означает известное или прогнозируемое повышение по меньшей мере одного из фармакокинетических показателей ( $AUC$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ) самого препарата и (или) его метаболитов, знак «↓» – понижение, знак «?» – отсутствие данных о влиянии на сывороточную концентрацию. Дополнительную информацию о лекарственных взаимодействиях можно найти на сайте [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org).

### III. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в лечебных учреждениях

Предлагаемый минимум данных, которые должны быть собраны, важен для оценки доступности и эффективности услуг. Эти данные помогут организаторам здравоохранения в принятии решений об улучшении и расширении спектра услуг для всех тех, кто в них нуждается.

Каждое лечебное учреждение должно на регулярной основе (например, раз в квартал или полугодие) собирать следующие данные (<http://www.ua2010.org/UNGASS>), желательно используя стандартизированный метод – такой, как «Коллективный протокол обмена данными по ВИЧ-инфекции» (HICDEP) (299):

- количество ЛЖВ, обратившихся в учреждение за прошедшие 12 месяцев хотя бы 1 раз;
- количество наблюдающихся в учреждении пациентов с показаниями к АРТ (число лимфоцитов CD4 < 350 клеток/мкл);
- количество пациентов, получающих АРТ;
- количество пациентов, на конец отчетного периода получающих АРТ по схеме первого ряда;
- количество пациентов, во время отчетного периода перешедших со схемы АРТ первого ряда на схему второго ряда;
- количество пациентов, во время отчетного периода перешедших со схемы АРТ второго ряда на резервную схему;
- количество пациентов, во время отчетного периода прервавших АРТ, с указанием причины (смерть, побочные эффекты, выбытие из-под наблюдения, недоступность АРВ-препаратов и т. д.);
- количество пациентов с числом лимфоцитов CD4 < 200 клеток/мкл, во время отчетного периода начавших АРТ;
- количество беременных, во время отчетного периода начавших АРТ;
- количество ЛЖВ, обратившихся в учреждение с туберкулезом;
- количество пациентов, умерших во время АРТ, с указанием причины смерти (смерть, обусловленная ВИЧ-инфекцией; смерть, не связанная с ВИЧ-инфекцией, например несчастный случай, отравление наркотиками, самоубийство);
- общее количество умерших ВИЧ-инфицированных пациентов, с указанием причины смерти (как указано выше).



## Приложение 2. Пересмотренная классификация ВОЗ клинических стадий ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков

(Временная версия для Европейского региона для лиц  $\geq 15$  лет с лабораторным подтверждением ВИЧ-инфекции)

### Острая ВИЧ-инфекция

- Бессимптомное течение
- Острая лихорадочная фаза (острый ретровирусный синдром)

### Клиническая стадия 1

- Бессимптомное течение
- Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

### Клиническая стадия 2

- Ангулярный хейлит
- Опоясывающий лишай
- Грибковые поражения ногтей
- Похудание – умеренное (потеря 5–10% веса) и необъяснимое
- Папулезная зудящая сыпь
- Язвы слизистой рта – рецидивирующие (два или более раз за последние 6 месяцев)
- Инфекции дыхательных путей – рецидивирующие (два или более случаев синусита, среднего отита, бронхита, фарингита или трахеита за любые 6 месяцев)
- Себорейный дерматит
- Волосистая лейкоплакия рта

### Клиническая стадия 3

- Острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или пародонтит
- Кандидоз – рта и (или) глотки, рецидивирующий (два или более раз за последние 6 месяцев) или постоянный (дольше месяца)
- Хроническая диарея (дольше месяца) – необъяснимая
- Гематологические нарушения – необъяснимые [анемия (гемоглобин  $< 8$  г%), нейтропения (число нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9$  л<sup>-1</sup>), тромбоцитопения (число тромбоцитов  $< 50 \times 10^9$  л<sup>-1</sup>)]
- Постоянная лихорадка (дольше месяца) – необъяснимая
- Туберкулез легких
- Тяжелые бактериальные инфекции (например, бактериемия, инфекции костей и суставов, эмпиема плевры, менингит, тяжелые воспалительные заболевания матки и придатков, пневмония, пиомиозит)
- Похудание – сильное (потеря более 10% веса) и необъяснимое

### Клиническая стадия 4

- Кандидоз – пищевода или нижних дыхательных путей
- Рак шейки матки (инвазивный, а не только дисплазия)
- Хроническая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ) с изъязвлениями длительностью более месяца
- Хронический криптоспоридиоз (понос длительностью более месяца)
- Хронический изоспориаз (лихорадка длительностью более месяца)
- Криптококкоз – внелегочный (включая менингит)
- Цитомегаловирусная инфекция – ретинит, колит или эзофагит
- Внелегочный туберкулез (кроме лимфаденита)
- ВИЧ-нефропатия
- ВИЧ-энцефалопатия
- ВИЧ-кахексия
- Саркома Капоши и другие обусловленные ВИЧ-инфекцией злокачественные опухоли
- Лейшманиоз – висцеральный (диссеминированный)
- Злокачественная лимфома – первичная лимфома ЦНС или В-клеточная неходжкинская лимфома
- Инфекции, вызванные атипичными (нетуберкулезными) микобактериями, – диссеминированные
- Грибковые инфекции (например, кандидоз, кокцидиоз, гистоплазмоз) – диссеминированные
- Пневмоцистная пневмония (пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*)
- Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
- Токсоплазмоз – поражение ЦНС, ретинит
- Септицемия, вызванная нетифоидными *Salmonella spp.*, рецидивирующая
- Тяжелая пневмония (предположительно бактериальная) возвратная (два или более раз в течение года)
- ВИЧ-кардиомиопатия

Источник: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0007/78559/E87956.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/78559/E87956.pdf), с изменениями.

## Приложение 3. Исследование лекарственной устойчивости

Для исследования лекарственной устойчивости ВИЧ вирусная нагрузка должна быть как минимум 500–1000 копий/мл.

**Генотипическое исследование устойчивости** основано на анализе мутаций вирусной РНК. После амплификации вирусного генома расшифровывают нуклеотидную последовательность. По выявленным мутациям можно судить об изменениях чувствительности вируса к препаратам. Это косвенный способ оценки лекарственной устойчивости. Чтобы выявить устойчивый штамм, на его долю должно приходиться более 20% от общей численности вирусов в организме; малочисленные штаммы, несущие мутации лекарственной устойчивости, обнаружить невозможно, но они и не приводят к вирусологической неудаче лечения (300–302).

Для интерпретации результатов генотипических исследований (консенсусных последовательностей) применяются компьютерные алгоритмы (см., в частности, <http://hivdb.stanford.edu/>; <http://www.hivfrenchresistance.org/> или [http://regaweb.med.kuleuven.be/software/regal\\_algorithm/](http://regaweb.med.kuleuven.be/software/regal_algorithm/)). Эти алгоритмы предоставляются бесплатно; доказано, что они позволяют выбрать подходящие препараты для составления эффективных в вирусологическом отношении схем АРТ.

**Фенотипическое исследование устойчивости**, подобно микробиологическому определению чувствительности к антибиотикам, оценивает способность вируса к репликации в культуре клеток в присутствии различных препаратов. Результат сравнивают с репликацией дикого штамма вируса. Показателем чувствительности вируса служит концентрация препарата, подавляющая его репликацию на 50% ( $IC_{50}$ ). По результатам исследования можно оценить степень устойчивости.

### Какое исследование проводить

Все исследования стоят дорого. От взятия образца крови до получения результатов исследования может пройти несколько недель. Стандартное генотипическое исследование дает достаточно данных для планирования терапии. При выборе схем первого и второго ряда проведение более дорогого фенотипического исследования не требуется. Все вирусологические лаборатории, проводящие исследования устойчивости ВИЧ для обеспечения лечебного процесса, должны проходить процедуры контроля качества, чтобы добиться более точных результатов, и усовершенствовать свои методики так, чтобы результаты поступали лечащим врачам не позднее, чем через 4 недели после взятия крови на анализ.

### Когда проводить исследование устойчивости

Образцы крови отправляют на исследование устойчивости, когда ЛЖВ впервые обращаются за медицинской помощью, чтобы выявить первичную устойчивость. При некоторых условиях исследование проводится перед началом АРТ, чтобы исключить суперинфекцию более устойчивым штаммом. Оно также проводится при каждой вирусологической неудаче лечения, чтобы узнать, вызвана она возникновением мутаций устойчивости (в этом случае исследование даст информацию по выбору препаратов для следующей схемы АРТ) или нет (в этом случае вирусологическая неудача может быть обусловлена перерывом в лечении, в котором пациент не признался врачу). При вирусологической неудаче критически важно взять кровь на анализ до того, как будут произведены какие-либо изменения в схеме АРТ: это повышает вероятность обнаружения мутаций лекарственной устойчивости.

### **Что делать, если в рамках обычного лечебного процесса исследования устойчивости не проводятся**

Лечебным учреждениям следует брать образцы крови в указанные сроки и хранить их в замороженном состоянии. Это позволит провести исследование устойчивости впоследствии, если возникнет клиническая ситуация, в которой оно абсолютно необходимо (например, остался ограниченный выбор АРВ-препаратов). В рекомендациях по проведению АРТ, которые даны в настоящем документе, учтена возможность перекрестной устойчивости, поэтому, следуя им, большинство пациентов можно эффективно лечить без проведения исследований устойчивости.

## Приложение 4. Мутации протеазы и обратной транскриптазы ВИЧ-1 для эпидемиологического надзора за лекарственной устойчивостью

Местные, национальные и региональные программы наблюдения за первичной (передаваемой) лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 поставляют информацию для разработки рекомендаций по лечению и обеспечивают обратную связь при оценке эффективности программ лечения и профилактики инфекции, вызванной ВИЧ-1. Для того чтобы можно было сравнивать географическую и временную распространенность первичной устойчивости, ВОЗ предложила принять единое генотипическое определение первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1. Перечень мутаций лекарственной устойчивости, подлежащих эпидемиологическому надзору, задуман как простой, однозначный и стабильный инструмент оценки первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1. При анализе набора последовательностей РНК ВИЧ-1, полученных от группы нелеченных ЛЖВ, этот перечень позволяет оценить распространенность первичной лекарственной устойчивости в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Мутации, включенные в перечень, могут служить индикаторами первичной устойчивости и отвечают следующим требованиям: они часто бывают единственной причиной или одной из причин развития устойчивости, они не полиморфны у нелеченных ЛЖВ, они свойственны всем подтипам ВИЧ-1.

Таблица 13.		Перечень мутаций для эпидемиологического надзора за первичной (передаваемой) лекарственной устойчивостью ВИЧ (ВОЗ, 2009)					
НИОТ		ННИОТ		ИП			
M41	L	L100	I	L23	I		
K65	R	K101	E, P	L24	I		
D67	N, G, E	K103	N, S	D30	N		
T69	D, Ins	V106	M, A	V32	I		
K70	R, E	V179	F	M46	I, L		
L74	V, I	Y181	C, I, V	I47	V, A		
V75	M, T, A, S	Y188	L, H, C	G48	V, M		
F77	L	G190	A, S, E	I50	V, L		
Y115	F	P225	H	F53	L, Y		
F116	Y	M230	L	I54	V, L, M, A, T, S		
Q151	M			G73	S, T, C, A		
M184	V, I			L76	V		
L210	W			V82	A, T, F, S, C, M, L		
T215	Y, F, I, S, C, D, V, E			N83	D		
K219	Q			I84	V, A, C		
				I85	V		
				N88	D, S		
				L90	M		

Источник: (59).

## Приложение 5. Основные сведения об АРВ-препаратах

Основные сведения об АРВ-препаратах						
Таблица 14.	Основные сведения об АРВ-препаратах					
Препарат	Сокращение	Количество препарата в лекарственной форме	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. также табл. II)	Мутации устойчивости <sup>a</sup>
<b>НИОТ</b>						
<b>Абакавир</b>	ABC	300 мг	Таблетка 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки	При реакции гиперчувствительности в анамнезе повторно препарат не назначают	Реакция гиперчувствительности (лихорадка, сыпь и гриппоподобные симптомы, в частности со стороны ЖКТ и легких)	65R/N, 69Ins, 74V/L, 115E, 151M, 184V/L, TAM-1
<b>Диданозин</b>	ddI	250 мг 400 мг	Вес ≥ 60 кг: капсула 400 мг 1 раз в сутки; вес < 60 кг: капсула 250 мг 1 раз в сутки	Через 2 ч после еды. Снижение дозы при совместном применении с тенофовиром. Совместно с рибавирином не применяют	Периферическая полинейропатия, панкреатит, лактацидоз	65R/N, 74V/L, 69Ins, Q151M, 184V/L, TAM-1
<b>Зидовудин</b>	ZDV	300 мг	Таблетка 300 мг 2 раза в сутки	Совместно со ставудином и рибавирином не применяют. Чувствительность к препарату выше при наличии мутаций 65R и 184V	Анемия, желудочно-кишечные нарушения, головная боль	41L, TAM-1 и TAM-2, 69Ins, 151M. ВЧувств: 65R, 70E, 74V, 184V/I
<b>Ламивудин</b>	3TC	300 мг 150 мг	Таблетка 300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сутки		Понос (редко)	65R, 184V/I
<b>Ставудин</b>	d4T	30 мг	Капсула 30 мг 2 раза в сутки	Совместно с зидовудином и диданозином не применяют	Периферическая нейропатия, липодистрофия, повышение активности АЛТ и АсАТ	TAM-1 и TAM-2, 75T/M, 69Ins, 151M. ВЧувств: 184V/I
<b>Тенофовир</b>	TDF	300 мг	Таблетка 300 мг 1 раз в сутки	Снижение дозы при совместном применении с диданозином. Совместно со ставудином не применяют. С осторожностью применяют при почечной недостаточности (снижение дозы)	Почечная недостаточность	65R/N, 69Ins, TAM-1. ВЧувств: 74V, 184V/L

Препарат	Сокращение	Количество препарата в лекарственной форме	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. также табл. II)	Мутации устойчивости <sup>a</sup>
Эмтрицитабин	FTC	200 мг	Капсула 200 мг 1 раз в сутки		Как у ламивудина	65R, 184V/I
Абакавир + ламивудин	KVX	600 мг абакавира, 300 мг ламивудина	1 таблетка 1 раз в сутки			
Зидовудин + ламивудин	CBV	300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина	1 таблетка 2 раза в сутки	При более высоких дозах зидовудина (использовались ранее) выше риск побочных эффектов		
Зидовудин + ламивудин + абакавир	TZV	300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина, 300 мг абакавира	1 таблетка 2 раза в сутки	Нельзя принимать 1 раз в сутки		
Тенофовир + эмтрицитабин	TVD	300 мг тенофовира, 200 мг эмтрицитабина	1 таблетка 1 раз в сутки			
<b>ННИОТ</b>						
Невирарин	NVP	200 мг	Таблетка 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки	В течение первых 14 суток 200 мг 1 раз в сутки, затем по 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки	Сыпь, повышение активности печеночных ферментов	98G, 100I, 101E/P, 103N/S, 106A/M, 108I, 179 D/E/F, 181C/I/V, 188L/H/C, 190A/S/E, 227L/C, 230L, 238T
Этравирин	ETR	100 мг	200 мг 2 раза в сутки	Таблетки растворимы в воде: удобно для пациентов с дисфагией. Сохраняет эффективность при наличии мутации K103N: удобен для резервных схем АРТ у пациентов, ранее получавших эфавиренз или невиварин	Сыпь	Взвешенная классификация мутаций устойчивости к этравирину (исследование DUET): Вес 3: 181I/V; вес 2,5: 101P, 100I, 181C, 230L; вес 1,5: 138A, 106I, 190S, 179F; вес 1: 90I, 179D/T, 101E/H, 98G, 190A. Взвешенный коэффициент мутаций: 0–2 = наилучший ответ; 2,5–3,5 = промежуточный ответ; ≥ 4 = ответ сопоставим с ответом на плацебо

Препарат	Сокращение	Количество препарата в лекарственной форме	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. также табл. II)	Мутации устойчивости <sup>a</sup>
Эфавиренз	EFV	600 мг	Таблетка 600 мг 1 раз в сутки	В начале лечения принимать вечером	Головокружение, нарушения сна, психические расстройства (лепрессия, риск самоубийства)	98G, 100I, 101E/P, 103N/S, 106A/M, 108I, 179 D/E/F, 181C/L/V, 188L/H/S, 190A/S/E, 225H, 227C, 230L, 238T
<b>ИП</b>						
Атазанавир	ATV	Капсулы по 150, 200, 300 мг	300 мг 1 раз в сутки плюс 100 мг ритонавира 1 раз в сутки или 400 мг без ритонавира	Снижение дозы до 300/100 мг при совместном применении с тенофовиром	Повышение уровня билирубина (безопасно), нефролитиаз	24I, 33F, 46I/L, 47V, 48 V/M, 50L, 53L, 54V/L/M/T/A, 73S/T, 82A/F/T/S, 84V/A/C, 88D/S, 90M ВЧувств: 76V
Дарунавир	DRV	75 мг 150 мг 300 мг 400 мг 600 мг	Не получавшие ранее АРТ или отсутствие мутаций устойчивости к ИП: 800 мг 1 раз в сутки плюс 100 мг ритонавира 1 раз в сутки. Получавшие ранее АРТ: таблетка 600 мг 2 раза в сутки плюс 100 мг ритонавира 2 раза в сутки (наличие мутаций устойчивости к ИП)	Используется только при усилении ритонавиrom. Однократный прием для не получавших ранее АРТ, двукратный прием для получавших ранее АРТ пациентов. При частичной устойчивости к ИП – 900/100 мг	Понос, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия	Взвешенная классификация, основанная на коэффициенте устойчивости (КУ; кратность увеличения EC <sub>50</sub> ): КУ > 4 = 50V; КУ 3–4 = 54M, 76V, 84V; КУ 2–3 = 32I, 33F, 47V, 74P; КУ < 2 = 11I, 54L, 89V. Пояснение: уменьшенный ответ на дарунавир при наличии трех или более из этих мутаций. ВЧувств: 50L
Индинавир	IDV	400 мг	Капсула 400 мг 2 раза в сутки плюс капсула 100 мг ритонавира 2 раза в сутки	Используется только при усилении ритонавиrom	Нефролитиаз, дислиппротеидемия, сухость кожи	24I, 32I, 36I, 46I/L, 53L, 54V/Г/А/Л/М, 73S/Т, 76V, 82A/F/Т/С, 84V/А/С, 88S, 90M. ВЧувств: 50L
Лопинавир/ритонавир, комбинированный препарат с фиксированным содержанием активных веществ	LPV/r	200/50 мг	2 × (200/50 мг) 2 раза в сутки или 4 × (200/50 мг) 1 раз в сутки		Понос, метеоризм, дислиппротеидемия	24I, 32I, 33F, 46I/L, 47V/A, 48 V/M, 50V, 54V/Г/Л/А/М, 76V, 82A/F/Г/С, 84V/A/C, 90M. ВЧувств: 50L

Препарат	Сокращение	Количество препарата в лекарственной форме	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. также табл. II)	Мутации устойчивости <sup>a</sup>
<b>Нелфинавир</b>	NFV	250 мг 625 мг	2 таблетки по 625 мг 2 раза в сутки или 5 таблеток по 250 мг 2 раза в сутки	Во время еды: всасывание повышается на 270%. Усиление ритонавиром не требуется	Понос, метеоризм	<b>23I</b> , <b>24I</b> , <b>30N</b> , <b>36I</b> <b>36I</b> <b>33E</b> , <b>46I/L</b> , <b>47V</b> , <b>48V/M</b> , <b>53L</b> , <b>54V/T/L/A/M</b> , <b>73S/T</b> , <b>82A/F/T/S</b> , <b>84V/A/C</b> , <b>88D/S</b> , <b>90M</b> . ВЧувств: <b>50L</b>
<b>Ритонавир</b>	RTV	100 мг	Только в качестве усилителя		Дислиппротеидемия, повышение активности печеночных ферментов, понос	Не важны
<b>Саквинавир</b>	SQV	500 мг	2 капсулы по 500 мг 2 раза в сутки плюс 1 капсула 100 мг ритонавира 2 раза в сутки	Новая лекарственная форма – таблетки 500 мг (до 2004 г. выпускался в виде капсул 200 мг). Используется только при усилении ритонавиром	Понос и другие желудочно-кишечные нарушения, дислиппротеидемия	<b>48V/M</b> , <b>53L</b> , <b>54V/T/A/L/M</b> , <b>73S/T</b> , <b>82A/T</b> , <b>84V/A/C</b> , <b>88S</b> , <b>90M</b> . ВЧувств: <b>50L</b> , <b>76V</b>
<b>Типранавир</b>	TPV	250 мг	2 капсулы по 250 мг 2 раза в сутки плюс 2 капсулы по 100 мг ритонавира 2 раза в сутки	Дозы для получающих ранее АРТ пациентов. Совместно с другими ИП не применяется. Используется только при усилении ритонавиром	Дислиппротеидемия (выраженная), повышение активности печеночных ферментов, понос	Взвешенная классификация мутаций устойчивости к типранавиру (вес каждой мутации): большие мутации: <b>47V</b> (+6), <b>54A/M/V</b> (+3), <b>58E</b> (+5), <b>74P</b> (+6), <b>82L/T</b> (+5), <b>83D</b> (+4); малые мутации: <b>10V</b> (+1), <b>36I</b> (+2), <b>43T</b> (+2), <b>46L</b> (+1), <b>84V</b> (+2). Повышенный ответ: <b>24I</b> (-2), <b>50L/V</b> (-4), <b>54L</b> (-7), <b>76V</b> (-2). Объяснение: балл ≤ 3 – чувствительность; балл > 3 и ≤ 10 – частичная устойчивость; балл > 10 – устойчивость
<b>Фосампренавир</b>	FPV	700 мг	Таблетка 700 мг 2 раза в сутки плюс капсула 100 мг ритонавира 2 раза в сутки	Дозы для получающих ранее АРТ пациентов. Используется только при усилении ритонавиром	Сыпь, головная боль, понос, дислиппротеидемия	<b>24I</b> , <b>32I</b> , <b>33E</b> , <b>46I/L</b> , <b>47V/A</b> , <b>50V</b> , <b>54V/T/A/L/M</b> , <b>73S/T</b> , <b>76V</b> , <b>82A/F/T/S</b> , <b>84V/A/C</b> , <b>90M</b> . ВЧувств: <b>50L</b> , <b>88S</b>

Препарат	Сокращение	Количество препарата в лекарственной форме	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. также табл. II)	Мутации устойчивости <sup>a</sup>
<b>Ингибиторы штиразы</b>						
<b>Ралтегравир</b>	RAL	400 мг	Таблетка 400 мг 2 раза в сутки (с осторожностью при тяжелой дисфункции печени)	Прием не привязан к приему пищи	Необычные сновидения, дурнота, головная боль, головокружение, вздутие живота, боль в животе, понос, метеоризм, тошнота, рвота, сыпь, повышение активности печеночных ферментов	Q148N/G7K/R7E, N155H, E157Q, E92Q, G140A/S, Y143C/H/R92Q, I21Y, I38A/K, 140G/S, I43 R/C/H, I47G, 148H/R/K, 155H/S
<b>Ингибиторы проиквиовенции (блокаторы корецепторов)</b>						
<b>Маравирок</b>	MRV	150 мг 300 мг	В зависимости от одновременно получаемых препаратов – по 150, 300 или 600 мг 2 раза в сутки: Совместно с мощными ингибиторами СУРЗА (все ИП кроме типранавира, делавирдин, азолы, кларитромицин, нефазодон, телитромицин) – таблетка 150 мг 2 раза в сутки. Совместно с индукторами СУРЗА (эфавиренз, этравирин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) – по 2 таблетки 300 мг 2 раза в сутки	Маравирок – избирательный блокатор корецепторов ССR5, он не активен в отношении вирусов, связывающихся с корецепторами СХСR4. Перед назначением необходимо исследование тропности ВИЧ: препарат назначают, только если инфекция вызвана R5-тропным штаммом	Анемия, бессонница, анорексия, депрессия, боль в животе, метеоризм, тошнота, рвота, сыпь, повышение активности печеночных ферментов. Сильная гепатотоксичность (редко)	Вирусологическая неудача схем, включающих блокаторы корецепторов ССR5, чаще всего происходит из-за появления Х4-тропных штаммов или возобновления их репликации, а не из-за развития устойчивости к блокаторам корецепторов ССR5. Устойчивость к низкомолекулярным блокаторам корецепторов ССR5 не может возникнуть вследствие отбора обычных мутаций устойчивости. Более вероятно, что отбор мутаций приведет к структурным изменениям, которые позволят gr120 (продукту гена env) приспособиться к конформации корецептора ССR5, связанного с блокаторм. Большинство описанных мутаций затрагивали гипервариабельную область V3 гликопротеида внешней оболочки gr120, но их эффект зависел от других обстоятельств

Препарат	Сокращение	Количество препарата в лекарственной форме	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. также табл. II)	Мутации устойчивости <sup>a</sup>
<b>Ингибиторы слияния</b>						
Энфувиртид	ENF	90 мг	Подкожные инъекции 90 мг/мл 2 раза в сутки	Лекарственной формы для приема внутрь нет	Кожные реакции (зуд, отек, боль)	gp41: <b>36D/E/V/S, 37V, 38E/A/M/G, 40H, 42T, 43D/K/S, 44M, 45M</b>

Источники: (304) и <http://hivdb.stanford.edu/pages/download/>, с изменениями.

<sup>a</sup> Мутации, приведенные жирным шрифтом, сопряжены с более высокой фенотипической устойчивостью или с пониженным вирусологическим ответом на лечение, согласно клиническим данным. Остальные мутации дополнительно отбираются во время неудачи лечения или играют вспомогательную роль. У обратной транскриптазы есть два набора мутаций устойчивости к аналогам тимидина: TAM-1 (41L, 210W, 215Y) и TAM-2 (67N, 70R и 219E/Q). «ВЧувств» означает мутации, повышающие чувствительность к препарату.

## Приложение 6. Лекарственные взаимодействия

Таблица 15.		Противопоказания к одновременному использованию						
Назначаемый одновременно препарат	Ритонавир в качестве усилителя	Атазанавир	Дарунавир	Фосампренавир	Лопинавир	Саквинавир	Эфавиренз	Невиррапин
Алкалоиды спорыньи	•	•	•	•	•	•	•	
Алфентанил						•		
Альфузоцин	•		•					
Амиодарон	•		•	•	•	•		
Амитриптилин						•		
Астемизол	•	•	•	•	•	•	•	
Атазанавир						•		
Бепридил	•	•	•	•		•	•	
Варденафил					•	•		
Винкамин (в/в)						•		
Галоперидол						•		
Галофантрин						•		
Гидрохинидин						•		
Дапсон						•		
Диазепам	•							
Дизопирамид						•		
Дифеманил						•		
Дофетилид						•		
Зверобой	•	•	•	•	•		•	•
Ибутилид						•		
Имипрамин						•		
Кларитромицин						•		
Клозапин	•					•		
Клоразепат	•							
Лидокаин			•			•		
Ловастатин	•		•		•	•		
Лопинавир			•			•		
Мезоридазин						•		
Метадон						•		
Мидазолам							•	
Мидазолам (внутри)	•	•	•	•	•	•		
Мизоластин						•		

Назначаемый одновременно препарат	Ритонавир в качестве усилителя	Атазанавир	Дарунавир	Фосампренавир	Лопинавир	Саквинавир	Эфавиренз	Невиррапин
Пентамидин						•		
Петидин	•							
Пимозид	•	•	•	•	•	•	•	
Пироксикам	•							
Пропафенон	•			•		•		
Пропоксифен	•							
Рифампицин		•	•	•		•		
Сертиндол			•			•		
Силденафил (как ингибитор цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5)						•		
Силденафил (как Ревацио для лечения легочной гипертензии)	•		•		•			
Симвастатин	•		•		•	•		
Соталол						•		
Спарфлоксацин						•		
Сультоприд						•		
Тадалафил						•		
Терфенадин	•	•	•	•	•	•	•	
Тиоридазин						•		
Тразодон						•		
Триазолам	•	•	•	•	•	•	•	
Фенотиазины						•		
Фентанил						•		
Флекаинид	•			•		•		
Флуразепам	•							
Фузидиевая кислота	•							
Хинидин	•	•	•	•		•		
Хинин						•		
Цизаприд	•	•	•	•	•	•	•	
Ципразидон						•		
Энкаинид	•							
Эритромицин						•		
Эстазолам	•							

Источник: раздел 4.3 Европейских КХП; для этравирина, маравирока и ралтегравира противопоказания отсутствуют.

В табл. 16.1–16.6 приведены лекарственные взаимодействия ритонавира и усиленных ритонавиром ИП (требующие коррекции доз или мониторинга концентраций, согласно разделу 4.5 Европейских КХП).

<b>Таблица 16.1.</b>			<b>Ритонавир (как фармакологический усилитель)</b>
<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Влияние на сывороточную концентрацию</b>		<b>Рекомендации</b>
	<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Ритонавир</b>	
<b>Антиаритмические средства</b>			
Дигоксин	↑		Повышенная концентрация дигоксина с течением времени может снизиться из-за индукции
<b>Антигистаминные средства</b>			
Лоратадин	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Фексофенадин	↑		Повышенная концентрация фексофенадина с течением времени может снизиться из-за индукции
<b>Антидепрессанты</b>			
Тразодон	↑		Начинают с низкой дозы тразодона и наблюдают
<b>Антикоагулянты</b>			
Варфарин	↓		Следят за МНО
<b>Антимикробные средства</b>			
Атоваквон	↓		Наблюдают за терапевтическими эффектами и концентрацией атоваквона
Вориконазол	↓		Избегают одновременного применения (только в силу клинической необходимости)
Кетоконазол	↑		Целесообразно снизить дозу кетоконазола
Кларитромицин	↑ (↓ метаболит)		В дозах > 1 г/сут кларитромицин одновременно с ритонавиром не назначают. Снижение дозы кларитромицина при нарушении функции почек
Рифабутин	↑		Целесообразно снизить дозу рифабутина
Эритромицин, итраконазол	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
<b>Антиретровирусные средства</b>			
Диданозин	↓		Прием должен быть разнесен во времени на 2,5 ч в связи с разными требованиями в отношении приема пищи
Индинавир, нелфинавир	↑		Оптимальные дозы не установлены
Маравирок	↑		Дозу маравирока снижают до 150 мг 2 раза в сутки
<b>Бета<sub>2</sub>-адреностимуляторы</b>			
Сальметерол	↑		Одновременное применение не рекомендуется

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на съвороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Ритонавир	
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>			
Амлодипин, дилтиазем, нифедипин	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Глюкокортикоиды			
Дексаметазон	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Преднизолон	↑ (и метаболит)		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Флутиказон	↑		Избегают одновременного применения (только в силу клинической необходимости)
Иммунодепрессанты			
Циклоспорин, такролимус, эверолимус	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
<b>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</b>			
Аторвастатин, розувастатин	↑		Начинают с низких доз аторвастатина и розувастатина
<b>Ингибиторы цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5</b>			
Силденафил, тадалафил, варденафил	↑		Снижение дозы ингибитора цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5
<b>Наркотические анальгетики</b>			
Бупренорфин	↑		Выраженных фармакодинамических эффектов нет
Метадон	↓		Целесообразно увеличить дозу метадона в зависимости от клинического ответа
Морфин	↓		
Фентанил	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
<b>Пероральные контрацептивы</b>			
Этинилэстрадиол	↓		Целесообразно добавить барьерные методы контрацепции
<b>Противоопухолевые средства</b>			
Винкристин, винбластин	↑		Возможно увеличение частоты побочных эффектов
<b>Противосудорожные средства</b>			
Дивалпрокс, ламотригин	↓		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Карбамазепин	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Фенитоин	↓	↓	Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
<b>Средства для отказа от курения</b>			
Бупропион	↓ (и метаболит)		Нельзя превышать рекомендуемую дозу бупропиона

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на съвороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Ритонавир	
<b>Транквилизаторы и снотворные средства</b>			
Алпразолам	↑ (в начале лечения ритонавиром)		В начале лечения ритонавиром соблюдают осторожность (только первые 10 дней)
Буспирон	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Золпидем	↑		Наблюдение – возможен чрезмерный седативный эффект
Мидазолам (парентерально)	↑		Тщательное наблюдение. При многократном введении снижают дозу мидазолама

Источник: КХП Норвир, Abbott Laboratories Ltd, апрель 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

<b>Таблица 16.2.</b>		<b>Атазанавир</b>	
<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Влияние на сыво-роточную концентрацию</b>		<b>Рекомендации</b>
	<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Атазанавир</b>	
<b>Антиаритмические средства</b>			
Амиодарон, лидокаин (системно)	↑		Применяют с осторожностью. Наблюдение за концентрацией антиаритмического средства
<b>Антикоагулянты</b>			
Варфарин	?		Наблюдение за МНО
<b>Антимикробные средства</b>			
Вориконазол	↓	↓ RTV	Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости)
Кетоконазол, итраконазол	↑		Применяют с осторожностью. Дозы азолов > 200 мг/сут не рекомендуются
Кларитромицин	↑ (↓ метаболит)	↑	Применяют с осторожностью
Рифабутин	↑ (и метаболит)		Снижение дозы рифабутина до 150 мг 3 раза в неделю. Наблюдение за побочными эффектами рифабутина
<b>Антиретровирусные средства</b>			
Диданозин (капсулы в кислотоустойчивой оболочке, во время еды)	↓		Пониженная концентрация диданозина из-за приема во время еды
Диданозин (таблетки, содержащие щелочной буфер)		↓	Прием должен быть разнесен во времени на 2 ч в связи с разными требованиями в отношении приема пищи
Индинавир			Одновременное применение не рекомендуется из-за риска непрямо́й гипербилирубинемии
Невиртапин	↑	↓	Одновременное применение не рекомендуется
Ритонавир		↑	Ритонавир в дозе 100 мг 1 раз в сутки используется как фармакологический усилитель
Тенофовир	↑	↓	Наблюдение за побочными эффектами тенофовира
Эфавиренз		↓	Одновременное применение не рекомендуется
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>			
Верапамил	↑		Применяют с осторожностью
Дилтиазем	↑ (и метаболит)		Снижение дозы дилтиазема на 50% и далее постепенный подбор дозы до достижения необходимого эффекта. Регулярная ЭКГ
<b>Глюкокортикоиды</b>			
Флутиказон	↑		Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости)

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сыво-роточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Атазана-навир	
<b>Желудочно-кишечные средства</b>			
Антациды		↓	Атазана-навир принимают за 2 ч до или через 1 ч после антацидов
Омепразол		↓	Одновременное применение не рекомендуется
Фамотидин (и другие H <sub>2</sub> -блокаторы)		↓	Не превышают дозу, эквивалентную дозе фамотидина 20 мг 2 раз в сутки (только в силу клинической необходимости). Избегают назначения пациентам, принимающим атазана-навир и тенофовир
<b>Иммунодепрессанты</b>			
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	↑		Наблюдают за концентрацией иммунодепрессанта
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы			
Аторвастатин	↑		Применяют с осторожностью
Симвастатин, ловастатин	↑		Одновременное применение не рекомендуется
<b>Ингибиторы цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5</b>			
Силденафил	↑		Наблюдение за побочными эффектами силденафила и предупреждение о них пациента
<b>Наркотические анальгетики</b>			
Бупренорфин	↑ (и метаболит)		Наблюдение – возможны чрезмерный седативный эффект и когнитивные нарушения. Целесообразно снизить дозу бупренорфина
<b>Пероральные контрацептивы</b>			
Норгестимат	↑		По другим прогестагенам нет данных. Рекомендуются альтернативные надежные методы контрацепции
Этинилэстрадиол	↓		Используют контрацептивы, содержащие как минимум 30 мкг этинилэстрадиола
<b>Противоопухолевые средства</b>			
Иринотекан	↑		Тщательное наблюдение за побочными эффектами иринотекана
<b>Транквилизаторы и снотворные средства</b>			
Мидазолам (парентерально)	↑		Тщательное наблюдение. При многократном введении снижают дозу мидазолама

Источник: КХП Реатаз, Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd, сентябрь 2010 (<http://www.medicines.org.uk/etс>, последнее посещение 24.01.2011).

<b>Таблица 16.3. Атазанавир</b>			
<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Влияние на сывороточную концентрацию</b>		<b>Рекомендации</b>
	<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Дарунавивир</b>	
<b>Антиаритмические средства</b>			
Дигоксин	↑		Начинают с низкой дозы дигоксина, далее постепенный подбор дозы до достижения необходимого эффекта
<b>Антидепрессанты</b>			
Пароксетин, сертралин	↓		Постепенный подбор дозы до достижения необходимого клинического ответа
<b>Антикоагулянты</b>			
Варфарин	?		Наблюдение за МНО
<b>Антимикробные средства</b>			
Вориконазол	↓		Избегают одновременного применения (только в силу клинической необходимости)
Итраконазол, кетоконазол	↑	↑	Применяют с осторожностью и наблюдают. Дозы азолов > 200 мг/сут не применяют
Кларитромицин	↑	↓	Применяют с осторожностью.
Клотримазол		↑	Применяют с осторожностью и наблюдают.
Рифабутин	↑	↑	Снижение дозы рифабутина на 75%. Наблюдение за побочными эффектами рифабутина
<b>Антиретровирусные средства</b>			
Диданозин	↓		Принимают за 1 ч до или через 2 ч после дарунавира в связи с разными требованиями в отношении приема пищи
Индинавир	↑	↑	При непереносимости целесообразно снизить дозу индинавира до 600 мг 2 раза в сутки
Маравирок	↑		Дозу маравирока снижают до 150 мг 2 раза в сутки
Саквинавир	↓	↓	Одновременное применение не рекомендуется
Тенофовир	↑	↑	Наблюдение за функцией почек
Эфавиренз	↑	↓	Наблюдение за побочными эффектами эфавиренза
<b>Бета<sub>2</sub>-адреностимуляторы</b>			
Сальметерол	↑		Одновременное применение не рекомендуется
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>			
Фелодипин, никардипин, нифедипин	↑		Наблюдение за терапевтическими и побочными эффектами
<b>Блокаторы эндотелиновых рецепторов</b>			
Босентан	↑		Наблюдение за переносимостью босентана

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Дарунавир	
<b>Гипотензивные средства</b>			
Тадалафил (для лечения легочной гипертензии)	↑		Одновременное применение не рекомендуется
<b>Гипоурикемические средства</b>			
Колхицин	↑		Снижение дозы или отмена колхицина. Не применяют при нарушениях функции печени и почек
<b>Глюкокортикоиды</b>			
Дексаметазон (системно)		↓	Применяют с осторожностью
Флутиказон, будесонид	↑		Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости)
<b>Иммунодепрессанты</b>			
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	↑		Наблюдение за концентрацией иммунодепрессанта
<b>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</b>			
Аторвастатин, правастатин	↑		Начинают с низкой дозы статина, далее постепенный подбор дозы до достижения необходимого эффекта
<b>Ингибиторы цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5</b>			
Силденафил, тадалафил, варденафил	↑		Применяют с осторожностью и снижают дозу ингибитора цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5
<b>Наркотические анальгетики</b>			
Бупренорфин	↓ (↑ метаболит)		Наблюдение за побочными эффектами опиатов
Метадон	↓		Наблюдение. При длительном лечении может потребоваться увеличение дозы метадона
<b>Пероральные контрацептивы</b>			
Норэтистерон (норэтиндрон)	↓		Рекомендуются альтернативные или дополнительные методы контрацепции
Этинилэстрадиол	↓		Рекомендуются альтернативные или дополнительные методы контрацепции
<b>Противосудорожные средства</b>			
Карбамазепин	↑	↓	Наблюдение за побочными эффектами карбамазепина. Целесообразно снижение дозы карбамазепина
Фенобарбитал, фенитоин		↓	Дарунавир нельзя применять одновременно с этими противосудорожными средствами
<b>Транквилизаторы и снотворные средства</b>			
Мидазолам (парентерально)	↑		Тщательное наблюдение. При многократном введении снижают дозу мидазолама

Источник: КХП Презиста, Janssen-Cilag Ltd, ноябрь 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

<b>Таблица 16.4.</b>		<b>Фосампренавир</b>	
<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Влияние на сывороточную концентрацию</b>		<b>Рекомендации</b>
	<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Фосампренавир</b>	
<b>Антиаритмические средства</b>			
Лидокаин (системно)	↑		Одновременное применение не рекомендуется
<b>Антидепрессанты</b>			
Дезипрамин, нортриптилин	↑		Наблюдение за терапевтическими и побочными эффектами
Пароксетин	↓		Постепенный подбор дозы до достижения необходимого эффекта
<b>Антикоагулянты</b>			
Варфарин	?		Наблюдение за МНО
<b>Антимикробные средства</b>			
Галофантрин	↑		Одновременное применение не рекомендуется
Итраконазол, кетоконазол	↑		Дозы азолов > 200 мг/сут не рекомендуются
Кларитромицин, эритромицин	↑		Применяют с осторожностью
Рифабутин	↓ (↑ метаболит)		Дозу рифабутина снижают на 75%. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы
<b>Антиретровирусные средства</b>			
Индинавир, нелфинавир, саквинавир			Рекомендаций по дозам нет
Лопинавир	↑	↓	Одновременное применение не рекомендуется
Этравирин		↑	Может потребоваться снижение дозы фосампренавира
<b>Глюкокортикоиды</b>			
Флутиказон	↑		Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости)
<b>Иммунодепрессанты</b>			
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	↑		Наблюдение за концентрацией иммунодепрессанта
<b>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</b>			
Аторвастатин	↑		Наблюдение. Доза аторвастатина не должна превышать 20 мг/сут
Ловастатин, симвастатин	↑		Одновременное применение не рекомендуется
<b>Ингибиторы цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5</b>			
Силденафил, варденафил	↑		Одновременное применение не рекомендуется
<b>Наркотические анальгетики</b>			
Метадон	↓		Наблюдение за признаками абстинентного синдрома

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Фосампренавир	
<b>Пероральные контрацептивы</b>			
Норэтистерон	↓	↑ ритонавир	Рекомендуются альтернативные негормональные методы контрацепции
Этинилэстрадиол	↓	↑ ритонавир	Рекомендуются альтернативные негормональные методы контрацепции
<b>Противосудорожные средства</b>			
Карбамазепин, фенобарбитал		↓	Применяют с осторожностью
Фенитоин	↓		Наблюдение за концентрацией фенитоина
<b>Транквилизаторы и снотворные средства</b>			
Мидазолам (парентерально)	↑		Тщательное наблюдение. При многократном введении снижают дозу мидазолама

Источник: КХП Телзир, ViiV Healthcare UK Ltd, август 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

Таблица 16.5.		Лопинавир	
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Лопинавир	
<b>Антиаритмические средства</b>			
Бепридил, дигоксин, лидокаин (системно), хинидин	↑		Применяют с осторожностью. Наблюдение за концентрацией антиаритмического средства
<b>Антидепрессанты</b>			
Тразодон	↑		Применяют с осторожностью. Целесообразно снизить дозу тразодона
<b>Антикоагулянты</b>			
Варфарин	?		Наблюдение за МНО
<b>Антимикробные средства</b>			
Вориконазол	↓		Избегают одновременного применения (только в силу клинической необходимости)
Кетоконазол, итраконазол	↑		Дозы азолов > 200 мг/сут не рекомендуются
Кларитромицин	↑		При нарушении функции почек целесообразно снизить дозу кларитромицина
Рифабутин	↑ (и метаболит)		Дозу рифабутина снижают на 75%. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы
Рифампицин		↓	Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости). При необходимости целесообразно назначить лопинавир/ритонавир в дозе 400/400 мг 2 раза в сутки под тщательным наблюдением
<b>Антиретровирусные средства</b>			
Абакавир, зидовудин	↓		Клиническое значение неизвестно
Индинавир	↑		Оптимальные дозы не установлены
Невирапин		↓	Увеличение дозы Калетры до 500/125 мг 2 раза в сутки. Одновременно с невирапином Калетру нельзя назначать <b>1 раз в сутки</b>
Нелфинавир		↓	Оптимальные дозы не установлены
Тенофовир	↑		Наблюдение за побочными эффектами тенофовира
Типранавир		↓	Одновременное применение не рекомендуется
Фосампренавир	↓		Одновременное применение не рекомендуется
Эфавиренз		↓	Увеличение дозы Калетры до 500/125 мг 2 раза в сутки. Одновременно с эфавирензом Калетру нельзя назначать <b>1 раз в сутки</b>

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Лопинавир	
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>			
Фелодипин, никардипин, нифедипин	↑		Наблюдение за терапевтическими и побочными эффектами
<b>Глюкокортикоиды</b>			
Дексаметазон		↓	Наблюдение за противовирусной активностью
Флутиказон	↑		Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости)
<b>Иммунодепрессанты</b>			
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	↑		Наблюдение за концентрацией иммунодепрессанта
<b>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</b>			
Аторвастатин	↑		Одновременное применение не рекомендуется
Розувастатин	↑		Применяют с осторожностью. Целесообразно снизить дозу розувастатина
<b>Ингибиторы цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5</b>			
Силденафил, тадалафил	↑		Применяют с осторожностью и снижают дозу ингибитора цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5
<b>Наркотические анальгетики</b>			
Мегадон	↓		Наблюдение за концентрацией мегадона
Фентанил	↑		Наблюдение за побочными эффектами фентанила
<b>Пероральные контрацептивы</b>			
Этинилэстрадиол	↓		Используют дополнительные методы контрацепции
<b>Противоопухолевые средства</b>			
Дазатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин	↑		Наблюдение за переносимостью противоопухолевого средства
<b>Противосудорожные средства</b>			
Карбамазепин, фенобарбитал	↑	↓	Применяют с осторожностью. Наблюдение за концентрацией противосудорожного средства. Целесообразно увеличить дозу Калетры. Одновременно с этими противосудорожными средствами Калетру нельзя назначать <b>1 раз в сутки</b>
Фенитоин	↓	↓	Применяют с осторожностью. Наблюдение за концентрацией фенитоина. Целесообразно увеличить дозу Калетры. Одновременно с фенитоином Калетру нельзя назначать <b>1 раз в сутки</b>

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Лопинавир	
<b>Средства для отказа от курения</b>			
Бупропион	↓ (и метаболит)		Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости). При назначении не превышают рекомендуемую дозу и тщательно наблюдают за эффективностью бупропиона
<b>Транквилизаторы и снотворные средства</b>			
Мидазолам (парентерально)	↑		Тщательное наблюдение. При многократном введении снижают дозу мидазолама

Источник: КХП Калемпа, Abbott Laboratories Ltd, август 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

<b>Таблица 16.6.</b>		<b>Саквинавир</b>	
<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Влияние на сывороточную концентрацию</b>		<b>Рекомендации</b>
	<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Саквинавир</b>	
<b>Антиаритмические средства</b>			
Дигоксин	↑		Применяют с осторожностью. Наблюдение. Целесообразно снизить дозу дигоксина.
<b>Антикоагулянты</b>			
Варфарин	?		Наблюдение за МНО
<b>Антимикробные средства</b>			
Кетоконазол	↑		Дозы кетоконазола > 200 мг/сут не рекомендуются
Рифабутин	↑	↓	Дозу рифабутина снижают до 150 мг 2 раза в неделю
<b>Антиретровирусные средства</b>			
Индинавир	↑		Повышение концентрации индинавира может привести к нефролитиазу
Нелфинавир	↓	↑	Одновременное применение не рекомендуется
Типранавир		↓	Одновременное применение не рекомендуется
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>			
Фелодипин, никардипин, нифедипин, дилтиазем, нимодипин, верапамил, амлодипин, нисолдипин, исрадипин	↑		Применяют с осторожностью. Наблюдение
<b>Глюкокортикоиды</b>			
Флутиказон	↑		Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости)
<b>Желудочно-кишечные средства</b>			
Омепразол (и другие ингибиторы H <sup>+</sup> ,K <sup>+</sup> -АТФазы)		↑	Одновременное применение не рекомендуется
<b>Иммунодепрессанты</b>			
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	↑		Наблюдение за концентрацией иммунодепрессанта
<b>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</b>			
Аторвастатин	↑		Начинают с низкой дозы аторвастатина и наблюдают
Правастатин, флувастатин	?		Если нет других возможностей, назначают под наблюдением
<b>Пероральные контрацептивы</b>			
Этинилэстрадиол	↓		Используют альтернативные или дополнительные методы контрацепции

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Саквинавир	
<b>Транквилизаторы и снотворные средства</b>			
Алпразолам, клоразепат, диазепам, флуразепам	↑		Наблюдение за седативным эффектом. Может потребоваться снижение дозы бензодиазепина
Мидазолам (парентерально)	↑		Тщательное наблюдение. При многократном введении снижают дозу мидазолама

Источник: КХП Инвираса, Roche Products Ltd, январь 2011 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

В табл. 17.1–17.3 приведены лекарственные взаимодействия ННИОТ (требующие коррекции доз или мониторинга концентраций, согласно разделу 4.5 Европейских КХП).

<b>Таблица 17.1.</b>		<b>Эфавиренз</b>	
<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Влияние на сывороточную концентрацию</b>		<b>Рекомендации</b>
	<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Эфавиренз</b>	
<b>Антидепрессанты</b>			
Сертралин	↓	↑	Коррекция дозы сертралина в соответствии с клиническим ответом
<b>Антикоагулянты</b>			
Варфарин	?		Может потребоваться коррекция дозы варфарина
<b>Антимикробные средства</b>			
Вориконазол	↓	↑	Увеличение дозы вориконазола до 400 мг 2 раза в сутки и снижение дозы эфавиренза на 50%
Итраконазол	↓ (и метаболит)		Целесообразно назначить другое противогрибковое средство
Кларитромицин	↓ (↑ метаболит)	↑	Клиническое значение изменений концентрации кларитромицина не установлено. Целесообразно назначить другой антибиотик
Позаконазол	↓		Избегают одновременного применения (только в силу клинической необходимости)
Рифабутин	↓	↓	Увеличение суточной дозы рифабутина на 50%; удвоение дозы, если рифабутин принимают 2–3 раза в неделю
Рифампицин		↓	Целесообразно увеличить дозу эфавиренза до 800 мг
<b>Антиретровирусные средства</b>			
Атазанавир/ритонавир	↓		Одновременное применение не рекомендуется. Если нет других возможностей, назначают и увеличивают дозы атазанавира и ритонавира
Дарунавир/ритонавир	↓	↑	Применяют с осторожностью
Индинавир (без усиления)	↓		Клиническое значение пониженной концентрации индинавира не установлено
Лопинавир/ритонавир	↓		Увеличение дозы лопинавира/ритонавира до 500/125 или 533/133 мг 2 раза в сутки
Маравирок	↓		Увеличение дозы маравирока до 600 мг 2 раза в сутки
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>			
Верапамил, фелодипин, нифедипин, никардипин	↓		Коррекция дозы блокатора кальциевых каналов проводится в соответствии с клиническим ответом
Дилтиазем	↓ (и метаболит)	↑	Коррекция дозы дилтиазема в соответствии с клиническим ответом

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Эфавиренз	
<b>Иммунодепрессанты</b>			
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	↓		Наблюдение за концентрацией иммунодепрессанта до достижения стационарного состояния
<b>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</b>			
Аторвастатин, правастатин, симвастатин	↓		Может потребоваться коррекция дозы статина
<b>Наркотические анальгетики</b>			
Бупренорфин	↓		Признаки абстинентного синдрома не отмечались
Метадон	↓		Наблюдение за признаками абстинентного синдрома и увеличение дозы метадона до достижения необходимого эффекта
<b>Пероральные контрацептивы</b>			
Медроксипрогестерон	(недостаточно данных)		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции
Норгестимат	↓ метаболиты		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции
Этинилэстрадиол	↓		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции
Этоногестрел (имплантат)	↓		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции
<b>Противосудорожные средства</b>			
Карбамазепин	↓	↓	Целесообразно назначение другого противосудорожного средства, в противном случае – наблюдение за концентрацией карбамазепина
Фенитоин, фенобарбитал	↑		Наблюдение за концентрацией противосудорожного средства

Источник: КХП Сушова, Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd, ноябрь 2010 (<http://www.medicines.org.uk/> etc, последнее посещение 24.01.2011).

Таблица 17.2.		Этравирин	
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Этравирин	
<b>Антиаритмические средства</b>			
Амиодарон, бепридил, дизопирамид, флекаинид, лидокаин (системно), мексилетин, пропранолон, хинидин	↓		Применяют с осторожностью. Наблюдение за концентрацией антиаритмического средства
Дигоксин	↑		Наблюдение за концентрацией дигоксина
<b>Антикоагулянты</b>			
Варфарин	↑		Наблюдение за МНО
<b>Антимикробные средства</b>			
Кларитромицин	↓ (↑ метаболит)	↑	Для лечения инфекций, вызванных комплексом <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , целесообразно использовать другой антибиотик
Рифабутин (+ ИП)	↑	↓	Применяют с осторожностью
Рифампицин, рифапентин		↓	Одновременное применение не рекомендуется
<b>Антиретровирусные средства</b>			
Индинавир (без усиления)	↓		Одновременное применение не рекомендуется
Нелфинавир	↑		Одновременное применение не рекомендуется
Типранавир	↑	↓	Одновременное применение не рекомендуется
Фосампренавир	↑		Может потребоваться снижение дозы фосампренавира
Эфавиренз, невирапин		↓	Одновременное применение не рекомендуется
<b>Глюкокортикоиды</b>			
Дексаметазон (системно)		↓	Применяют с осторожностью. Целесообразно использовать другой глюкокортикоид, особенно при длительном лечении
<b>Иммунодепрессанты</b>			
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	↓		Применяют с осторожностью
<b>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</b>			
Аторвастатин	↓ (↑ метаболит)		Коррекция дозы аторвастатина в соответствии с клиническим ответом
Ловастатин, симвастатин	↓		Может потребоваться коррекция дозы статина
Розувастатин	?		Может потребоваться коррекция дозы розувастатина
Флувастатин	↑		Может потребоваться коррекция дозы флувастатина

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Этравирин	
<b>Ингибиторы цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5</b>			
Силденафил, тадалафил, варденафил	↓		Может потребоваться коррекция дозы ингибитора цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5
<b>Противосудорожные средства</b>			
Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал		↓	Одновременное применение не рекомендуется
<b>Транквилизаторы и снотворные средства</b>			
Диазепам	↑		Целесообразно использовать другой транквилизатор
<b>Фитопрепараты</b>			
Зверобой		↓	Одновременное применение не рекомендуется

Источник: КХП Интеленс, Janssen-Cilag Ltd, апрель 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

<b>Таблица 17.3. Невирапин</b>			
<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Влияние на сывороточную концентрацию</b>		<b>Рекомендации</b>
	<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Невирапин</b>	
<b>Антикоагулянты</b>			
Варфарин	?		Наблюдение за МНО
<b>Антимикробные средства</b>			
Итраконазол	↓		Целесообразно увеличить дозу итраконазола
Кетоконазол	↓	↑	Одновременное применение не рекомендуется
Кларитромицин	↓ (↑ метаболит)	↑	Целесообразно использование других антибиотиков. Наблюдение за функцией печени
Рифабутин	↑ (и метаболит)		Применяют с осторожностью из-за индивидуальных различий
Рифампицин		↓	Одновременное применение не рекомендуется
Флуконазол		↑	Применяют с осторожностью. Наблюдение за побочными эффектами невирапина
<b>Антиретровирусные средства</b>			
Атазанавир	↓	↑	Одновременное применение не рекомендуется
Лопинавир	↓		Дозу лопинавира увеличивают до 500/125 или 533/133 мг 2 раза в сутки
Фосампренавир (без усиления)	↓	↑	Одновременное применение не рекомендуется
Эфавиренз	↓		Одновременное применение не рекомендуется
<b>Наркотические анальгетики</b>			
Метадон	↓		Наблюдают за признаками абстинентного синдрома и увеличивают дозу метадона до достижения необходимого эффекта
<b>Пероральные контрацептивы</b>			
Норэтистерон (норэтиндрон)	↓		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции
Этинилэстрадиол	↓		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции

Источник: КХП Вирамун, Boehringer Ingelheim Ltd, август 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

В табл. 18.1–18.2 приведены лекарственные взаимодействия маравирока и ралтегравира (требующие коррекции доз или мониторинга концентраций, согласно разделу 4.5 Европейских КХП).

<b>Таблица 18.1.</b>		<b>Маравирук</b>	
<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Влияние на сывороточную концентрацию</b>		<b>Рекомендации</b>
	<b>Назначаемый одновременно препарат</b>	<b>Маравирук</b>	
<b>Антимикробные средства</b>			
Кетоконазол, итраконазол		↑	Снижение дозы маравирока до 150 мг 2 раза в сутки
Кларитромицин, телитромицин		↑	Снижение дозы маравирока до 150 мг 2 раза в сутки
Рифабутин (+ ИП)		↑	Снижение дозы маравирока до 150 мг 2 раза в сутки (не требуется в случае применения типранавира/ритонавира и фосампренавира/ритонавира)
Рифампицин		↓	Увеличение дозы маравирока до 600 мг 2 раза в сутки (в отсутствие мощных ингибиторов СУР3А4)
<b>Антиретровирусные средства</b>			
Атазанавир, лопинавир, саквинавир, дарунавир, нелфинавир, индинавир		↑	Снижение дозы маравирока до 150 мг 2 раза в сутки
Эфавиренз		↓	Увеличение дозы маравирока до 600 мг 2 раза в сутки
<b>Фитопрепараты</b>			
Зверобой		↓	Одновременное применение не рекомендуется

Источник: КХП Целзенгри, ViiV Healthcare UK Ltd, июнь 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

Таблица 18.2.		Ралтегравир	
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Ралтегравир	
<b>Антимикробные средства</b>			
Рифампицин		↓	Избегают одновременного применения. При назначении удваивают дозу ралтегравира
<b>Желудочно-кишечные средства</b>			
Омепразол		↑	Избегают применения ралтегравира одновременно со средствами, снижающими кислотность желудочного содержимого (только в силу клинической необходимости)

Источник: КХП Исентресс, Merck Sharp & Dohme Ltd, сентябрь 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

## Приложение 7. Методы оценки приверженности лечению

**Самоотчет** (оценка соблюдения режима лечения со слов пациента) – хороший, но не идеальный метод. При такой оценке приверженность АРТ завышается сильнее по сравнению с другими методами (304). Метод работает только тогда, когда пациент сам стремится выявить проблемы, особенно при общении с врачом один на один. В отличие от методов, основанных на контроле со стороны работника здравоохранения, этот метод позволяет повысить ответственность пациента в отношении лечения.

**Оценка работником здравоохранения**, как показали исследования, неточна (305) и не рекомендуется.

**Мониторинг сывороточной концентрации препарата** – дорогой метод, который пока не может широко использоваться. Он не подходит для регулярного контроля соблюдения режима лечения и позволяет оценить ситуацию только в тот период, когда взята кровь для исследования (306). В случае низких концентраций препаратов в крови нужно обсудить с пациентом проблему приверженности. О регулярности приема некоторых АРВ-препаратов можно судить по лабораторным маркерам: например, содержание билирубина в сыворотке и средний объем эритроцитов отражают регулярность приема атазанавира, зидовудина и, в меньшей степени, ставудина.

**Электронные таблетницы (MEMS)** часто используются во время исследований. Электронное устройство на флаконе с таблетками регистрирует число открываний крышки. Этот показатель коррелирует с вирусологическим ответом на АРТ (306). Метод не пригоден для препаратов в блистерной упаковке.

**Проверка посещений аптеки или аптечного формуляра.** Проверяют количество препаратов, полученных пациентом в аптеке за определенный период времени (с учетом характера посещений аптеки), – соответствует ли оно назначениям. Метод дает объективные результаты, довольно точные для оценки приверженности за длительный период, но не способен выявить кратковременные отклонения от режима. Как и другие методы, в ряде ситуаций он не годится: например, когда пациент регулярно покупает препараты в аптеке, но не принимает их (217, 307, 308).

**Проба с узнаванием таблеток** – новый метод оценки приверженности лечению, по точности соответствующий самоотчету (309). Пациенту предлагают выбрать из кучки таблеток те, которые входят в его схему АРТ. При этом в наборе таблеток должны быть таблетки-двойники – похожие на те, которые назначены пациенту, но не идентичные им.

**Суррогатные маркеры** приверженности достаточно надежны, но обнаруживаются слишком поздно, когда нарушения режима уже выявлены. У пациентов с вирусологической неудачей схем АРТ, содержащих ИП, обнаруживали низкую концентрацию ИП в крови, низкий уровень приверженности по подсчету таблеток и отсутствие генотипической устойчивости к ИП, что свидетельствовало о том, что неудача была обусловлена несоблюдением режима лечения (310, 311). Медицинские работники должны с осторожностью относиться к этим маркерам, так как низкие уровни препаратов могут объясняться другими причинами (204).

## Приложение 8. Перечень АРВ-препаратов<sup>5</sup>

Таблица 19. Перечень АРВ-препаратов		
Международное непатентованное название (МНН)	Торговые названия	Фармацевтическая компания
<b>НИОТ</b>		
<b>Абакавир (ABC)</b>	Эпзиком: <i>США</i> , Кивекса: <i>Соединенное Королевство</i> (ламивудин/абакавир) Тризивир: <i>Европа, США</i> (зидовудин/ламивудин/абакавир) Зиаген: <i>Соединенное Королевство, США</i>	<i>Viiv</i>
	Абавир	Genixpharma
	Вирол Вирол LZ (абакавир/ламивудин/зидовудин)	Ranbaxy
<b>Диданозин (ddI)</b>	Видекс, Видекс ЕС	Bristol-Myers Squibb
	Динекс ЕС Одивир Кит (диданозин/ламивудин/эфавиренз)	Cipla
	Авиго-Z Вирозин Виро-Z	Ranbaxy
	Дивир	<i>Thai Government</i>
<b>Зидовудин (ZDV или AZT)</b>	Комбивир: <i>Соединенное Королевство, США</i> (ламивудин/зидовудин) Ретровир: <i>Соединенное Королевство, США</i> Тризивир: <i>Европа, США</i> (зидовудин/ламивудин/абакавир)	<i>Viiv</i>
	Зидовекс	<i>Aurobindo</i>
	Зидовир Дуовир (ламивудин/зидовудин)	<i>Cipla</i>
	Зидо-Н (зидовудин)	<i>Genixpharma</i>
	Антивир	<i>GPO (Таиланд)</i>
	Авиго-Z Вирокомб (ламивудин/зидовудин) Вирол LZ (абакавир/ламивудин/зидовудин) Виро-Z	<i>Ranbaxy</i>
	<b>Ламивудин (3TC)</b>	Комбивир: <i>Соединенное Королевство, США</i> (ламивудин/зидовудин) Эпивир: <i>Соединенное Королевство, США</i> , Зеффикс: <i>Соединенное Королевство</i> Эпзиком: <i>США</i> , Кивекса: <i>Соединенное Королевство</i> (ламивудин/абакавир) Тризивир: <i>Европа, США</i> (зидовудин/ламивудин/абакавир)

<sup>5</sup> Перечень не является исчерпывающим, в него вошли АРВ-препараты, которые широко используются. Приведенные данные проверены на 9 февраля 2011 г. **Предупреждение:** упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте.

<b>Международное непатентованное название (МНН)</b>	<b>Торговые названия</b>	<b>Фармацевтическая компания</b>
<b>Ламивудин (ЗТС)</b>	Ламивокс Ставекс-L (ламивудин/ставудин) Ставекс-LN (ламивудин/невирапин/ставудин) Зидовекс-L (ламивудин/зидовудин) Зидовекс-LN (ламивудин/невирапин/зидовудин)	<i>Aurobindo</i>
	Дуовир (ламивудин/зидовудин) Дуовир-N (ламивудин/невирапин/зидовудин) Ламивир Одивир Кит (диданозин/ламивудин/эфавиренз) Триомун (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Cipla</i>
	Гептавир Ламистар 30, Ламистар 40 (ламивудин/ставудин) Невиласт (ламивудин/невирапин/ставудин) Зидолам (ламивудин/зидовудин)	<i>Genixpharma</i>
	Виролам Вирокомб (ламивудин/зидовудин) Вироланс (ламивудин/невирапин/ставудин) Виролис (ламивудин/ставудин) Вирол LZ, Абак-ALZ (абакавир/ ламивудин/ зидовудин)	<i>Ranbaxy</i>
<b>Ставудин (d4T)</b>	Зерит, Зерит XR	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
	Ставекс Ставекс-L (ламивудин/ставудин) Ставекс-LN (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Aurobindo</i>
	Ставир Ламивир-S (ламивудин/ставудин) Триомун (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Cipla</i>
	Ламистар (ламивудин/ставудин) Невиласт (ламивудин/невирапин/ставудин) Стаг	<i>Genixpharma</i>
	Ставир	<i>GPO (Таиланд)</i>
	Авостав Тривиро-LNS (ламивудин/невирапин/ставудин) Вироланс (ламивудин/невирапин/ставудин) Виролис, Ковиро (ламивудин/ставудин) Виростав	<i>Ranbaxy</i>
<b>Тенофовир (TDF)</b>	Трувада (тенфовир/эмтрицитабин) Вирид (тенфовир)	<i>Gilead Sciences</i>
	АТРИПЛА (эфавиренз/эмтрицитабин/тенфовир)	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
<b>Три нуклеозидных ингибитора (TRZ)</b>	Тризивир: <i>Европа, США</i> (зидовудин/ламивудин/абакавир)	<i>Viiv</i>
<b>Эмтрицитабин (FTC)</b>	АТРИПЛА (эфавиренз/эмтрицитабин/тенфовир)	<i>Bristol-Myers Squibb u Gilead Sciences</i>
	Эмтрива Трувада (тенфовир/эмтрицитабин)	<i>Gilead Sciences</i>

Международное непатентованное название (МНН)	Торговые названия	Фармацевтическая компания
<b>ННИОТ</b>		
<b>Невирапин (NVP)</b>	Вирамун	<i>Boehringer Ingelheim</i>
	Невирекс Ставекс LN (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Aurobindo</i>
	Дуовир-N (ламивудин/невирапин/зидовудин) Невимун Триомун (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Cipla</i>
	Невиласт (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Genixpharma</i>
	ГПОВир	<i>GPO (Таиланд)</i>
	Невипан Тривиро-LNS (ламивудин/невирапин/ставудин) Виrolанс (ламивудин/невирапин/ставудин) Зидовекс-LN (ламивудин/невирапин/зидовудин)	<i>Ranbaxy</i>
<b>Этравирин (ETV)</b>	Интеленс	<i>Janssen-Cilag, Johnson &amp; Johnson</i>
<b>Эфавиренз (EFV)</b>	Сустива: Европа, Соединенное Королевство, Стокрин: Австралия, Европа, Латинская Америка, Южная Африка АТРИПЛА (эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир)	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
	Виранз	<i>Aurobindo</i>
	Эфавир	<i>Cipla</i>
	Эстива	<i>Genixpharma</i>
	Эффервен	<i>Ranbaxy</i>
<b>Ингибиторы интегразы</b>		
<b>Ралтегравир (RAL)</b>	Исентресс	<i>MSD</i>
<b>Ингибиторы проникновения (блокаторы корецепторов)</b>		
<b>Маравирок (MVC)</b>	Целзентри	<i>Viv</i>
<b>Ингибиторы слияния</b>		
<b>Энфувиртид (ENF)</b>	Фузеон: Соединенное Королевство, США	<i>Roche Pharmaceuticals &amp; Trimeris, Inc.</i>
<b>ИП</b>		
<b>Ампренавир (APV)</b>	Агенераза: Соединенное Королевство, США	<i>Viv</i>
<b>Атазанавир (ATV)</b>	Реатаз	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
<b>Дарунавир (DRV)</b>	Презиста	<i>Janssen-Cilag, Johnson &amp; Johnson</i>
<b>Индинавир (IDV)</b>	Криксиван	<i>Merck &amp; Co.</i>
	Индивекс	<i>Aurobindo</i>
	Индивир	<i>Cipla u Genixpharma</i>
	Виродин	<i>Ranbaxy</i>
<b>Лопинавир/ ритонавир (LPV/r)</b>	Калетра Алювиа	<i>Abbott Laboratories</i>

<b>Международное непатентованное название (МНН)</b>	<b>Торговые названия</b>	<b>Фармацевтическая компания</b>
<b>Нелфинавир (NFV)</b>	Вирасепт	<i>Pfizer, Inc., Roche Pharmaceuticals</i>
	Нелвекс	<i>Aurobindo</i>
	Нелвир	<i>Cipla</i>
	Нелфин	<i>Genixpharma</i>
	Нефавир	<i>Ranbaxy</i>
<b>Ритонавир (RTV)</b>	Норвир	<i>Abbott Laboratories</i>
	Ритовир	<i>Hetero/Genix</i>
<b>Саквинавир (SQV)</b>	Фортоваза: <i>Европа, Соединенное Королевство, США</i>	<i>Roche Pharmaceuticals</i>
	Инвираза: <i>Соединенное Королевство, США</i>	
<b>Фосампренавир (FPV)</b>	Лексива: <i>США</i> , Телзир: <i>Соединенное Королевство</i>	<i>Viiiv u Vertex</i>

## Приложение 9. Словарь

**Большие мутации** – изменения вирусной РНК, которые приводят к возникновению устойчивости к тем или иным АРВ-препаратам или целому классу препаратов.

**Генетический барьер** – термин, отражающий число мутаций, необходимых для приобретения вирусом устойчивости к лекарственному средству. Если для развития устойчивости достаточно одной мутации, генетический барьер низкий, а если для этого требуется 10 мутаций – очень высокий (критерии пересматриваются). Понятие «генетический барьер» относится и ко всей схеме АРТ.

**Лекарственная устойчивость** – результат мутаций вирусного генома (что приводит к замене аминокислот в вирусных белках). Большинство мутаций приводит к гибели вируса; при некоторых мутациях вирус сохраняет жизнеспособность. О лекарственной устойчивости говорят тогда, когда вирус сохраняет повышенную способность репликации в присутствии АРВ-препаратов. Однако в большинстве случаев развитие устойчивости снижает жизнеспособность вируса, что проявляется в замедлении его репликации в отсутствие АРВ препарата по сравнению с вирусом без мутаций.

**Малые мутации** проявляются только в сочетании с другими; они могут способствовать развитию устойчивости либо противодействовать влиянию других больших и малых мутаций на чувствительность вируса к противовирусным препаратам и его способность к репродукции.

**Мутации устойчивости к аналогам тимидина (ТАМ)** обычно являются результатом лечения зидовудином.

**Нуклеозидная основа (базовый компонент)** – часть схемы АРТ, обычно состоящая из двух НИОТ, которые комбинируют с ННИОТ, с ИП или с ингибитором интегразы. Под оптимизацией нуклеозидной основы понимают подбор комбинации предположительно активных НИОТ на основании результатов исследования лекарственной устойчивости.

**Приверженность** – способность пациента принимать АРВ-препараты в соответствии с назначениями и в нужное время (соблюдение режима лечения). Высокий уровень приверженности определяется как прием более 95% доз препаратов; низким уровнем считается все, что ниже 95%. При лечении некоторыми препаратами (теми, что имеют длительный период полувыведения) приверженность, по-видимому, имеет несколько меньшее значение.

**Точечная мутация** – замена одного нуклеотида в РНК вируса, которая приводит к развитию устойчивости к препарату или целому классу препаратов. Например, мутация 103 вызывает устойчивость ко всем ННИОТ в результате изменения этого (103-го) нуклеотида.

## Приложение 10. Перспективы

Исследования в области АРТ продолжаются: изучаются способы составления схем, с тем чтобы повысить эффективность и переносимость АРТ и приверженность ей пациентов, изучаются вопросы тактики и стратегии лечения. Ниже перечислен ряд вопросов, прояснение которых ожидается в ближайшие годы.

### Когда начинать АРТ

АРТ снижает риск оппортунистических инфекций и непосредственно вызываемых ВИЧ заболеваний, а также риск передачи ВИЧ от матери ребенку. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных с хронической инфекцией, вызванной вирусами гепатита В или С, АРТ по всей вероятности замедляет развитие фиброза печени. В настоящее время рекомендации направлены на то, чтобы извлечь из АРТ все эти выгоды. Считается, что АРТ может снижать и риск других сопутствующих заболеваний, которые не связаны напрямую с ВИЧ: сердечно-сосудистых заболеваний, хронических обструктивных заболеваний легких, злокачественных новообразований, не относящихся к СПИД-индикаторным; а также болезней печени и почек, не связанных с коинфекцией, вызванной вирусами гепатита В или С. Проводятся рандомизированные клинические исследования, призванные выяснить, действительно ли от АРТ есть дополнительная польза, помимо той, о которой уже известно. Если да, это внесет существенные коррективы в определение времени начала АРТ.

Не прекращаются споры о том, позволит ли более широкое применение АРТ (за пределами показаний, перечисленных в настоящей версии рекомендаций) снизить частоту новых случаев ВИЧ-инфекции. Известно, что на фоне АРТ заразность самих ЛЖВ уменьшается, но приведет ли расширение круга лиц, получающих терапию (возможно, назначение АРТ тем, кто в ней пока не нуждается), к значительному сдерживанию распространения вируса и, таким образом, к спаду эпидемии? На этот волнующий общественное здравоохранение вопрос должны ответить проводимые в настоящее время исследования.

Многие ЛЖВ обращаются за медицинской помощью только на поздних стадиях заболевания и умирают, потому что начинают АРТ слишком поздно. Этих смертей удастся избежать, если системы здравоохранения смогут улучшить подход к выявлению ВИЧ-инфицированных и охвату их помощью на ранних стадиях заболевания. Для того, чтобы решить эту насущную проблему общественного здравоохранения, требуется проведение исследований.

### Как составлять схему АРТ

По-видимому, в ближайшие годы выбор схем АРТ первого ряда станет разнообразнее. Сейчас изучаются схемы без НИОТ и возможности уменьшения количества препаратов в схеме. Испытываются новые АРВ-препараты, в том числе ННИОТ второго поколения и ингибиторы интегразы. После того, как выяснится вопрос об эффективности и переносимости этих новых схем АРТ, потребуются дополнительные исследования для решения стратегического вопроса – в каком порядке использовать схемы терапии, чтобы АРТ как можно дольше сохраняла свою эффективность.

Использование комбинированных препаратов с фиксированным содержанием активных веществ и прием лекарств один раз в сутки оказались важнейшими способами повышения приверженности лечению. Возможностей для создания комбинированных препаратов много, и в ближайшие годы выбор антиретровирусных препаратов с фиксированным содержанием активных веществ должен существенно расшириться.

### **Излечение и функциональное освобождение от ВИЧ-инфекции**

Этот вопрос находится в центре внимания постоянно идущих интенсивных исследований. Однако безопасный и надежный способ навсегда избавить уже зараженного человека от ВИЧ пока трудно представить. Поэтому появилась идея «функционального освобождения» от ВИЧ – не уничтожение инфекции как таковой, а поддержание здоровья без помощи АРТ. Ученые предпринимают попытки найти вмешательства, которые бы позволили это достичь. Пока же можно добиться нормальной (или близкой к нормальной) продолжительности жизни – если АРТ начата на относительно ранних стадиях заболевания, в полной мере активна, хорошо переносится и не утрачивает своей эффективности до смерти человека. Это удалось уже многим ЛЖВ, и мы надеемся, что с помощью данных рекомендаций круг таких лиц существенно расширится.

## Библиография

1. Finzi D et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nature Medicine*, 1999, 5(5):512–517.
2. Chun TW et al. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998, 95(15):8869–8873.
3. Mocroft A et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*, 1998, 352(9142):1725–1730.
4. Palella FJ, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338(13):853–860.
5. Hogg R. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*, 2008, 372(9635):293–299.
6. Mofenson LM et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341(6):385–393.
7. Donnell D et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*, 2010, 375(9731):2092–2098.
8. Gilks CF et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet*, 2006, 368(9534):505–510.
9. Lohse N et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005. *Annals of Internal Medicine*, 2007, 146(2):87–95.
10. Bhaskaran K et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA*, 2008, 300(1):51–59.
11. Gupta RK et al. Virological monitoring and resistance to first-line highly active antiretroviral therapy in adults infected with HIV-1 treated under WHO guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases* 2009 Jul;9(7):409–17.
12. WHO HIV/AIDS Publications, guidelines portal. World Health Organisation, 2011 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/index.html>, accessed 30 May 2011).
13. Wilson IB et al. Quality of HIV care provided by nurse practitioners, physician assistants, and physicians. *Annals of Internal Medicine*, 2005, 143(10):729–736.
14. Mellors JW et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of Internal Medicine*, 1997,126(12):946–954.
15. Murray JS et al. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS*, 1999, 13(7):797–804.
16. Marschner IC et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 1998,177(1):40–47.
17. Weinstock HS et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naive HIV-1-infected persons in 10 US cities. *Journal of Infectious Diseases*, 2004,189(12):2174–2180.
18. Wheeler WH et al. Prevalence of transmitted drug resistance associated mutations and HIV-1 subtypes in new HIV-1 diagnoses, U.S.-2006. *AIDS*, 2010, (8):1203–1212.
19. Vercauteren J et al. Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *Journal of Infectious Diseases*, 2009, 200(10):1503–1508.
20. Bannister WP et al. Transmitted drug resistant HIV-1 and association with virologic and CD4 cell count response to combination antiretroviral therapy in the EuroSIDA Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 48(3):324–333.
21. Bansi L et al. Impact of transmitted drug-resistance on treatment selection and outcome of first-line Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 53(5):633–639.

22. Poggensee G et al. Impact of transmission of drug-resistant HIV on the course of infection and the treatment success. Data from the German HIV-1 Seroconverter Study. *HIV Medicine*, 2007, 8(8):511–519.
23. Mallal S et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358(6):568–579.
24. Mazurek GH et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports*, 2010, 59(RR-5):1–25.
25. Sandy CJ et al. Screening for cytomegalovirus retinitis in HIV-positive and AIDS patients. *QJM*, 1995, 88(12):899–903.
26. Soliman EZ et al. Prevalence and prognostic significance of ECG abnormalities in HIV-infected patients: results from the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy study. *Journal of Electrocardiology*, 2010, Dec 7.
27. Markowitz M et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *Lancet*, 2005, 365(9464):1031–1018.
28. Urbina A, Jones K. Crystal methamphetamine, its analogues, and HIV infection: medical and psychiatric aspects of a new epidemic. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38(6):890–899.
29. Lucas GM et al. Illicit drug use and HIV-1 disease progression: a longitudinal study in the era of highly active antiretroviral therapy. *American Journal of Epidemiology*, 2006, 163(5):412–420.
30. Degenhardt L et al. Prevention of HIV infection for people who inject drugs: why individual, structural, and combination approaches are needed. *Lancet*, 2010, 376(9737):285–301.
31. Coates TJ, Richter L, Caceres C. Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better. *Lancet*, 2008, 372(9639):669–684.
32. Aceijas C et al. Access and coverage of needle and syringe programmes (NSP) in central and eastern Europe and central Asia. *Addiction*, 2007, 102(8):1244–1250.
33. Montaner JS et al. Expanded highly active antiretroviral therapy coverage among HIV-positive drug users to improve individual and public health outcomes. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 55( Suppl 1):S5–S9.
34. Mathers BM et al. HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional, and national coverage. *Lancet*, 2010, 375(9719):1014–1028.
35. Wolfe D, Carrieri MP, Shepard D. Treatment and care for injecting drug users with HIV infection: a review of barriers and ways forward. *Lancet*, 2010, 376(9738):355–366.
36. Phillips AN et al. When should antiretroviral therapy for HIV be started? *BMJ*, 2007, 334(7584):76–78.
37. Sterne JA et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*, 2009, 373(9672):1352–1363.
38. Kitahata MM et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *New England Journal of Medicine*, 2009, 360(18):1815–1826.
39. Ray M et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*, 2010, 24(1):123–137.
40. Siegfried N, Uthman OA, Rutherford GW. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naïve adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (3):CD008272.
41. Gazzard BG. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Medicine*, 2008, (8):563–608.
42. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. Washington, Department of Health and Human Services, 2011 (<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, accessed 1 June 2011).
43. Salzberger B et al. German-Austrian recommendations for the antiretroviral therapy of HIV-infection (status May 2004). *European Journal of Medical Research*, 2004, 9(11):491–504.
44. Egger M et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, 2002, 360(9327):119–129.

45. Phillips AN et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. *AIDS*, 2001, 15(18):2385–2395.
46. Sterling TR et al. Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 188(11):1659–1665.
47. Opravil M 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(10):1371–1381.
48. Palella FJ et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138(8):620–626.
49. Severe P et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363(3):257–265.
50. Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Medicine*, 2008, (2):65–71.
51. *Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Recommendations for a public health approach* (2010 version). Geneva, World Health Organization, 2010.
52. Rodriguez B et al. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *JAMA*, 2006, 296(12):1498–1506.
53. Phillips AN et al. Ongoing changes in HIV RNA levels during untreated HIV infection: implications for CD4 cell count depletion. *AIDS*, 2010, 24(10):1561–1567.
54. Jain V et al. Transmitted drug resistance in persons with acute/early HIV-1 in San Francisco, 2002–2009. *Public Library of Science One*, 2010, 5(12):e15510.
55. Bansi L et al. Trends over calendar time in antiretroviral treatment success and failure in HIV clinic populations. *HIV Medicine*, 2010, (7):432–438.
56. Balode D et al. Low prevalence of transmitted drug resistance among newly diagnosed HIV-1 patients in Latvia. *Journal of Medical Virology*, 2010, 2(12):2013–2018.
57. Bennett DE et al. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antiviral Therapy*, 2008, 13(Suppl 2):25–36.
58. Bennett DE et al. The World Health Organization’s global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance. *Antiviral Therapy*, 2008, 13(Suppl 2):1–13.
59. Bennett DE et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *Public Library of Science One*, 2009, 4(3):e4724.
60. Thio CL et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*, 2002, 360(9349):1921–1926.
61. Weber R et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Archives of Internal Medicine*, 2006, 166(15):1632–1641.
62. Smith C. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS*, 2010, 24(10):1537–1548.
63. Mocroft A et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 55(2):262–270.
64. Baker JV et al. Untreated HIV infection and large and small artery elasticity. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 52(1):25–31.
65. Marin B et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2009, 23(13):1743–1753.
66. Grulich AE et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 370(9581):59–67.
67. Guiguet M et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncology*, 2009, 10(12):1152–1159.
68. Schwartz EJ et al. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005, 16(8):2412–2420.
69. Friis-Moller N et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356(17):1723–1735.

70. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS*, 2008, 22(18):2409–2418.
71. Stein JH. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 38(2):115–123.
72. Obel N et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44(12):1625–1631.
73. Phillips AN et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antiviral Therapy*, 2008, 13(2):177–187.
74. Diaz PT et al. Respiratory symptoms among HIV-seropositive individuals. *Chest*, 2003, 123(6):1977–1982.
75. Crothers K et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*, 2006, 130(5):1326–1333.
76. Atta MG et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 2006, 21(10):2809–2813.
77. Kalayjian RC et al. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS*, 2008, 22(4):481–487.
78. Estrella M et al. HIV type 1 RNA level as a clinical indicator of renal pathology in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43(3):377–380.
79. Marras D et al. Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nature Medicine*, 2002, 8(5):522–526.
80. Post FA, Holt SG. Recent developments in HIV and the kidney. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2009, 22(1):43–48.
81. Shaw GM et al. HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science*, 1985, 227(4683):177–182.
82. Schmitt FA et al. Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *New England Journal of Medicine*, 1988, 319(24):1573–1578.
83. Robertson KR et al. No gender differences in the progression of nervous system disease in HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 36(3):817–822.
84. Robertson KR et al. Highly active antiretroviral therapy improves neurocognitive functioning. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 36(1):562–566.
85. Bhaskaran K et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Neurology*, 2008, 63(2):213–221.
86. Monforte A et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS*, 2008, 22(16):2143–2153.
87. Reekie J et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer*, 2010, 116(22):5306–5315.
88. Cohen MS, Gay CL. Treatment to prevent transmission of HIV-1. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(Suppl 3):S85–S95.
89. Treating HIV-infected people with antiretrovirals protects partners from infection. Findings result from NIH-funded international study (press release). Washington, National Institutes of Health, 30 May 2011 (<http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2011/Pages/HPTN052.aspx>, accessed 29 August 2011).
90. Vernazza PL et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*, 2000, 14(2):117–121.
91. Quinn TC et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342(13):921–929.
92. Castilla J et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 40(1):96–101.
93. Attia S et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2009, 23(11):1397–1404.
94. Granich RM et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*, 2009, 373(9657):48–57.

95. Wilson DP et al. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet*, 2008 372(9635):314–320.
96. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344(13):984–996.
97. French MA. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. *Current HIV/AIDS Reports*, 2007, 4(1):16–21.
98. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39(1):129–132.
99. Piggott DA, Karakousis PC. Timing of antiretroviral therapy for HIV in the setting of TB treatment. *Clinical and Developmental Immunology*, 2011:103917.
100. Zolopa A et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *Public Library of Science One*, 2009, 4(5):e5575.
101. Abdool Karim SS et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(8):697–706.
102. Blanc F et al. CAMELIA: Survival Benefit Associated With Earlier HAART Initiation in Cambodian HIV-Infected Patients Receiving Tuberculosis Therapy. XVIII International AIDS Conference (AIDS 2010) , 26 July 2010 (Abstract).
103. Koczor CA, Lewis W. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor toxicity and mitochondrial DNA. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 2010, 6(12):1493–1504.
104. Perry CM, Faulds D. Lamivudine. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of HIV infection. *Drugs*, 1997, 53(4):657–680.
105. Masho SW, Wang CL, Nixon DE. Review of tenofovir-emtricitabine. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2007, 3(6):1097–1104.
106. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naive individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, 10:CD008740.
107. Arribas JR et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 47(1):74–78.
108. Zimmermann AE et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42(2):283–290.
109. Karras A et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome and nephrogenic diabetes insipidus. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36(8):1070–1073.
110. Goicoechea M et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 197(1):102–108.
111. Mocroft A et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*, 2010, 24(11):1667–1678.
112. Stellbrink HJ et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 51(8):963–972.
113. Sax PE et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361(23):2230–2240.
114. Smith KY et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*, 2009, 23(12):1547–1556.
115. DeJesus E et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39(7):1038–1046.
116. Saag M et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b\*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46(7):1111–1118.

117. Sabin CA et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*, 2008, 371(9622):1417–1426.
118. Saag MS et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA*, 2004, 292(2):180–189.
119. Berenguer J et al. Didanosine, lamivudine, and efavirenz versus zidovudine, lamivudine, and efavirenz for the initial treatment of HIV type 1 infection: final analysis (48 weeks) of a prospective, randomized, noninferiority clinical trial, GESIDA 3903. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 47(8):1083–1092.
120. Moreno S, Hernandez B, Dronda F. Didanosine enteric-coated capsule: current role in patients with HIV-1 infection. *Drugs*, 2007, 67(10):1441–1462.
121. Smith CJ et al. The role of antiretroviral therapy in the incidence of pancreatitis in HIV-positive individuals in the EuroSIDA study. *AIDS*, 2008, 22(1):47–56.
122. Kovari H et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49(4):626–635.
123. Fischl MA et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *New England Journal of Medicine*, 1987, 317(4):185–191.
124. Staszewski S 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. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341(25):1865–1873.
125. Podzamczar D et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study). *Antiviral Therapy*, 2002, 7(2):81–90.
126. Staszewski S et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*, 2001, 285(9):1155–1163.
127. Haubrich RH et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS*, 2009, 23(9):1109–1118.
128. Ratsela A et al. A randomized factorial trial comparing 4 treatment regimens in treatment-naïve HIV-infected persons with AIDS and/or a CD4 cell count <200 cells/ $\mu$ L in South Africa. *Journal of Infectious Diseases*, 2010, 202(10):1529–1537.
129. Maritz J et al. HIV neuropathy in South Africans: frequency, characteristics, and risk factors. *Muscle and Nerve*, 2010, 41(5):599–606.
130. Van GJ et al. Stavudine- and nevirapine-related drug toxicity while on generic fixed-dose antiretroviral treatment: incidence, timing and risk factors in a three-year cohort in Kigali, Rwanda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2010, 104(2):148–153.
131. Osler M et al. Risk factors for and clinical characteristics of severe hyperlactataemia in patients receiving antiretroviral therapy: a case-control study. *HIV Medicine*, 2010, 11(2):121–129.
132. Cherry CL et al. Age and height predict neuropathy risk in patients with HIV prescribed stavudine. *Neurology*, 2009, 73(4):315–320.
133. Kumarasamy N et al. Spectrum of adverse events after generic HAART in southern Indian HIV-infected patients. *AIDS Patient Care and STDs*, 2008, 22(4):337–344.
134. Murphy RA et al. Antiretroviral therapy-associated toxicities in the resource-poor world: the challenge of a limited formulary. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196(Suppl 3):S449–S456.
135. Gallant JE et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*, 2004, 292(2):191–201.
136. Hill A et al. Systematic review of clinical trials evaluating low doses of stavudine as part of antiretroviral treatment. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2007, 8(5):679–688.
137. Maitland D et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial. *AIDS*, 2005, 19(11):1183–1188.
138. Leon A et al. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS*, 2005, 19(2):213–215.

139. Podzamczar D et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antiviral Therapy*, 2005, 10(1):171–177.
140. Negredo E et al. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41(6):901–905.
141. Squires K et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 36(5):1011–1019.
142. Riddler SA et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358(20):2095–2106.
143. Lennox JL et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomized controlled trial. *Lancet*, 2009, 374(9692):796–806.
144. Cooper DA et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2010, 201(6):803–813.
145. Robbins GK et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349(24):2293–2303.
146. Fundaro C et al. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS*, 2002, 16(2):299–300.
147. Van Leth F et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomized open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*, 2004, 363(9417):1253–1263.
148. Nunez M et al. SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naïve individuals. *HIV Clinical Trials*, 2002, 3(3):186–194.
149. Soriano V et al. Prospective Comparison of Nevirapine and Atazanavir/Ritonavir Both Combined With Tenofovir DF/Emtricitabine in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Patients: ARTEN Study Week 48 Results. 5th IAS Congress, 19–22 July 2009, Cape Town, South Africa (abstract).
150. McIntyre J et al. Efficacy of ART with NVP+TDF/FTC vs LPV/r+TDF/FTC among Antiretroviral-naïve Women in Africa: OCTANE Trial 2/ACTG A5208. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 16-19 2010 . 2010 (abstract).
151. Sanne I et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 191(6):825–829.
152. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 35(5):538–539.
153. Peters PJ et al. Nevirapine-associated hepatotoxicity was not predicted by CD4 count  $\geq 250$  cells/ $\mu$ L among women in Zambia, Thailand and Kenya. *HIV Medicine*, 2010, 11(10):650–660.
154. Coffie PA et al. Incidence and risk factors of severe adverse events with nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected women. MTCT-Plus program, Abidjan, Cote d'Ivoire. *BMC Infectious Diseases*, 2010, 10:188.
155. Kesselring AM et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*, 2009, 23(13):1689–1699.
156. Clumeck N et al. Virological response with fully active etravirine: pooled results from the DUET-1 and DUET-2 trials. *International Journal of STD and AIDS*, 2010, 21(11):738–740.
157. Nelson M et al. A comparison of neuropsychiatric adverse events during 12 weeks of treatment with etravirine and efavirenz in a treatment-naïve, HIV-1-infected population. *AIDS*, 2011, 25(3):335–340.
158. Gilleece Y et al. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV-2-positive individuals 2010. *HIV Medicine*, 2010, 11(10):611–619.
159. Lapadula G et al. Risk of early virological failure of once-daily tenofovir-emtricitabine plus twice-daily nevirapine in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46(7):1127–1129.
160. Mackie N. Resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. In: Geretti AM, editor. *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice*. London, Mediscript, 2006.

161. Dragsted UB et al. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 188(5):635–642.
162. Shulman N et al. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46(12):3907–3916.
163. Malan DR et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 47(2):161–167.
164. Molina JM et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*, 2008, 72(9639):646–655.
165. Molina JM et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 53(3):323–332.
166. Walmsley S et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346(26):2039–2046.
167. Murphy RL et al. Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *HIV Clinical Trials*, 2008, 9(1):1–10.
168. Molina JM et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2007, 23(12):1505–1514.
169. Ortiz R et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*, 2008, 22(12):1389–1397.
170. Mills AM et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*, 2009, 23(13):1679–1688.
171. Eron J Jr et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized non-inferiority trial. *Lancet*, 2006, 368(9534):476–482.
172. Walmsley S et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 50(4):367–374.
173. Eron JJ et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189(2):265–272.
174. Gathe J et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naive subjects through 48 weeks. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 50(5):474–481.
175. Chan-Tack KM et al. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS*, 2007, 21(9):1215–1218.
176. Worm SW et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *Journal of Infectious Diseases*, 2010, 201(3):318–330.
177. Lennox JL et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 55(1):39–48.
178. Gulick RM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350(18):1850–1861.
179. Kumar PN et al. A prospective, 96-week study of the impact of Trizivir, Combivir/nelfinavir, and lamivudine/stavudine/nelfinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naive patients: effect of sex and ethnicity. *HIV Medicine*, 2006, 7(2):85–98.
180. DART Virology Group and Trial Team. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1-infected adults in Africa. *AIDS*, 2006, 20(10):1391–1399.

181. Gallant JE et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(11):1921–1930.
182. Gerstoft J et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS*, 2003, 17(14):2045–2052.
183. Roge BT et al. K65R with and without S68: a new resistance profile in vivo detected in most patients failing abacavir, didanosine and stavudine. *Antiviral Therapy*, 2003, 8(2):173–182.
184. Cooper DA et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2010, 201(6):803–813.
185. Sax PE. Maraviroc for treatment-naive patients with HIV-1 infection: is the glass half empty or half full? *Journal of Infectious Diseases*, 2010, 201(6):797–799.
186. Matthews GV et al. Combination HBV therapy is linked to greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfecting individuals. *AIDS*, 2009, 23(13):1707–1715.
187. Avihingsanon A et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine compared with emtricitabine alone in antiretroviral-naive HIV-HBV coinfection in Thailand. *Antiviral Therapy*, 2010, 15(6):917–922.
188. Benhamou Y et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*, 1999, 30(5):1302–1306.
189. Den Brinker M et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*, 2000, 14(18):2895–2902.
190. Wit FW et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 186(1):23–31.
191. Cohen K et al. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy on nevirapine plasma concentrations in South African adults with HIV-associated tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, 61(2):389–393.
192. Lopez-Cortes LF et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clinical Pharmacokinetics*, 2002, 41(9):681–690.
193. Manosuthi W et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS*, 2006, 20(1):131–132.
194. L'homme RF et al. Clinical experience with the combined use of lopinavir/ritonavir and rifampicin. *AIDS*, 2009, 23(7):863–865.
195. Mallolas J et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Medicine*, 2007, 8(2):131–134.
196. Gray A, Abdool Karim SS, Gengiah TN. Ritonavir/saquinavir safety concerns curtail antiretroviral therapy options for tuberculosis-HIV-co-infected patients in resource-constrained settings. *AIDS*, 2006, 20(2):302–303.
197. Haas DW et al. Hepatotoxicity and gastrointestinal intolerance when healthy volunteers taking rifampin add twice-daily atazanavir and ritonavir. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 50(3):290–293.
198. Friedland G et al. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 58(6):1299–1302.
199. Shipton LK et al. Safety and efficacy of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral treatment in adults treated for TB-HIV co-infection in Botswana. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(3):360–366.
200. Wang C et al. The effect of HIV infection on overdose mortality. *AIDS*, 2005, 19(9):935–942.
201. Bruce RD et al. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43(Suppl 4):S216–S223.
202. Bruce RD, Altice FL, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between drugs of abuse and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *Expert Reviews on Clinical Pharmacology*, 2008, 1(1):115–127.
203. Gruber VA, Cance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Current HIV/AIDS Reports*, 2010, 7(3):152–160.

204. Paterson DL et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*, 2000, 133(1):21–30.
205. Arnsten JH et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 33(8):1417–1423.
206. Chesney MA. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 43(Suppl 1):S149–S155.
207. Raffa JD et al. Intermediate highly active antiretroviral therapy adherence thresholds and empirical models for the development of drug resistance mutations. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 47(3):397–399.
208. Parkin NT et al. Loss of antiretroviral drug susceptibility at low viral load during early virological failure in treatment-experienced patients. *AIDS*, 2000, 14(18):2877–2887.
209. Aleman S et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*, 2002, 16(7):1039–1044.
210. Mackie NE et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients with low-level viremia. *Journal of Infectious Diseases*, 2010, 201(9):1303–1307.
211. Phillips A et al. Effect on transmission of HIV-1 resistance of timing of implementation of viral load monitoring to determine switches from first to second line antiretroviral regimens in resource-limited settings. *AIDS*, 2010, 25(6):843–850.
212. Murri R et al. Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy: evidence from the Italian cohort of antiretroviral-naïve patients study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 41(1):23–30.
213. Lima VD et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 50(5):529–536.
214. Schneider J et al. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Journal of General Internal Medicine*, 2004, 19(11):1096–1103.
215. Halkitis PN et al. The physical, emotional and interpersonal impact of HAART: exploring the realities of HIV seropositive individuals on combination therapy. *Journal of Health Psychology*, 2005, 10(3):345–358.
216. Gardner EM et al. Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. *AIDS*, 2009, 23(9):1035–1046.
217. Cambiano V et al. Long-term trends in adherence to antiretroviral therapy from start of HAART. *AIDS*, 2010, 24(8):1153–1162.
218. Uhlmann S et al. Methadone maintenance therapy promotes initiation of antiretroviral therapy among injection drug users. *Addiction*, 2010, 105(5):907–913.
219. Walsh JC et al. Reasons for non-adherence to antiretroviral therapy: patients' perspectives provide evidence of multiple causes. *AIDS Care*, 2001, 13(6):709–720.
220. Bamberger JD et al. Helping the urban poor stay with antiretroviral HIV drug therapy. *American Journal of Public Health*, 2000, 90(5):699–701.
221. Tuldra A et al. Prospective randomized two-Arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2000, 25(3):221–228.
222. Small W et al. The impact of incarceration upon adherence to HIV treatment among HIV-positive injection drug users: a qualitative study. *AIDS Care*, 2009, 21(6):708–714.
223. Walsh JC, Sherr L. An assessment of current HIV treatment adherence services in the UK. *AIDS Care*, 2002, 14(3):329–334.
224. Cingolani A et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS*, 2002, 16(3):369–379.
225. Mannheimer S et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34(8):1115–1121.

226. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30(Suppl 2):S171–S176.
227. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 28(1):47–58.
228. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics*, 2001, 8:1296–1310.
229. Bartlett JA et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS*, 2006, 20(16):2051–2064.
230. Bartlett JA et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS*, 2001, 15(11):1369–1377.
231. Fumaz CR et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29(3):244–253.
232. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29(Suppl 1):S2–S10.
233. Simoni JM et al. Efficacy of interventions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and HIV-1 RNA viral load. A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 43(Suppl 1):S23–S35.
234. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS*, 2010, 24(18):2835–2840.
235. Altice FL et al. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45(6):770–778.
236. Goggin K, Liston RJ, Mitty JA. Modified directly observed therapy for antiretroviral therapy: a primer from the field. *Public Health Reports*, 2007, 122(4):472–481.
237. Tsai AC et al. A marginal structural model to estimate the causal effect of antidepressant medication treatment on viral suppression among homeless and marginally housed persons with HIV. *Archives of General Psychiatry*, 2010, 67(12):1282–1290.
238. Altice FL et al. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet*, 2010, 376(9738):367–387.
239. Pop-Eleches C et al. Mobile phone technologies improve adherence to antiretroviral treatment in a resource-limited setting: a randomized controlled trial of text message reminders. *AIDS*, 2011, 25(6):825–834.
240. Mugenyi P et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring of HIV antiretroviral therapy in Africa (DART): a randomized non-inferiority trial. *Lancet*, 2010, 375(9709):123–131.
241. Coutinho A, Mermin J, Ekwaru JP. Utility of routine viral load, CD4 cell count, and clinical monitoring among HIV-infected adults in Uganda: a randomized trial. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston 3–6 February 2008 (abstract).
242. Moore AL et al. Raised viral load in patients with viral suppression on highly active antiretroviral therapy: transient increase or treatment failure? *AIDS*, 2002, 16(4):615–618.
243. Parkin NT et al. Loss of antiretroviral drug susceptibility at low viral load during early virological failure in treatment-experienced patients. *AIDS*, 2000, 14(18):2877–2887.
244. Aleman S et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*, 2002, 16(7):1039–1044.
245. Karlsson AC et al. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *AIDS*, 2004, 18(7):981–989.
246. Kieffer TL et al. Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189(8):1452–1465.
247. Havlir DV et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *JAMA*, 2001, 286(2):171–179.
248. Nettles RE et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*, 2005, 293(7):817–129.

249. Reekie J et al. History of viral suppression on combination antiretroviral therapy as a predictor of virological failure after a treatment change. *HIV Medicine*, 2010, 11(7):469–478.
250. *ART failure and strategies for switching ART regimens*. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 2007.
251. Le Moing V et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185(4):471–480.
252. Smith CJ et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 190(10):1860–1868.
253. Huttner AC et al. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS*, 2007, 21(8):939–946.
254. Race EM et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet*, 1998, 351(9098):252–255.
255. Koval CE et al. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 35(4):491–493.
256. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, 18(12):1615–1627.
257. Haddow LJ, Moosa MY, Easterbrook PJ. Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*, 2010, 24(1):103–108.
258. Meintjes G et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8(8):516–523.
259. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS*, 2009, 23(15):1971–1975.
260. Rewari BB et al. Evaluating Patients for Second-Line Antiretroviral Therapy in India: The Role of Targeted Viral Load Testing. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1 October 2010 (e-pub).
261. Lynen L et al. An algorithm to optimize viral load testing in HIV-positive patients with suspected first-line antiretroviral therapy failure in Cambodia. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 52(1):40–48.
262. Deeks SG et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344(7):472–480.
263. Ledergerber B et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*, 2004, 364(9428):51–62.
264. Mocroft A et al. Estimated average annual rate of change of CD4(+) T-cell counts in patients on combination antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*, 2010, 15(4):563–570.
265. Hosseinipour MC et al. The public health approach to identify antiretroviral therapy failure: high-level nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line antiretroviral therapy. *AIDS*, 2009, 23(9):1127–1134.
266. Randomized trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet*, 1997, 349(9063):1413–1421.
267. Castagna A et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS*, 2006, 20(6):795–803.
268. Fox Z et al. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antiviral Therapy*, 2006, 11(6):761–770.
269. Ruxrungtham K et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Medicine*, 2008, 9(10):883–896.

270. Madruga JV et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomized controlled phase III trial. *Lancet*, 2007, 370(9581):49–58.
271. Clotet B et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomized trials. *Lancet*, 2007, 369(9568):1169–1178.
272. Madruga JV et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2007, 370(9581):29–38.
273. Lazzarin A et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2007, 370(9581):39–48.
274. Katlama C et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*, 2009, 23(17):2289–2300.
275. Yazdanpanah Y et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49(9):1441–1449.
276. Grinsztejn B et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomized controlled trial. *Lancet*, 2007, 369(9569):1261–1269.
277. Steigbigel RT et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359(4):339–354.
278. Wittkop L et al. Virological and immunological response in HIV-1-infected patients with multiple treatment failures receiving raltegravir and optimized background therapy, ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, 63(6):1251–1255.
279. Eron JJ et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomized controlled trials. *Lancet*, 2010, 375(9712):396–407.
280. Gulick RM et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359(14):1429–1441.
281. Collier AC et al. Randomized study of dual versus single ritonavir-enhanced protease inhibitors for protease inhibitor-experienced patients with HIV. *HIV Clinical Trials*, 2008, 9(2):91–102.
282. Lawrence J et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349(9):837–846.
283. Cardiello PG et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40(4):594–600.
284. Ananworanich J et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) retreatment in patients on CD4-guided therapy achieved similar virologic suppression compared with patients on continuous HAART: the HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration 001.4 study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 39(5):523–529.
285. El-Sadr et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355(22):2283–2296.
286. Danel C et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomized trial. *Lancet*, 2006, 367(9527):1981–1989.
287. Pogany K et al. Effects of active treatment discontinuation in patients with a CD4+ T-cell nadir greater than 350 cells/mm<sup>3</sup>: 48-week Treatment Interruption in Early Starters Netherlands Study (TRISTAN). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2007, 44(4):395–400.
288. Fixed duration interruptions are inferior to continuous treatment in African adults starting therapy with CD4 cell counts < 200 cells/microl. *AIDS*, 2008, 22(2):237–247.
289. Fox Z et al. Viral resuppression and detection of drug resistance following interruption of a suppressive non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS*, 2008, 22(17):2279–2289.